

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK KULIT BUAH DURIAN DAN *ITRACONAZOLE*
DALAM MENGHAMBAT PERTUMBUHAN *Candida albicans***

**THE EFFECT OF DURIAN PEEL EXTRACT AND *ITRACONAZOLE* COMBINATION IN
INHIBITING THE GROWTH OF *Candida albicans***

Siti Rusdiana Puspa Dewi, Lizzana Farianty, Ahdiyati Sukmawan
Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Correspondence e-mail to: sitirusdiana@fk.unsri.ac.id

Abstrak

Itraconazole merupakan salah satu obat sintetik yang memiliki keterbatasan dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans* (*C. albicans*). Kulit buah durian (*Durio zibethinus L.*) merupakan salah satu tanaman yang memiliki efek antifungal karena mengandung senyawa organik seperti flavonoid, tanin, dan saponin yang mampu menghambat pertumbuhan *C. albicans*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menetapkan potensi pengaruh pemberian kombinasi ekstrak kulit buah durian dengan dan tanpa *itraconazole* terhadap pertumbuhan *C. albicans* in vitro. Penelitian ini menggunakan metode *checkerboard* dengan 6 jenis konsentrasi ekstrak kulit buah durian dan 5 jenis konsentrasi *itraconazole* dalam menentukan KHM kombinasi. KHM kombinasi bahan uji diuji pada media SDA untuk menetapkan pengaruh kombinasi bahan uji terhadap *C. albicans* melalui zona hambat yang dibandingkan dengan *itraconazole* (kontrol positif), ekstrak kulit buah durian, dan akuades (kontrol negatif). Hasil dari penelitian ini menunjukkan pemberian bahan uji kombinasi berpotensi menghambat pertumbuhan *C. albicans* tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi bahan uji. Semakin tinggi konsentrasi kulit buah durian atau *itraconazole*, maka semakin meningkat pula daya hambat pertumbuhan *C. albicans*. Kesimpulan dari penelitian ini adalah kombinasi ekstrak kulit buah durian dengan *itraconazole* berpotensi menghambat pertumbuhan *C. albicans* in vitro.

Kata Kunci: *Candida albicans*, ekstrak kulit buah durian, *itraconazole*

Abstract

Itraconazole is a synthetic drug that has limitations in inhibiting *Candida albicans* (*C. albicans*) growth. Durian peel (*Durio zibethinus L.*) is one of the plants that have antifungal effect because it contains organic compounds such as flavonoid, tannin, and saponin that could inhibit *C. albicans* growth. The aim of this study was to determine the potential effect of durian peel extract with and without *itraconazole* in inhibiting the growth of *C. albicans* in vitro. This study used a *checkerboard* method with 6 types of durian peel extract concentration and 5 types of *itraconazole* concentrations in determining MIC combination. MIC combination was tested in SDA media to establish the test materials against *C. albicans* through inhibition zone which compared with *itraconazole* (positive control), durian peel extract and aquadest (negative control). The results of this study showed that the administration of combination test materials has the potential to inhibit the growth of *C. albicans* without being affected by the concentration of the test materials. The higher the concentration of durian peel extract or *itraconazole*, the more the inhibitory growth of *C. albicans* increased. It can be concluded that the combination of durian peel extract and *itraconazole* has potential in inhibiting the growth of *C. albicans* in vitro.

Keyword: *Candida albicans*, durian peel extracts, *itraconazole*

PENDAHULUAN

Infeksi jamur merupakan masalah yang sering terjadi pada rongga mulut. Umumnya infeksi jamur ini sering disebabkan oleh *Candida albicans*. Di rongga mulut, *C. albicans* memiliki populasi 20-50%. *Candida albicans* bukan patogen, namun jamur ini mampu berubah menjadi patogen dan menyebabkan terjadinya kandidiasis sistemik maupun lokal tergantung dengan kondisi tubuh dari *host* nya.^{1,2} Salah satu dari akibat infeksi jamur pada rongga mulut *C. albicans* adalah *oral thrush*.

Untuk menangani permasalahan yang ditimbulkan akibat dari infeksi jamur pada rongga mulut, dibutuhkan perawatan seperti penggunaan obat antifungal. Pengobatan alternatif pertama yang mulai diperkenalkan pada tahun 1980 adalah *itraconazole* dan *fluconazole* dari golongan *azole* dengan sub golongan *triazole*. Golongan ini merupakan spektrum luas yang mampu menghambat ragi dan filamen *fungi* (jamur).³ *Itraconazole* merupakan salah satu obat golongan *triazole* yang sering digunakan dalam mencegah kandidiasis oral, baik sebagai terapi jangka pendek maupun panjang.^{3,4} *Itraconazole* ini merupakan antijamur lini kedua (*second line therapy*) bila terjadi resistensi terhadap *fluconazole*, karena *itraconazole* memiliki spektrum yang lebih luas.⁴

Obat alternatif lain dalam terapi kandidiasis adalah dengan menggunakan tanaman. Kandungan obat dalam tanaman bisa didapatkan dari bagian tanaman seperti daun, kulit, buah, biji, batang, dan akar, namun tidak semua tanaman memiliki efek medis seperti ini. Buah Durian (*Durio zibethinus L.*) merupakan salah satu tanaman yang memiliki efek obat didalamnya.⁵ Pada *Durio zibethinus L.* salah satu bagian yang menjadi bahan alternatif adalah kulitnya. Khasiat dari kulit buah durian ini adalah mampu menjadi salah satu antifungal yang dapat menghambat *C.albicans*.⁵

Kulit buah durian memiliki banyak kandungan senyawa organik, seperti alkaloid, saponin, tanin, fenolik, flavonoid, dan triterpenoid.⁵ Senyawa flavonoid dan tanin yang terkandung dalam ekstrak kulit buah durian termasuk golongan senyawa fenolik.⁶ Senyawa fenolik akan berinteraksi dengan protein membran sel melalui proses adsorpsi yang melibatkan ikatan hidrogen dengan cara

membentuk ikatan pada bagian hidrofilik dari membran sel. Kemampuan tanin ini mampu membuat gangguan pada membran *C.albicans* melalui presipitasi protein.^{5,6}

Bondaryk *et al*, 2013 mengatakan bahwa beberapa antifungal seperti golongan *azole*, *poliena*, *pirimidin* sering memiliki keterbatasan dalam perawatan kandidiasis akibat toksisitas obat yang tinggi, pertimbangan terapi, dan resistensi obat.⁷ Kesulitan ini menyebabkan dibutuhkannya kombinasi obat dalam perawatan kandidiasis. Dalam studi yang pernah dilakukan, *itraconazole* dan kulit buah durian memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans*.⁷

Potensi kedua bahan ini dapat menjadi antifungal yang lebih baik jika dikombinasikan, namun penelitian terhadap pemberian kombinasi kedua bahan tersebut terhadap pertumbuhan *C. albicans* belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk menetapkan potensi pengaruh kombinasi ekstrak kulit buah durian dan *itraconazole*, dibandingkan dengan *itraconazole* preparat tunggal dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans*.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratoris secara *in vitro* dengan desain *posttest-only control group*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Genetika dan Bioteknologi Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah inkubator (*MemmeriTM, German*), timbangan digital (*OhausTM, German*), kertas timbang, *blender* (*PhilipsTM, Japan*), evaporator (*BuchivoratorTM, German*), botol kaca tempat penyimpanan ekstrak kulit buah durian, pipet mikro, pipet pengaduk, lampu spritus, pipet tetes, ose bundar, tabung reaksi, rak tabung reaksi, penjepit, gelas ukur, *sliding caliper* dengan ketelitian 0,01 mm (*Tricle bandTM, German*), cawan petri, kertas saring, kertas cakram dengan diameter 0,6 mm, *microplate 96-wells*, dan autoklaf. Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah ekstrak kulit buah durian yang diambil dari Tanjung Lubuk, Kabupaten Ogan Koemring Ilir, Sumatera Selatan, *itraconazole*, media *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA) (Oxoid,

United Kingdom), media *Sabouraud Dextrose Broth* (SDB) (Oxoid, United Kingdom), biakan *C. albicans* ATCC 10231, dan akuades.

Pembuatan Ekstrak Kulit Buah Durian

Kulit buah durian dipotong kecil-kecil dan diambil bagian dalamnya saja lalu dibersihkan dan dikeringkan di udara terbuka yang terlindung dari cahaya matahari langsung. Kulit yang sudah kering dihaluskan dengan blender lalu disaring dengan saringan berdiameter lubang 1 mm sehingga didapatkan 500 gram serbuk kulit buah durian. Sampel bubuk dibungkus kertas saring, kemudian dimasukkan ke dalam tabung soxhlet. Labu soxhlet diisi dengan pelarut etanol 70%. Unit soxhlet dilakukan pemanasan pada suhu titik didih pelarut (78,3°C). Ekstraksi dilakukan selama 10 jam hingga pelarut yang terdapat pada labu tidak berwarna. Ekstrak yang didapat dilakukan evaporasi dengan menggunakan evaporator pada suhu 50°C sampai diperoleh ekstrak kering. Proses di atas menghasilkan ekstrak kulit buah durian murni 100% yang kental dan siap digunakan.

Penentuan Nilai KHM

Penentuan Kadar Hambat Minimal (KHM) dilakukan dengan metode *checkerboard* pada mikroplat. Mikroplat terdiri dari bagian sumur vertikal dan horizontal. Pada bagian sumur vertikal terdiri dari sumur A-H diberikan ekstrak kulit buah durian, sedangkan sumur horizontal terdiri dari sumur 1-12 diberikan zat aktif *itraconazole*.

Pada penentuan KHM ekstrak kulit buah durian, masing-masing sumur dimasukkan SDB sebanyak 100µl. Sumur kolom H hanya berisi media SDB dan sumur kolom G sebagai kontrol negatif yakni media SDB dan suspensi jamur. Sumur kolom F ditambahkan ekstrak kulit buah durian 50% sebanyak 100µl, setelah homogen diambil sebanyak 100µl campuran dan dimasukkan ke dalam kolom dengan penurunan kelipatan dua pada sumur E dengan konsentrasi 25%, sumur D 12,5%, sumur C 6,25%, sumur B 3,125%, dan sumur A 1,56%. 10µl suspensi jamur *C. albicans* ditambahkan pada sumur kolom mikrodilusi A sampai G. Plat mikrodilusi diinkubasikan selama 24 jam dengan suhu 35°C. Nilai KHM didapatkan dari konsentrasi

terkecil dimana tidak ditemukan endapan jamur pada dasar plat mikrodilusi.

Pada penentuan KHM *itraconazole*, masing-masing sumur dimasukkan SDB sebanyak 100µl. Sumur kolom ke-2 ditambahkan *itraconazole* 32 µg/ml sebanyak 100 µl, setelah homogen diambil sebanyak 100µl campuran dan dimasukkan ke dalam kolom ke-3. Proses dilusi ini dilanjutkan sampai kolom mikrodilusi ke-6. 10µl suspensi jamur *C. albicans* (10³ CFU/mL) ditambahkan pada sumur kolom mikrodilusi ke-2 sampai ke-6. Plat mikrodilusi diinkubasikan selama 24 jam dalam inkubator dengan suhu 35°C dalam suasana aerob. Nilai KHM didapatkan dari konsentrasi terkecil, dimana tidak ditemukan endapan jamur pada dasar plat mikrodilusi.

Pencampuran Ekstrak Kulit Buah Durian dan itraconazole

Pada penentuan konsentrasi pencampuran ekstrak kulit buah durian dan *itraconazole* dipilih dari 4x KHM, 2x KHM, KHM, ½ KHM, ¼ KHM yang didapat dengan menggunakan metode *checkerboard*. Ekstrak *itraconazole* diletakkan secara horizontal dan ekstrak kulit buah durian diletakkan secara vertikal. Larutan uji dikombinasikan dan dimasukkan ke dalam sumur. Sumur mikroplat bagian sisi kiri dan atas berisi ekstrak kulit buah durian dan *itraconazole* tunggal. Pada sumur lainnya dilakukan kombinasi ekstrak kulit buah durian dan *itraconazole* dengan berbagai konsentrasi dengan menyilangkan kedua bahan tersebut hingga seluruh sumur terisi bahan tunggal dan kombinasi. Suspensi jamur sebanyak 10µl yang mengandung 10³ *C. albicans* ditambahkan pada masing-masing sumur. Mikroplat diinkubasi selama 24 jam dengan suhu 35°C. Pengamatan dilakukan secara visual dengan mengamati kejernihan pada sumur yang berisi kombinasi uji dan suspensi jamur. Pengulangan penelitian ekstrak tunggal dan kombinasi sebanyak 2x pengulangan.

Penentuan Uji Daya Hambat Ekstrak Kulit Buah Durian dengan itraconazole

Kertas cakram ditetesi bahan akuades, *itraconazole*, kombinasi ekstrak kulit buah durian dan *itraconazole*, serta ekstrak kulit buah durian masing-masing sebanyak 5 µl dengan menggunakan pipet mikro dan didiamkan selama 1 jam. Suspensi *C. albicans*

dusap secara merata pada permukaan *Sabouraud Dextrose Agar* dengan menggunakan kapas lidi steril dan dibiarkan selama 3-5 menit. Kertas cakram diletakkan pada medium *Sabouraud Dextrose Agar* yang telah ditanami jamur uji. Cawan petri diinkubasi pada suhu 35°C selama 24 jam. Setelah 48 jam, kertas cakram dilakukan pengukuran diameter zona hambat yang terjadi dengan menggunakan jangka sorong.

Analisis Data

Data yang diperoleh dan dianalisis dengan menggunakan statistik *Chi-square* untuk mengetahui nilai perbedaan signifikansi bahan di media SDB. Pada pengujian zona hambat di media SDA digunakan uji *Kruskal-Wallis* yang digunakan untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antar kelompok pada uji zona hambat KHM *itraconazole* tunggal, ekstrak kulit buah durian tunggal dan kombinasi ekstrak kulit buah durian dan *itraconazole* terhadap pertumbuhan *C. albicans*. Pengujian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk melihat besarnya nilai perbedaan KHM *itraconazole* tunggal, ekstrak kulit buah durian tunggal, *aquades* dan kombinasi ekstrak kulit buah durian dan *itraconazole*.

HASIL

Hasil pengujian KHM ekstrak kulit buah durian tunggal dan *itraconazole* masing-masing adalah sebesar 50% dan 8 µg/ml. KHM kombinasi ekstrak kulit buah durian merupakan kombinasi ekstrak kulit buah durian 25 % dan *itraconazole* 4 µg/ml (Tabel 1).

Tabel 1. KHM Mikrodilusi Kombinasi Ekstrak Kulit Buah Durian dan *itraconazole*

Konsentrasi Ekstrak	Konsentrasi <i>itraconazole</i> (µg/ml)										
	0	32	16	8	4	2					
1,56 %	+	+	-	-	-	+	-	+	-	+	+
3,125 %	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+
6,25 %	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+
12,5 %	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+
25%	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
50 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
0	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+

Keterangan: (-) Tidak terdapat pertumbuhan
(+) Terdapat pertumbuhan

Pada Tabel 2 terlihat bahwa diameter zona hambat tertinggi adalah kombinasi ekstrak kulit buah durian 50% dan *itraconazole* 8 µg/ml, diikuti dengan kombinasi ekstrak kulit buah durian 25% dan *itraconazole* 8 µg/ml, kombinasi ekstrak kulit buah durian 12,5% dan *itraconazole* 8 µg/ml, *itraconazole* 8 µg/ml tunggal, kombinasi ekstrak kulit buah durian 25% dan *itraconazole* 4 µg/ml, ekstrak kulit buah durian 50% tunggal, serta kombinasi ekstrak kulit buah durian 6,25% dan *itraconazole* 8 µg/ml.

Tabel 2. Pengukuran Zona Hambat *C. albicans*

Konsentrasi	N	Rata-Rata Diameter Zona Hambat ± SD
1,56 % + 8 µg/ml	2	-
3,125 % + 8 µg/ml	2	-
6,25 % + 8 µg/ml	2	0,5 ± 0,00
12,5 % + 8 µg/ml	2	1,9 ± 0,14
25 % + 8 µg/ml	2	2,0 ± 0,10
25 % + 4 µg/ml	2	1,0 ± 0,02
50 % + 8 µg/ml	2	2,25 ± 0,30
50 % + 4 µg/ml	2	1,4 ± 0,01
50 % tunggal	2	0,9 ± 0,01
8 µg/ml	2	1,25 ± 0,35

Tabel 3. Persentase Pengaruh Ekstrak, *itraconazole* dan Kombinasi Terhadap *C. albicans* pada Media SDB

Perlakuan	N	Ada Pertumbuhan	Tidak Ada Pertumbuhan	P
Ekstrak	10	60%	40%	
Kombinasi	10	0%	100%	0,01
<i>itraconazole</i>	10	40%	60%	

Chi-square p=0,05

Tabel 4. Rata-rata Perbedaan Zona Hambat Ekstrak Kulit Buah Durian, *itraconazole*, dan Kombinasi

	Perlakuan	n	Mean	SD	p
Pengukuran	<i>Itaconazole</i> tunggal	2	1,25	0,35	
	Ekstrak kulit buah durian	2	0,9	0,14	0,00
	Kombinasi	2	1,0	0,02	
	Akuades	2	0	0,00	

Kruskal-Wallis, p=0,05

Hasil analisis data menggunakan *Chi-square* menunjukkan adanya perbedaan bermakna dengan p<0,05 (Tabel 3). Uji *Kruskal-Wallis* juga dilakukan dan didapat nilai p<0,05, yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar perlakuan. Pengujian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* (Tabel 5) yang menunjukkan perbedaan nilai yang bermakna pada setiap

kelompok dengan nilai $p < 0,05$ pada masing-masing hasil perbandingan. Hasil tersebut menunjukkan terdapat pengaruh yang signifikan pada KHM tiap bahan dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans* jika diukur melalui zona hambat.

Tabel 5. Perbandingan Antar Kelompok

	1	2	3	4
1		0,01	0,00	0,00
2	0,01		0,01	0,00
3	0,01	0,01		0,00
4	0,00	0,00	0,00	

Mann-Whitney $p=0,05$

Ket: 1 = Itraconazole tunggal
2 = Ekstrak kulit buah durian tunggal
3 = Kombinasi ekstrak dan itraconazole
4 = Akuades

PEMBAHASAN

Penentuan KHM pada *C. albicans* dalam penelitian secara *in vitro* dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti konsentrasi antimikroba atau jamur, komposisi media kultur, waktu inkubasi dan temperatur.⁸ Faktor-faktor tersebut secara keseluruhan dapat dikontrol saat prosedur pengujian berlangsung.

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Setyowati *et al*, 2013 membuktikan bahwa ekstrak kulit buah durian memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans* *in vitro*. Penelitian tersebut juga didapatkan hasil bahwa KHM ekstrak kulit buah durian sebesar 25%.⁶ Pada penelitian yang telah dilakukan juga membuktikan bahwa ekstrak kulit buah durian memiliki sifat antifungal terhadap *C. albicans* dengan dibuktikan tidak adanya endapan atau kekeruhan pada media SDB dan adanya zona hambat pada SDA dengan konsentrasi 50%.

Penelitian yang dilakukan Azizah *et al*, 2015 menyatakan bahwa ekstrak kulit buah durian mengandung senyawa aktif polifenol. Kandungan polifenol ekstrak kulit buah durian adalah flavonoid, tanin dan saponin.⁹ Penelitian lain yang telah dilakukan untuk mengetahui kandungan ekstrak kulit buah durian ini juga dilakukan oleh Anggraeni *et al*, pada tahun 2016 dengan menggunakan uji kromatografi lapis tipis (KLT). Hasil dari pengujian KLT tersebut didapatkan kandungan ekstrak kulit buah durian yaitu flavonoid dan saponin.¹⁰ Pada penelitian ini diasumsikan bahwa potensi antifungal yang dimiliki ekstrak

kulit buah durian ini berasal dari senyawa polifenol. Kandungan senyawa polifenol tersebut juga dimiliki oleh ekstrak lidah buaya dan kunyit yang sering digunakan sebagai obat alami.^{11,12}

Flavonoid menghambat *C. albicans* dengan cara menghambat sintesis glukosa.¹⁴ Penghambatan pertumbuhan *C. albicans* juga dapat dilakukan dengan menghambat perlekatan dengan sel *host*.¹⁵ Tanin merupakan salah satu zat yang terdapat pada kulit buah durian yang memiliki sifat penghambatan terhadap *C. albicans*.¹⁶ Cara lain yang dibutuhkan untuk mencegah pertumbuhan *C. albicans* dapat melalui penghambatan kerja enzim. Kemampuan saponin dikenal mampu membentuk kompleks dengan sel membran kolesterol.¹⁷

Pada konsentrasi 50%, sumur mikroplat yang berisi media SDB tidak terjadi kekeruhan yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan pada konsentrasi tersebut. Hasil konsentrasi ekstrak kulit buah durian dalam penelitian ini memiliki perbedaan KHM dengan hasil penelitian sebelumnya. Setyowati dkk menyebutkan bahwa ekstrak kulit buah durian dengan konsentrasi 25% efektif dalam menghambat *C. albicans*.¹⁸ Perbedaan konsentrasi ini dapat disebabkan oleh adanya perbedaan lingkungan buah durian tumbuh, interaksi faktor genetik dengan lingkungan, pengolahan dan penyimpanan. Perbedaan lingkungan hidup ini akan memberikan jumlah kandungan yang berbeda pada buah durian.^{19,20} Yin dkk melaporkan bahwa perbedaan unsur hara suatu tanaman mempengaruhi jumlah zat aktif yang terkandung di dalam suatu tanaman tersebut.²¹

Penambahan ekstrak kulit buah durian dengan berbagai konsentrasi pada media SDA menunjukkan perbedaan hambatan pertumbuhan *C. albicans*. Konsentrasi di bawah 50% secara berurutan memiliki perbedaan hambatan terhadap pertumbuhan *C. albicans* yang terlihat jelas, dimana semakin tinggi konsentrasi ekstrak kulit buah durian, maka jumlah *C. albicans* semakin kecil. Variasi konsentrasi ini juga menunjukkan bahwa pada konsentrasi yang lebih kecil, hambatan yang dihasilkan tidak lebih besar disebabkan karena konsentrasi kandungan ekstrak kulit buah durian seperti flavonoid, tanin dan saponin lebih sedikit dibandingkan dengan konsentrasi yang lebih besar.

Penentuan KHM obat *itraconazole* juga telah dilakukan dengan metode yang sama dengan penentuan KHM ekstrak kulit buah durian. Menurut penelitian Al-Shemamry, 2011 bahwa KHM *itraconazole* yang dilakukan pengujian dengan metode mikrodilusi menunjukkan variasi rentang yaitu 0,002-32 µg/ml.²² Pada pengujian *itraconazole* dalam penelitian ini, konsentrasi obat yang digunakan adalah 32 µg/ml, 16 µg/ml, 8 µg/ml, 4 µg/ml dan 2 µg/ml.

KHM *itraconazole* dapat ditentukan dengan melihat kekeruhan sumur pada mikroplat. Konsentrasi 32 µg/ml, 16 µg/ml dan 8 µg/ml tidak terdapat kekeruhan pada sumur yang menunjukkan tidak terjadi pertumbuhan *C. albicans* pada sumur tersebut. Pada konsentrasi 4 µg/ml dan 2 µg/ml menunjukkan hasil berbeda. Pada konsentrasi 4 µg/ml dan 2 µg/ml, sumur pada mikroplat berubah menjadi keruh disebabkan adanya pertumbuhan *C. albicans* pada sumur tersebut. Hasil penelitian KHM *itraconazole* ini dapat disimpulkan bahwa KHM yang dimiliki obat *itraconazole* berada pada konsentrasi 8 µg/ml yang merupakan konsentrasi terkecil yang dapat menghambat pertumbuhan *C. albicans* pada sumur mikroplat. Penelitian yang telah dilakukan oleh Badiee dan Alborzi menyebutkan bahwa *itraconazole* dapat menghambat spesies kandida pada konsentrasi 4 µg/ml.²² Perbedaan dari hasil penelitian ini dikarenakan pada penelitian ini spesies jamur yang digunakan adalah *C. albicans*, sedangkan pada penelitian Badiee jamur yang digunakan adalah jamur yang diisolasi pada penderita kandidiasis dengan tanpa melihat jenis jamurnya.²³

Itraconazole mampu menghambat pertumbuhan *C. albicans* dengan cara menghambat biosintesis ergosterol. Ergosterol merupakan sebuah molekul sterol yang diproduksi oleh fungi sebagai komponen dari dinding sel. Golongan *triazole* ini menunjukkan mekanisme penghambatan enzim sitokrom *P450 14 -demethylase* (*P45014DM*). Enzim ini dibutuhkan *C. albicans* sebagai biosintesis ergosterol dan berada pada jalur biosintesis dari *lanosterol* ke ergosterol. Pada *C. albicans*, interaksi *itraconazole* dengan *14 -methylase* menghasilkan penurunan ergosterol. Ergosterol ini memiliki fungsi regulasi yang penting dalam proses proliferasi sel.

Berkurangnya ergosterol pada membran *C. albicans* akan menyebabkan membran lebih permeabel terhadap glukosa, molekul polar, mengganggu fungsi membran dan mempengaruhi enzim yang terikat pada membran. Pada hambatan ergosterol yang terus menerus inilah yang akan membuat *C. albicans* sulit tumbuh dan mati.^{24,25}

Kombinasi antara beberapa bahan herbal perlu dilakukan dalam perawatan terhadap infeksi mikroba sebagai cara untuk meningkatkan efikasi bahan antimikroba tanpa meningkatkan efek samping.²⁶ Kombinasi ekstrak jinten dan nistatin merupakan salah satu penelitian yang pernah dilakukan dalam menghambat *C. albicans*. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa kombinasi ekstrak jinten dan nistatin mampu meningkatkan efek obat dan mengurangi resistensi obat.²⁵ Pada penelitian lain dengan menggunakan ekstrak jinten dan *ketoconazole* juga mampu meningkatkan efek obat dalam menghambat *C. albicans*.²⁷ Pada penelitian ini dilakukan kombinasi antara ekstrak kulit buah durian dan *itraconazole*. Pada penentuan adanya pertumbuhan *C. albicans* di media SDB menunjukkan beberapa variasi pertumbuhan di KHM yaitu 8 µg/ml *itraconazole* dan dibawah KHM *itraconazole* yaitu 4 µg/ml setelah pengulangan 2 kali. KHM kombinasi ekstrak kulit buah durian dan *itraconazole* adalah kombinasi ekstrak kulit buah durian 25 % dan *itraconazole* 4 µg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi dari ekstrak kulit buah durian dan *itraconazole* pada dosis yang lebih rendah dari dosis tunggal memiliki kemampuan daya hambat terbaik terhadap *C. albicans*. Penurunan dosis pada terapi kombinasi dibutuhkan untuk menurunkan efek resistensi dan efek samping lainnya oleh *itraconazole* tanpa mengurangi efek terapinya.

Dari hasil pengukuran terhadap diameter zona hambat, didapatkan bahwa konsentrasi kombinasi mengalami peningkatan zona hambat terhadap *C. albicans* yang dibandingkan dengan *itraconazole* tunggal. Pada pengujian kombinasi ekstrak kulit buah durian dan *itraconazole* di media SDA juga didapatkan KHM *itraconazole* 8 µg/ml yang hampir setara dengan kombinasi ekstrak kulit buah durian 50% dan *itraconazole* 4 µg/ml dan kombinasi ekstrak kulit buah durian 25% dan *itraconazole* 4 µg/ml, yang dibuktikan dengan rata-rata zona hambat yang hampir sama. Hasil

penelitian kombinasi diatas menunjukkan bahwa terdapat peningkatan pengaruh daya hambat *itraconazole* terhadap *C. albicans* setelah dikombinasikan dengan ekstrak kulit buah durian. Peningkatan kemampuan menghambat *itraconazole* setelah dikombinasikan dengan ekstrak kulit buah durian ini disebabkan oleh adanya kemampuan sinergis antara kedua bahan. Peningkatan ini dapat dibuktikan dengan 4 µg/ml tunggal yang tidak memiliki kemampuan menghambat *C. albicans* berubah setelah dikombinasikan dengan konsentrasi ekstrak kulit buah durian 50%.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian tersebut maka dapat disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak kulit buah durian dengan *itraconazole* meningkatkan kemampuan dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tsai PW, Chen YT, Hsu PC, Lan CY. Review article Study of *Candida albicans* and its interactions with the host: A mini review. *Bio Med.* 2013; 3: 51-64.
2. Dwairi ZN, Darwazeh AM, Shukri LA. Isolation of *Candida* species from the oral cavity and fingertips of complete and partial dentures wearers. *J. Dent. Health Oral Disorders Ther.* 2014; 1(3): 1-6.
3. Kabir MA, Ahmad Z. Review Article *Candida* infections and their prevention. *Prev. Med.* 2013; 2013: 1-13.
4. Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *Int. J. Microbiol.* 2012; 2012: 1-11.
5. Vikrant P, Priya J, Nirichan KB. Plants with anti-*Candida* activity and their mechanism of action : a review. *J. Envi. Res. Dev.* 2015; 9(4): 1189-96.
6. Setyowati H, Hanifah HZ, Nugraheni RP, Setyani W. Krim kulit buah durian (*Durio Zibethinus L.*) sebagai obat herbal pengobatan infeksi jamur *Candida Albicans*. *Media Farmasi Indonesia* 2013; 8(2): 1-7.
7. Bondaryk M, Kurzatkowski W, Staniszewska M. Antifungal agents commonly used in the superficial and mucosal candidiasis treatment: mode of action and resistance development. *Postepy. Dermatol. Alergol.* 2013; 30(5): 293-301.
8. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence* 2013; 4(2): 119-28.
9. Azizah M, Fitrianti. Efek antiinflamasi dari ekstrak kulit buah durian terhadap tikus putih jantan. *Scientia* 2015; 5(2): 74-9.
10. Anggraeini EV, Anam K. Identifikasi kandungan kimia dan uji aktivitas antimikroba kulit durian (*Durio zibethinus* Murr.). *J Kimia Sains dan Aplikasi* 2016; 19(3): 87-93.
11. Bernardes I, Rodrigues MP, Bacelli GK, Munin E, Alves LP, Costa MS. Aloe vera extract reduces both growth and germ tube formation by *Candida albicans*. *Blacklag Verlag.* 2012; 55(3): 257-61.
12. Dermawaty. Potential extract curcuma (*Curcuma Xanthorrhizal, Roxb*) as antibacterials. *J. Majority.* 2015; 4(1): 1-7.
13. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The scientific world.* 2013; 2013: 1-17.
14. Serpa R, Franca EJG, Furlaneto-Maia L, Andrade CGTJ, Diniz A, Furlaneto MC. In vitro antifungal activity of the flavonoid baicalein against *Candida* species. *J. Med. Microbiol.* 2012; 61: 1704-8.
15. Pribadi ES, Rihansyah HP, Darusman HS. In vitro growth inhibition of *Candida albicans* caused by antifungal properties of miswak (*Salvadora persica* Linn.) ethanolic extract and commercial mouthwash. *J. Oral Health Dent. Manag.* 2014; 13(4): 1049-52.
16. Suciyanthi H, Sulistyowati E, Fenita Y. Evaluasi nutrisi limbah kulit durian (*Durio zibethinus*) yang difermentasi jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) pada masa inkubasi yang berbeda. *J Sain Peternakan Indonesia* 2015; 10(2): 77-86.
17. Budzynska A, Sadowska B, Szakiel MW, Micota B, Stochmal A. Saponins of *Trifolium* spp. aerial parts as modulators of *Candida albicans*

- virulence attributes. *Molecules* 2014; 19:10602-17.
18. Setyowati H, Hanifah HZ, Nugraheni RP. Krim kulit buah durian (*Durio zibenthinus L.*) sebagai obat herbal pengobatan infeksi jamur *Candida albicans*. *Majalah Farmasi Indonesia* 2013; 8(2): 1-7.
 19. Ding T, Sutejo H, Patah A. Pengaruh berat benih dan media tanam terhadap pertumbuhan vegetatif bibit durian (*Durio zibethinus Murr.*). *J. Agrifor.* 2015; 14(2): 261-8.
 20. Marselia S, Wibowo MA, Arreneuz S. Aktivitas antibakteri ekstrak daun soma (*Ploiarium alternifolium Melch*) terhadap *Porpionibacterium acnes*. *Jkk* 2015; 4(4): 72-82.
 21. Yin XM, Quin LT, Zheng CF, Shi F, Wang CH, Zheng QS. Comparison of the distribution of mineral nutrients and active substanes in dehydration and salinity-stressed *Aloe vera L.* *J Plant. Nutr.* 2016; 39(13): 1840-51.
 22. Al-Shemmary II. *In vitro* MIC of itraconazole against different isolates of *Candida albicans*. *Iraqi J. Pharm. Sci.* 2011; 20(1): 33-7.
 23. Badiee P, Alborzi A. Susceptibility of clinical *Candida* species isolates to antifungal agents by E-test Southern Iran: A five year study. *Iran J. Microbiol.* 2011; 3(4): 183-8.
 24. Sharma V, Bhatia R. Triazole in antifungal therapy: a review. *Int. J Res in Pharm. Biomed.* 2011; 2(2): 417-27.
 25. Quan-Zhen L, Yan L, Jiang Y. The synthesis, regulation, and functions of sterols in *candida albicans*: well-known but still lots to learn. *Virulance* 2016; 7(6): 649-59.
 26. Chen X, Ren B, Chen M, Wang Q, Zhang L, Yan G. Predicting synergistic drug combinations based on semi supervised learning. *PLOS Comp. Biol.* 2016; 12(7): 1-23.
 27. Chanda S, Rakholiya K. Combination therapy: synergism between natural plant extracts and antibiotics against infectious diseases. *Formatex* 2011: 520-9.