

Perbandingan Efektivitas Antara Ekstrak Kulit dan Buah Delima Merah (*Punica granatum Linn*) Terhadap Penyembuhan Kandidiasis Oral Tikus Wistar

(Comparison of the Effectiveness Between Peel Extract and Grains Red Pomegranate (*Punica granatum Linn*) in Curing of Oral Candidiasis Wistar Rats

Sri Hernawati¹, Ayu Mashartini Prihanti¹, Leni Rokhma Dewi¹, Refina Dikta Eryananda²

¹ Bagian Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

² Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

Abstrak

Kandidiasis oral adalah infeksi jamur yang terjadi pada mukosa rongga mulut yang disebabkan oleh pertumbuhan *C. albicans*. Salah satu obat antijamur yang banyak digunakan oleh masyarakat yaitu nistatin. Nistatin merupakan salah satu obat yang efektif karena tingkat toksisitasnya rendah, akan tetapi dapat menimbulkan efek samping seperti mual, muntah, diare, nyeri lambung, serta resistensi. Guna meminimalisir efek samping tersebut dapat digunakan bahan alam dari buah delima merah yang memiliki bahan aktif antijamur didalamnya. Mengetahui perbandingan efektivitas ekstrak buah dengan kulit delima merah (*Punica granatum Linn*) terhadap penyembuhan kandidiasis oral tikus wistar. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan post-test only control group design. Sampel yang digunakan adalah 24 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu (P1) kelompok ekstrak buah delima merah konsentrasi 75%, (P2) kelompok ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75%, (K+) kelompok nistatin, dan (K-) kelompok yang tidak diberi apapun. Dilakukan pemeriksaan mikrobiologi dan pemeriksaan klinis (pemeriksaan penunjang). Data dianalisis dengan menggunakan uji analisis non-parametrik Kruskal-Wallis, data sebelum pemberian ekstrak dan kontrol menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antar setiap kelompok ($p > 0,05$) dan data setelah pemberian ekstrak dan kontrol menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar setiap kelompok ($p < 0,05$). Berdasarkan uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa ekstrak buah delima merah dan ekstrak kulit delima merah memiliki perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Ekstrak buah delima merah (*Punica granatum Linn*) konsentrasi 75% lebih efektif dibandingkan dengan ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum Linn*) konsentrasi 75% terhadap penyembuhan kandidiasis oral pada tikus wistar.

Kata kunci: *C. albicans*, delima merah, kandidiasis oral

Abstract

Oral candidiasis is a fungal infection that occurs in the oral mucosa caused by the growth of *Candida albicans*. One of the antifungal drugs that are widely used by the public is nystatin. Nystatin is an effective drug because of its low toxicity level, but can cause side effects such as nausea, vomiting, diarrhoea, stomach pain, and resistance. In order to minimize these side effects, natural ingredients from red pomegranate can be used which have antifungal active ingredients in it. To compare the effectiveness of the whole extract with the skin of the red pomegranate (*Punica granatum Linn*) on the healing of oral candidiasis in Wistar rats. This research is a laboratory experimental study with a post-test only control group design. The samples used were 24 male wistar rats which were divided into 4 groups, namely (P1) the red pomegranate extract group with a concentration of 75%, (P2) the red pomegranate peel extract group with a concentration of 75%, (K+) the nystatin group, and (K-) the group that was not given anything. Microbiological examination and clinical examination (supporting examination). The data were analyzed using the Kruskal-Wallis non-parametric analysis test, the data before the extract and control showed no significant difference between each group ($p > 0,05$) and the data after the extract and control administration showed there was a significant difference between each group. ($p < 0,05$). Based on the Mann-Whitney test showed that red pomegranate extract and red pomegranate peel extract had a significant difference ($p < 0,05$). Red pomegranate extract (*Punica granatum Linn*) at 75% concentration was more effective than red pomegranate skin extract (*Punica granatum Linn*) at 75% concentration on oral candidiasis treatment in wistar rats.

Keywords: *C. albicans*, oral candidiasis, red pomegranate

Korespondensi (Correspondence): Ayu Mashartini Prihanti, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember. Jl. Kalimantan 37, Jember, Indonesia. Email:

C. albicans merupakan jamur oportunistik dari genus *Candida* dan termasuk salah satu flora normal di dalam rongga mulut manusia.¹ Namun dalam keadaan tertentu *C. albicans* dapat berubah menjadi patogen dan menyebabkan infeksi pada manusia yaitu ditemukan dalam bentuk pseudohifa dan hifa, sedangkan dalam keadaan komensal dalam bentuk blastospora.² Kandidiasis oral adalah infeksi jamur yang terjadi pada mukosa rongga mulut yang disebabkan oleh pertumbuhan *C. albicans*.³ Faktor resiko yang mempengaruhi dari infeksi kandidiasis oral yaitu adanya faktor patogen dan faktor host. Pada faktor patogen jamur kandida mampu melakukan metabolisme glukosa dalam kondisi aerobik

maupun anaerobik. Dalam faktor host terdiri dari dua faktor yaitu faktor lokal dan sistemik. Faktor lokal dari host dapat dilihat dari fungsi kelenjar saliva yang terganggu dimana hal ini dapat menjadi predisposisi dari oral kandidiasis. Sekresi saliva menyebabkan lemahnya dan membersihkan berbagai organisme dari mukosa. Penggunaan gigi palsu merupakan faktor predisposisi infeksi oral kandidiasis. Penggunaan ini menyebabkan terbentuknya lingkungan mikro yang memudahkan berkembangnya candida dalam keadaan pH rendah, oksigen rendah, dan lingkungan anaerobik. Terdapat faktor sistemik juga dari host seperti penggunaan obat-obatan, misalnya antibiotik spektrum luas

yang dapat mempengaruhi flora lokal oral sehingga menciptakan lingkungan yang sesuai untuk candida berproliferasi. Mengurangi infeksi candida dapat dilakukan dengan penghentian obat-obatan. Beberapa faktor lain yang menjadi faktor predisposisi dari infeksi oral kandidiasis adalah merokok, diabetes, maupun infeksi HIV.^{4,5}

Penanganan penyakit tersebut dengan menggunakan obat antijamur yang sekarang telah banyak beredar di masyarakat. Sebagian besar obat anti jamur yang tersedia telah berhasil mengobati kandidiasis salah satunya nistatin. Obat antijamur juga memiliki efek samping apabila dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama seperti mual, muntah, dan diare serta harganya yang relatif mahal.⁶ Pengembangan alternatif obat baru sangat diperlukan, untuk dapat mengobati infeksi jamur termasuk kandidiasis oral dengan efek minimal pada host dan biaya relatif lebih murah yaitu dengan tanaman herbal seperti buah delima merah (*Punica granatum* Linn).⁷

Buah delima merah (*Punica granatum* Linn) adalah salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk alternatif pengobatan infeksi jamur dan kaya akan manfaat.⁸ Buah delima merah (*Punica granatum* Linn) memiliki kandungan flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid yang berfungsi sebagai antijamur.⁹ Pada kulit Buah delima merah (*Punica granatum* Linn) memiliki kandungan flavonoid, saponin, dan tanin yang berfungsi sebagai antijamur.¹⁰ Aktivitas antijamur bekerja dengan menghambat gangguan pada membran sel jamur, biosintesis ergosterol dalam sel jamur, sintesis protein jamur, dan mitosis jamur.¹¹ Bahan aktif saponin dan tanin bekerja dalam memecah lapisan lemak pada dinding sel *C. albicans* sehingga menghambat difusi bahan yang diperlukan jamur.¹² Flavonoid dan tanin bekerja merusak susunan protein pada dinding sel *C. albicans*.¹³ Kandungan alkaloid bekerja berikatan dengan ergosterol sehingga terbentuk lubang dan terjadi kebocoran membran sel terbesar.¹⁴ Penelitian lain juga menunjukkan jika buah dan kulit delima merah (*Punica granatum* Linn) memiliki aktivitas antijamur yang efektif pada dosis 0,09 mg/kg BB 0,4 ml pada tikus wistar.¹⁵

METODE PENELITIAN

Pembuatan Ethical clearance prosedur perlakuan terhadap hewan coba dilakukan di Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dan telah disetujui dengan nomor 1464/UN25.8/KEPK/DL/2022. Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratoris dengan the post-test only. Populasi penelitian ini menggunakan tikus wistar jantan umur 2-3 bulan dengan berat badan 150-175 gram, tikus dalam keadaan sehat ditandai dengan dengan tidak ada luka, tidak ada cacat tubuh, dan berat badan normal.

Buah delima merah (*Punica granatum* Linn) didapatkan dari Kudus, Jawa Tengah

dengan usia buah 5-6 bulan yang termasuk ke dalam buah yang sudah tua. Pembuatan ekstrak buah dan kulit delima merah dilakukan di Laboratorium Bioscience Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember menggunakan metode maserasi. Buah delima merah dicuci bersih dengan menggunakan air mengalir kemudian dipisahkan antara kulit dan buahnya, kemudian kulit dipotong-potong menjadi kecil. Setelah itu buah dan kulit delima di oven pada suhu 50oC selama 6 hari hingga kadar air kurang dari 10%. Buah delima beserta kulitnya yang sudah kering di blender kemudian diayak sehingga didapatkan bubuk halus. Bubuk tersebut direndam dengan etanol 96% selama 72 jam dalam wadah tertutup dan diaduk secara manual tiap 24 jam. Hasil rendaman kemudian disaring dengan menggunakan kertas saring. Lalu etanol tersebut diuapkan dengan menggunakan Rotary Evaporator selama 45 menit pada suhu 50oC. Maka dapat dihasilkan sediaan ekstrak buah delima merah yang memiliki konsentrasi 100%. Sediaan tersebut disimpan dalam wadah tertutup kemudian diletakkan pada lemari pendingin sampai pemakaian. Pembuatan ekstrak kulit buah delima merah diawali dengan memisahkan biji dari buah delima merah tersebut, kemudian diambil kulitnya saja lalu dicuci bersih dengan menggunakan air mengalir. Kulit tersebut selanjutnya dikeringkan dengan menggunakan oven pada suhu 50oC selama 5 hari sampai kulit buah delima merah renyah dan dapat dipatahkan. Setelah kulit buah delima merah kering, dihaluskan dengan cara diblender sampai halus kemudian hasilnya diayak. Pembuatan ekstrak kulit buah delima merah ini menggunakan cara maserasi, yaitu dengan merendam serbuk simplisia kulit buah delima merah dalam etanol 96% selama 3 hari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung bahan zat aktif. Zat aktif akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka larutan yang terperkat akan didesak ke luar. Selanjutnya disaring, kemudian ampas dan filtrat dipisahkan. Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan Rotary Evaporator selama 45 menit pada suhu 50oC yang bertujuan untuk menguapkan etanol sehingga diperoleh ekstrak yang kental. Setelah ekstrak jadi maka disimpan dalam lemari pendingin dan jauh dari paparan sinar matahari.

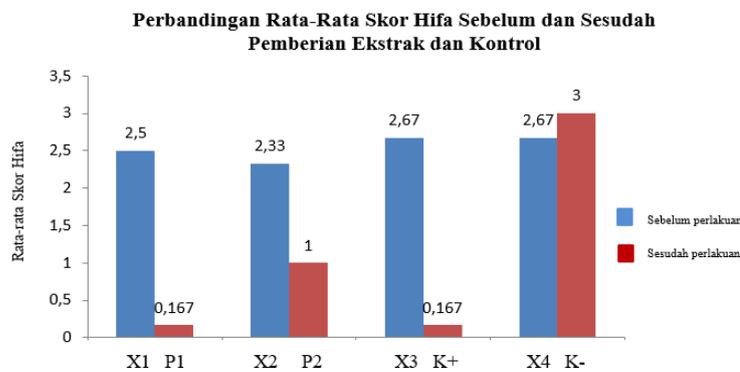
Hewan coba dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu (P1) kelompok ekstrak buah delima merah konsentrasi 75%, (P2) kelompok ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75%, (K+) kelompok nistatin, dan (K-) kelompok yang tidak diberi apapun. Pembuatan model kandidiasis oral dilakukan dengan mengulaskan suspensi *C. albicans* pada dorsum lidah tikus wistar dengan menggunakan cotton bud steril sebanyak 0,1 ml yang mengandung 6×10^8 CFU/ml setiap 2 hari sekali selama 7 hari. Setelah tikus

mengalami kandidiasis oral, tikus diberikan perlakuan yaitu dengan ekstrak buah maupun kulit delima merah konsentrasi 75% dengan dosis 0,09 mg/kg BB 0,4 ml dan nistatin dengan dosis 0,4 ml 3 kali sehari selama 14 hari. Prosedur pengamatan diawali dengan pengambilan spesimen melalui swab pada lidah tikus yang sudah terpapar *C. albicans*. Hasil swab dilakukan pengamatan dengan mikroskop cahaya perbesaran 400x untuk melihat adanya hifa. Proses pengamatan dilakukan dengan penilaian hifa yang tampak, yaitu skor 0 tidak terdapat hifa, skor (+1) terdapat 1-5, skor (+2) terdapat 6-50, dan skor (+3) terdapat >50. Pengamatan klinis dilakukan sebagai pemeriksaan penunjang. Data hasil pengamatan dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney.

HASIL

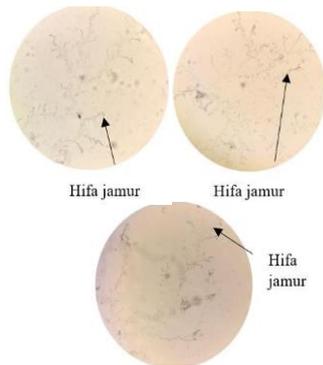
Hasil penghitungan perbandingan rata-rata skor hifa sebelum dan sesudah perlakuan ekstrak dan kontrol yang disajikan pada Gambar 1.

Gambar 1 menunjukkan hasil pada kelompok X1 (kelompok tikus 1) ke P1 (ekstrak buah delima merah konsentrasi 75%) terdapat penurunan rata-rata skor hifa dari 2,5 sampai ke 0,167. Kelompok X2 (kelompok tikus 2) ke P2 (ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75%) terdapat penurunan rata-rata skor hifa dari 2,33 sampai ke 1. Kelompok X3 (kelompok tikus 3) ke K+ (Nistatin) terdapat penurunan rata-rata skor hifa dari 2,67 sampai ke 0,167. Kelompok X4 ke K- (tidak diberi perlakuan apapun) terdapat kenaikan rata-rata skor hifa dari 2,67 sampai ke 3.

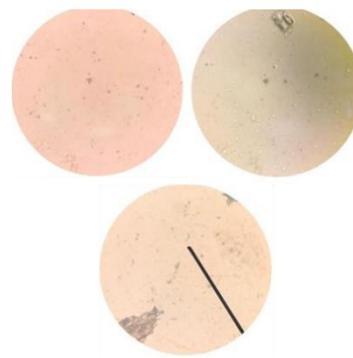


Gambar 1. Diagram batang menyajikan rata-rata skor hifa pada setiap kelompok sebelum dan sesudah perlakuan.

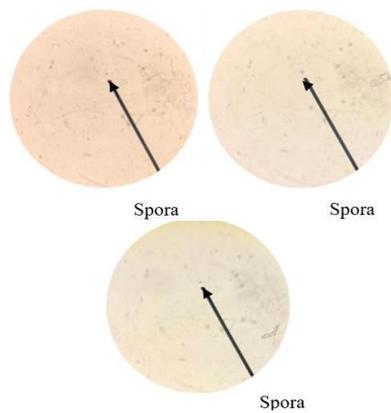
Keterangan: Kelompok X1= kelompok tikus 1. Kelompok X2 = kelompok tikus 2. Kelompok X3 = kelompok tikus 3. Kelompok X4 = kelompok tikus 4. Kelompok K (+) = kontrol positif nistatin. Kelompok K (-) = kontrol negatif tidak diberi perlakuan. Kelompok P1 = ekstrak buah delima merah dengan konsentrasi 75%. Kelompok P2 = ekstrak kulit buah delima merah dengan konsentrasi 75%.



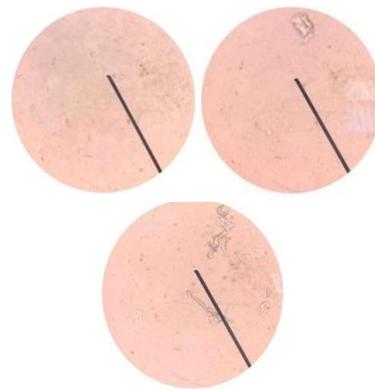
Gambar 2. Gambaran mikrobiologi kelompok tikus wistar setelah pemaparan suspensi *C. albicans* atau telah mengalami kandidiasis oral. Tanda panah hitam menunjukkan kepadatan hifa jamur.



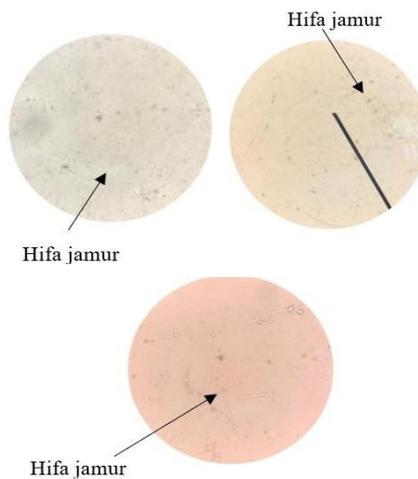
Gambar 3. Gambaran mikrobiologi kelompok perlakuan ekstrak buah delima merah konsentrasi 75%



Gambar 4. Gambaran mikrobiologi kelompok perlakuan ekstrak kulit buah delimamerah konsentrasi 75%. Tanda panah hitam menunjukkan gambaran spora yang tampak.



Gambar 5. Gambaran mikrobiologi kelompok nistatin (K+)



Gambar 6. Gambaran mikrobiologi kelompok tidak diberi apapun (K-). Tanda panah hitam menunjukkan kepadatan hifa jamur.

Gambaran mikrobiologi pada Gambar 2 setelah tikus mengalami kandidiasis oral terlihat bahwa pada gambaran tersebut sudah terdapat gambaran hifa jamur *C. albicans* yang bercabang dan panjang, yang mana menunjukkan *C. albicans* yang bersifat patogen sehingga menyebabkan kandidiasis oral. Gambar 3 terlihat setelah pemberian ekstrak buah delima merah konsentrasi 75% keberadaan hifa sudah tidak ada. Gambar 4 terlihat setelah pemberian ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75% keberadaan hifa sangat sedikit atau hampir tidak ada akan tetapi masih terdapat beberapa spora yang tampak. Gambar 5 setelah pemberian nistatin terlihat pada lapang pandang sudah tidak ada spora maupun hifa yang ada. Pada Gambar 6 yaitu kontrol negatif yaitu tidak diberi perlakuan apapun, terlihat cukup banyak keberadaan hifa dan spora.

Data hasil penelitian dilakukan menggunakan uji Kruskal Wallis dan Mann-Whitney. Hasil uji data Kruskal Wallis sebelum pemberian ekstrak dan kontrol didapatkan

nilai signifikansi >0.05 sehingga didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok. Hasil analisis dari data setelah pemberian ekstrak dan kontrol didapatkan nilai signifikansi < 0.05 sehingga dapat disimpulkan bahwa untuk hasil skor hifa setelah pemberian ekstrak dan kontrol minimal terdapat satu pasang kelompok memiliki perbedaan yang bermakna.

Hasil uji Mann-Whitney didapatkan hasil bahwa nilai signifikansi < 0.05 sehingga ada perbedaan yang bermakna untuk kelompok P1 dengan kelompok P2, kelompok P2 dengan kelompok K+, kelompok P2 dengan K-, kelompok P1 dengan K- dan kelompok K+ dengan K- sedangkan kelompok P1 dengan kelompok K+ didapatkan nilai signifikansi >0.05 sehingga disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna.



Gambar 7. Gambaran klinis lidah tikus 14 hari setelah pemberian ekstrak buah delima merah konsentrasi 75%

Pada Gambar 7 yakni berupa gambaran klinis (pemeriksaan penunjang) setelah pemberian ekstrak buah delima merah konsentrasi 75% terlihat bahwa warna lidah kembali normal berwarna merah muda setelah pemberian ekstrak buah delima merah konsentrasi 75%.



Gambar 8. Gambaran klinis lidah tikus 14 hari setelah pemberian ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75%

Gambar 8 setelah pemberian ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75% terlihat warna lidah mulai normal juga akan tetapi masih terdapat sangat sedikit bintik-bintik putih.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak buah delima merah (*Punica granatum* Linn) konsentrasi 75% lebih efektif dibandingkan dengan ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum* Linn) konsentrasi 75% terhadap penyembuhan kandidiasis oral pada tikus wistar. Buah delima merah dikenal sebagai sumber yang kaya sifat farmakologi seperti antiparasit, antibakteri, dan antijamur.¹⁶ Mekanisme unsur aktif dalam ekstrak buah delima merah sebagai antijamur dapat menyebabkan kerusakan pada pembentukan dinding sel atau terbentuk dinding sel yang rapuh, sehingga menyebabkan lisis dan kematian dari sel jamur.¹⁷ Selain itu, juga dibuktikan dengan hasil uji Kruskal-Wallis untuk mengetahui apakah ada perbedaan antar kelompok.¹⁸ Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa untuk data sebelum pemberian ekstrak dan kontrol didapatkan nilai signifikansi ($p > 0.05$) yang

disimpulkan bahwa untuk hasil skor hifa sebelum pemberian ekstrak dan kontrol tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok P1, P2, K(+) maupun K(-). Keadaan ini merupakan kondisi dari *C. albicans* yang patogen dimana berbentuk pseudohifa dan hifa yang mana berperan penting dalam proses penetrasi dibandingkan dengan bentuk spora.¹⁹ Penetrasi oleh hifa didukung oleh aspartyl proteinase dan fosfolipase yang merupakan salah satu faktor virulen dalam kontribusi terhadap keparahan infeksi.²⁰ Hasil uji pada data setelah pemberian ekstrak dan kontrol didapatkan nilai signifikansi ($p < 0.05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa untuk hasil skor hifa setelah pemberian ekstrak dan kontrol minimal terdapat satu pasang kelompok memiliki perbedaan yang bermakna.

Hasil uji Mann-Whitney diperlukan untuk mengetahui pasangan antar kelompok mana pada data setelah pemberian ekstrak dan kontrol yang memiliki perbedaan yang bermakna.²¹ Hasil dari uji tersebut yang memiliki perbedaan yang bermakna antara lain kelompok ekstrak buah delima merah konsentrasi 75% (P1) dengan kelompok ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75% (P2), kelompok ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75% (P2) dengan kelompok kontrol positif, kelompok ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75% (P2) dengan kontrol negatif, kelompok ekstrak buah delima merah konsentrasi 75% (P1) dengan kontrol negatif, dan kelompok kontrol positif dengan kontrol negatif yang sedangkan kelompok ekstrak buah delima merah konsentrasi 75% (P1) dengan kelompok kontrol positif disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna. Kelompok kontrol negatif hewan coba tidak diberi terapi apapun untuk penyembuhan, sedangkan kelompok kontrol positif yang menggunakan nistatin secara topikal sebagai obat antijamur. Mekanisme kerja nistatin yaitu dengan mengikat ergosterol sehingga terjadi perubahan pada permeabilitas membran sel dengan membentuk pori-pori intra membran dan kehilangan senyawa intra sel yang penting, seperti ion dan molekul kecil dan kemudian terjadi kematian sel jamur.²²

Kelompok ekstrak buah delima merah konsentrasi 75% (P1) dengan kelompok ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75% (P2), hal ini dapat disebabkan karena komponen unsur aktif yang terkandung dalam ekstrak kulit buah delima merah lebih sedikit apabila dibandingkan dengan komponen unsur aktif pada ekstrak buah delima merah. Ekstrak buah delima merah sudah mengandung berbagai komponen aktif yang ada pada kulit buah delima merah, sedangkan di dalam ekstrak kulit buah delima merah tidak terkandung komponen unsur aktif yang lebih banyak daripada yang ada di dalam ekstrak buah delima merah yang mana di dalam ekstrak buah delima merah sudah terkandung ekstrak kulit dari buah delima merah itu sendiri. Pada pemberian ekstrak buah delima merah dan ekstrak kulit buah delima merah,

pertumbuhan *C. albicans* mengalami penurunan hingga menyebabkan kematian dari jamur yang mana disebabkan oleh sinergisme fungsi dari senyawa aktif yang terdapat dalam ekstrak buah delima merah maupun ekstrak kulit buah delima merah.⁹ Senyawa aktif dalam ekstrak buah delima merah tersebut antara lain flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid. Kandungan bahan aktif dalam ekstrak kulit buah delima merah antara lain flavonoid, tanin, dan saponin.¹⁰ Flavonoid yang terkandung dalam ekstrak buah delima maupun ekstrak kulit buah delima merah termasuk senyawa fenolik.²³ Aktivitas flavonoid sebagai antijamur dilakukan dengan merusak dinding sel dan masuk ke dalam inti sel membentuk senyawa kompleks.²⁴

Terbentuknya senyawa kompleks terhadap protein melalui ikatan hidrogen menyebabkan struktur tersier protein terganggu dan protein tidak dapat berfungsi lagi, maka terjadi denaturasi protein dan asam nukleat.²⁵ Denaturasi tersebut menyebabkan koagulasi protein dan mengganggu metabolisme serta fungsi fisiologis jamur.² Metabolisme yang terganggu akan mengakibatkan sel rusak secara permanen karena tidak tercukupinya kebutuhan energi dan akhirnya menyebabkan sel jamur mengalami kematian.²⁶

Komponen aktif antijamur selanjutnya yang terdapat pada ekstrak buah dan ekstrak kulit buah delima merah adalah tanin. Tanin yang terkandung dalam buah delima merah maupun kulit buah delima merah memiliki aktivitas antijamur dengan cara menghambat sintesis kitin yang digunakan untuk pembentukan dinding sel pada jamur dan merusak membran sel sehingga pertumbuhan jamur terhambat.¹² Rusaknya membran sel menyebabkan kebocoran intraselular yang menyebabkan keluarnya komponen sel/organel sel sehingga sel jamur akan rusak dan mengalami kematian.¹³

Rusaknya membran sel menyebabkan tegangan permukaan membran sel jamur menurun sehingga dapat meningkatkan permeabilitas membran sel jamur, hal ini menyebabkan kebocoran molekul dan ion sehingga dapat menyebabkan kerusakan bahkan kematian sel jamur.²⁶

Kandungan saponin sebagai antijamur dalam buah delima merah maupun kulit buah delima merah bersifat surfaktan yang berbentuk polar sehingga akan memecah lapisan lemak pada membran sel yang pada akhirnya menyebabkan gangguan permeabilitas membran sel.²⁷ Akibatnya proses difusi bahan atau zat-zat yang diperlukan oleh jamur dapat terganggu dan menyebabkan sel membengkak kemudian pecah.²⁸ Kerusakan membran sel mengakibatkan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel jamur yaitu protein, asam nukleat dan nukleotida yang akhirnya memacu kematian sel.²⁹

Sifat antijamur saponin berasal dari pembentukan ikatan senyawa polar saponin

dengan lipoprotein dan ikatan gugus non polar saponin dengan lemak membran plasma sel jamur.²⁸ Ikatan tersebut menyebabkan lemak pecah dan terjadi penimbunan serta terganggunya permeabilitas membran sel jamur, sehingga menyebabkan lisisnya sel *C. albicans* dan kematian sel jamur.³⁰

Kandungan senyawa alkaloid yang hanya terdapat dalam ekstrak buah delima merah merupakan zat tumbuhan sekunder yang terbesar.¹⁴ Alkaloid merupakan suatu senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen dengan pH > 7 dan pahit.³ Sifat basa ini kemungkinan akan menekan pertumbuhan jamur *C. albicans* karena jamur tersebut tumbuh pada pH 4,5–6,5.³¹ Mekanisme alkaloid sebagai antijamur adalah dengan menyebabkan kerusakan pada membran sel dan berikatan kuat dengan ergosterol pada membran sel jamur.³² Ikatan antara alkaloid dan ergosterol menyebabkan terbentuknya lubang dan kebocoran membran sel jamur, sehingga terjadi kerusakan yang menetap pada sel dan menyebabkan kematian pada jamur.³³

Berdasarkan beberapa senyawa aktif antijamur tersebut sangat berperan dalam proses penyembuhan kandidiasis oral, selain itu apabila dilihat dari proporsi banyak senyawa aktif pada kedua ekstrak tersebut yaitu lebih unggul ekstrak buah delima merah dibandingkan ekstrak kulit buah delima merah. Kelompok ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75% (P2) dengan kelompok kontrol positif yang mana terdapat perbedaan yang bermakna juga, dimana hal ini menunjukkan untuk ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75% belum bisa menyetarai dari obat antijamur yaitu nistatin. Pada kelompok kontrol negatif setelah mengalami kandidiasis tidak diberi perlakuan apapun sehingga untuk kontrol negatif tidak terjadi penyembuhan kandidiasis oral. Hasil akan berbeda apabila diberi perlakuan ekstrak kulit buah delima konsentrasi 75% yaitu terdapat penurunan jumlah hifa yang menunjukkan proses penyembuhan kandidiasis oral. Kelompok ekstrak buah delima merah konsentrasi 75% (P1) dengan kontrol negatif serta kelompok kontrol positif dengan kontrol negatif memiliki perbedaan yang bermakna. Kelompok ekstrak buah delima merah konsentrasi 75% (P1) dengan kelompok kontrol positif disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak buah delima merah konsentrasi 75% sudah memiliki potensi dalam menurunkan jumlah hifa dimana yang dapat disetarakan dengan kontrol positifnya yaitu nistatin. Kandungan senyawa aktif antijamur dalam ekstrak buah delima merah konsentrasi 75% yang terdiri dari saponin, flavonoid, tanin, dan alkaloid mampu meningkatkan penyembuhan kandidiasis oral.⁹

Proses penyembuhan kandidiasis oral juga dapat dilihat dari pemeriksaan klinis. Pemeriksaan klinis kandidiasis oral dikatakan

sembuh apabila pada intraoral terlihat sedikit debris pada dorsum lidah, warna lidah normal, dan papila normal.³⁴ Kondisi intraoral setelah pemaparan *C. albicans* sebanyak 0,1 ml yang mengandung 6×10^8 CFU/ml selama 3 kali dalam 7 hari pada lidah tikus telah ditemui bintik-bintik berwarna putih.²⁷ Dua minggu setelah pemberian ekstrak buah delima merah kondisi lidah tikus sudah tidak terdapat bintik-bintik putih dan warna lidah normal. Kelompok tikus yang diberi ekstrak kulit buah delima merah kondisi lidah tikus masih terdapat beberapa bintik putih dan warna lidah sudah mulai normal.

Uji efektivitas juga dilakukan pada penelitian ini yang mana bertujuan untuk menentukan ekstrak terbaik dari setiap perlakuan.³⁴ Perlakuan yang memiliki nilai tertinggi dinyatakan sebagai perlakuan terbaik.¹⁵ Hasil penghitungan menunjukkan bahwa ekstrak buah delima merah konsentrasi 75% merupakan nilai tertinggi dari setiap kelompok yang berarti memiliki nilai paling efektif dalam penyembuhan kandidiasis oral yang mana menunjukkan bahwa semakin banyak komponen buah delima merah (whole extract) yang digunakan maka akan semakin banyak pula bahan aktif antijamur yang terkandung dalam ekstrak buah delima merah sehingga jumlah hifa juga semakin menurun. Bahan-bahan aktif antijamur yang semakin banyak terkandung dalam ekstrak menyebabkan kematian jamur juga mengalami peningkatan, begitu juga sebaliknya apabila semakin sedikit senyawa bahan aktif antijamur yang digunakan maka aktivitas antijamur juga semakin kecil.³⁵

DAFTAR PUSTAKA

- Ria I, Rosdarni, La Ode M. Deteksi Peningkatan Jumlah Koloni Jamur *Candida* sp. pada Mukosa Mulut Penderita Diabetes Melitus dan Non Diabetes Melitus di RSUD Kota Kendari. *Jurnal MediLab Mandala Waluya Kendari*. 2019; 3(2).
- Afrina, Abdillah I, Cut Iryanti S. 2017. Gambaran Morfologi *Candida albicans* setelah Terpapar Ekstrak Serai (*Cymbopogon Citratus*) Pada Berbagai Konsentrasi. *Jurnal Dental Cakradony*. 2017; 9(2),107- 115.
- Hakim, Luqmanul dan M, Ricky Ramadhan. 2015. Kandidiasis Oral. *Jurnal Majority*, 4(8).
- Retnaningsih., Agustina., Gusti, Ayu Rai Saputri., dan Eka, Novita Sari. 2017. Uji Daya Hambat Daun Sukun (*Artocarpus Altilis Folium*) Terhadap *Candida albicans* dan *Bacillus Subtilis* dengan Metode Difusi. *Jurnal Analis Farmasi*, 2(3), 195-200.
- Triwahyuni, I. E. Peningkatan Kadar TNF α Mencit BALB/c dengan Imunosupresi dan diinfeksi *Candida albicans* Akibat Pemberian Minyak Biji Mimba (*Oleum Azadirachty*). *Stomatognatic (Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Jember)*.2011; 8(1).
- Sinatra, Jadeny dan Jekson, Martiar Siahaan. 2018. Pedoman dalam Penanganan Kandidiasis. *Majalah Ilmiah Methoda*, 8(1), 50-61.
- Zarfeshany, A., Asgary, S., dan Javanmard, S.H. 2014. Potent Health Effects of Pomegranate. *Advanced biomedical research*, 3.
- Ashton, Richard., Barbara, Baer., and David, Silverstein. 2006. *The Incredible Pomegranate*. Arizona: Third Millennium Publishing, 18-24.
- Gunawan, Adi, Eriawati dan Zuraidah. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih (*Piper Sp.*) Terhadap Pertumbuhan Jamur *Candida albicans*. *Prosiding Seminar Nasional Biotik*.
- Widhiasih, Putu Rina., Jirna, I Nyoman., dan Dhyanaputri, Sri. 2017. Potensi Ekstrak Kulit Buah Delima Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* Secara In Vitro. *Jurnal Meditory*, 5(2), 77-82.
- Siswandono, dan Soekardjo. 2000. *Kimia Medisinal*, Jilid II, Edisi II, 207-222, Surabaya: Airlangga University Press.
- Christoper, W., Natalia, D., dan Rahmayanti, S. 2018. Uji Aktivitas Antijamur Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine americana* (Aubl.) Merr. Ex K. Heyne.) terhadap *Trichophyton mentagrophytes* secara in Vitro. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 6(3), 685-689.
- Hernawati, Sri., Kholisa, dan Purwanto. 2018. Potensi Ekstrak Buah Delima Merah (*Punica granatum* Linn) terhadap Penurunan Jumlah Koloni *Streptococcus mutans*. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 6(2).
- Apsari, Ayu Saraswati, Made Swastika, dan Adiguna. 2013. Resistensi Antijamur dan Strategi untuk Mengatasi. *Media Dermato Venerologica Indonesiana (MDVI)*, 40(2), 89-95.
- Oktaviani, P.D., Wahjuningsih, E., dan Andriani, D. 2018. Efektivitas Suplementasi Teripang Emas (*Stichopus Hermani*) dalam Mencegah Terjadinya Oral Kandidiasis pada Tikus Wistar. *DENTA Jurnal Kedokteran Gigi*, 12(1), 9.

16. Prestiandari, Erlita., Hernawati, Sri., dan Dewi, Leni Rohmah. 2018. Daya Hambat Ekstrak Buah Delima Merah (*Punica granatum* Linn) terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. e-Jurnal Pustaka Kesehatan, 6(1).
17. Apriliani, D., Roswien, A.P., dan Nurcholis, W. 2015. Aktivitas Hepatoproteksi Ekstrak Polifenol Buah Delima (*Punica granatum* L.) Terhadap Tikus Putih yang diinduksi Parasetamol. YARSI Medical Journal, 23(3), 128-142.
18. Notoatmodjo, S. 2018. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta.
19. Dewi, S.R.P. 2019. Penatalaksanaan Kasus Kandidiasis Pseudomembran Akut pada Diabetes Mellitus. Jurnal Ilmiah dan Teknologi Kedokteran Gigi, 15(2), 37-40.
20. Nasution, A.I. 2013. Virulence Factor and Pathogenicity of *Candida albicans* in Oral Candidiasis. World Journal Dental, 4(4), 267-271.
21. Sartika, E. Pengolahan Data Berskala Ordinal. Sigma-Mu (Jurnal Penelitian & Gagasan Sains Dan Matematika Terapan).2010; 2(1), 60-69.
22. Djajusman, Sarah Kartimah., Udijanto, Tedjosongko., dan Irmawati. 2014. Daya Hambat Xylitol dan Nistation Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* (In Vitro). Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi), 47(3), 164-167.
23. Andriani, V. 2016. Karakterisasi Anatomi Delima (*Punica granatum* L.). Journal of Science, 9(2), 6-7.
24. Bintari, Ni Wayan Desi., Setyapurwanti, Ika., Devhy, Ni Luh Putu., Widana, Anak Agung Oka., dan Prihatiningsih, Diah. 2020. Screening *Candida albicans* Penyebab Kandidiasis Oral dan Edukasi Oral Hygiene pada Lansia di Panti Sosial Tresna Werdha Wana Seraya Bali. Jurnal Pengabdian Kesehatan STIKES Cendekia Utama Kudus, 3(1).
25. Hernawati, Sri. 2015. Ekstrak Buah Delima sebagai Alternatif Terapi Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS). Stomatognathic (J. K. G Unej), 12(1), 20- 25.
26. Alfath., Cut R., Vera Yuliana, and Sunnati. 2013. Antibacterial Effect of Granati fructuc Cortex Extract on *Streptococcus mutans* In Vitro. Journal of Dentistry Indonesia, 20(1), 5-8.
27. Andriani, D. dan Setianingtyas, D., 2017. The Effect of *Acanthus illicifolius* Extract On *Anticandida albicans* Antibody in Wistar Rats with Oral Candidiasis Immunosupressed Model. DENTA Jurnal Kedokteran Gigi, 11(1), 35.
28. Soll, David R. 2014. The Role of Phenotypic Switching in The Basic Biology and Pathogenesis of *Candida albicans*. Journal of Oral Microbiology, 6(1).
29. Yuliana, S.R., Leman, M.A., dan Anindita, P.S. 2015. Uji Daya Hambat Senyawa Saponin Batang Pisang (*Musa paradisiaca*) Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*. e-GiGi, 3(2).
30. Kurniawati, Atik., Prihanti, Ayu Mashartini., dan Fauzia, Inda Syifa. 2016. Perbedaan Khasiat Anti Jamur antara Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan Nistatin Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*. Jurnal PDGI, 65(3), 74-77.
31. Rahayu, T. dan Rahayu, T. Uji Antijamur Kombucha Coffee Terhadap *Candida albicans* dan *Tricophyton Mentagrophytes*. Jurnal Penelitian Sains & Teknologi. 2012; 10(1), 10-17.
32. Harling, Vina N. Van. 2019. Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Ekstrak Metanol Kulit Buah dan Biji Buah Delima (*Punica granatum* L.). SOSCIED, 2(2).
33. Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C., dan Fisher, B.D. 2012. Farmakologi Ulasan Bergambar: Obat-obat Antijamur Edisi 2. Jakarta: Widya Medika.
34. Ramli dan Mahendra, Denda. 2019. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya*) dan Daun Babadotan (*Ageratum Conyzoides*) Terhadap Mortalitas Hama Walang Sangit (*Leptocorisa Oratorius*) pada Tanaman Padi Pandanwangi. Jurnal Pro-Stek, 1(1).
35. Sunariasih, N.P.L., I.K. Suada., dan N, W. Suniti. 2014. Identifikasi Jamur Endofit dari Biji Padi dan Uji Daya Hambatnya terhadap *Pyricularia oryzae* Cav. Secara in Vitro. E-Jurnal Agroekoteknologi Tropika, 3(2).