

Research Report

Daya hambat xylitol dan nistation terhadap pertumbuhan *Candida albicans* (*in vitro*)

(*Inhibition effect of xylitol and nistatin combination on Candida albicans growth (in vitro)*)

Sarah Kartimah Djajusman, Udiyanto Tedjosongko, dan Irmawati

¹Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga
Surabaya – Indonesia

ABSTRACT

Background: The growth of *Candida albicans* can be controlled by using antifungal such as nystatin. These days we found that using antifungal is not enough to control *Candida albicans*, we also have to control the intake of sugar by using xylitol. **Purpose:** Purpose of the study was to determine the optimal inhibitory concentration of xylitol-nystatin in the *Candida albicans* growth. **Methods:** This was an in-vitro study using an antimicrobial test of serial dilution with xylitol-nystatin and sucrose-nystatin concentration of 1%, 3%, 5%, 7%, 9%, and 10%. Growth inhibition of *C. albicans* was determined by the inhibition zone of xylitol + nystatin on *C. albicans* culture media (*in vitro*) **Results:** The result of study was the inhibitory concentration of xylitol-nystatin to inhibit *Candida albicans* growth was 3%-10%. **Conclusion:** The study showed that combination of xylitol and nystation could inhibit the growth of *Candida albicans*.

Key words: *Candida albicans*, xylitol, sucrose, nystatin, inhibitory concentration

ABSTRAK

Latar belakang: Pertumbuhan *Candida albicans* dapat dikontrol dengan menggunakan antijamur seperti nistatin. Penggunaan antijamur saja tidak cukup untuk mengontrol *Candida albicans*, namun perlu pula mengontrol asupan gula dengan menggunakan xylitol. **Tujuan:** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan konsentrasi hambat optimal xylitol-nistatin dalam pertumbuhan *Candida albicans*. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *in vitro* menggunakan uji antimikroba pengenceran serial dengan xylitol-nistatin dan nystatin-sukrosa konsentrasi 1%, 3 %, 5 %, 7%, 9%, dan 10%. Daya hambat pertumbuhan *C. albicans* diukur dari zona hambat xylitol + nistatin pada media kultur *C. albicans* (*in vitro*) **Hasil:** Konsentrasi penghambatan xylitol-nistatin untuk menghambat pertumbuhan *Candida albicans* adalah 3-10%. **Simpulan:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi xylitol dan nystation bisa menghambat pertumbuhan *Candida albicans*.

Kata kunci: *Candida albicans*, xylitol, sukrosa, nistatin, konsentrai daya hambat

Korespondensi (*correspondence*): Sarah Kartimah Djajusman, Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga. Jl. Mayjend. Prof. Dr. Moestopo no. 47 Surabaya 60132, Indonesia. Email: udiyanto@gmail.com

PENDAHULUAN

Anak-anak yang menjalani rawat inap di rumah sakit umumnya kurang memperhatikan kondisi rongga mulut sehingga pemberian antibiotik selama perawatan \pm 5 hari dapat memicu timbulnya efek samping. Efek yang paling sering muncul adalah oral *Candidiasis* karena antibiotika membunuh bakteri yang menguntungkan dan merugikan.¹ Keseimbangan rongga mulut menjadi terganggu karena tidak ada bakteri menguntungkan yang dapat mengontrol pertumbuhan *Candida albicans* (*C. albicans*).²

Nistatin merupakan antijamur yang dianjurkan untuk terapi oral candidiasis. Nistatin efektif untuk jamur dan ragi namun tidak efektif pada bakteri, protozoa dan virus. Obat ini aman untuk digunakan oleh anak-anak karena tidak diabsorpsi langsung oleh darah.³ Namun dalam nistatin berbentuk obat tetes terkandung sukrosa agar anak-anak tidak menolak obat tersebut. Sukrosa diketahui dapat membantu pertumbuhan *C. albicans*, agar pengobatan lebih optimal hendaknya sukrosa diganti dengan *xylitol*.⁴

Xylitol merupakan pemanis natural yang dapat ditemukan pada jagung, strawberry, dan plums. *Xylitol* terdiri dari lima rantai karbon yang bersifat antimikrobal mencegah timbulkan bakteri dan jamur termasuk *C. albicans*, mencegah plak, remineralisasi enamel gigi, aman untuk penderita diabetes dan hipoglikemia.^{5,6} Berdasarkan hal tersebut maka kemungkinan ada pengaruh penambahan *xylitol*-nistatin dan sukrosa-nistatin terhadap pertumbuhan *C. albicans* dan berapakah konsentrasi dari *xylitol*-nistatin yang dapat menghambat pertumbuhan *C. albicans*.

Penelitian ini bertujuan meneliti pertumbuhan *Candida albicans* setelah penambahan *xylitol* dalam nistatin, meneliti dosis optimal *xylitol* dalam nistatin yang dapat menghambat pertumbuhan *C. albicans* dan membandingkan pertumbuhan *C. albicans* setelah penambahan *xylitol*-nistatin dengan penambahan sukrosa-nistatin. Diharapkan dari penelitian ini *xylitol* dapat digunakan sebagai obat pendamping untuk pasien anak-anak yang menderita oral *candidiasis* dan dosis *xylitol* yang ditemukan dapat digunakan untuk pencampuran sediaan antifungal bagi anak-anak yang dapat dijual dipasaran bebas.

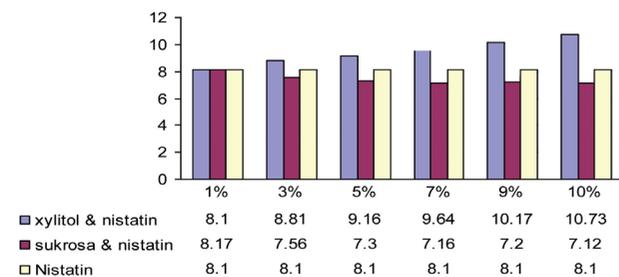
BAHAN DAN METODE

C. albicans diperoleh melalui *swab* pasien anak pada Poli Rawat Inap Anak RSUD Nganjuk. *Swab* dilakukan pada pasien yang menerima antibiotik ciprofloxacin dan telah dirawat selama \pm 5 hari karena menderita demam thypoid. Hasil *swab* di *streak* pada *Saboroud Dextrose Broth* kemudian diinkubasi selama 48 jam pada inkubator di Laboratorium RSUD Nganjuk. *Candida* yang telah tumbuh kemudian dibawa ke Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga untuk dilakukan tes glukosa untuk mengetahui jenis *Candida*. Kemudian hasil identifikasi ditemukan *C. albicans* dan dibiakkan lebih lanjut.

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian percobaan *the posttest only controlled group design*, dilakukan di laboratorium Mikrobiologi Mulut Fakultas Gigi Universitas Airlangga sebagai berikut, disiapkan 6 tabung yang berisi *xylitol* 1%; 3%; 5%; 7%; 9%; dan 10% serta 6 tabung berisi sukrosa 1%; 3%; 5%; 7%; 9%; dan 10% kesemuanya kemudian diencerkan dengan aquades sampai mencapai 10 cc dan ditambahkan Nistatin 1 cc. *C. albicans* yang telah ditipiskan kemudian distreak pada media SDB yang telah disiapkan. *Xylitol* dan Sukrosa diteteskan pada paper disc yang terpasang pada SDB yang telah terulas *C. albicans*. Inkubasi pada suhu 37° C selama 48 jam. Dilakukan pengamatan dan penghitungan zona hambat *C. albicans* pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan kemudian dilakukan analisa data.

HASIL

Nilai rerata daya hambat *xylitol*-nistatin, sukrosa-nistatin terhadap *C. albicans* tampak pada Gambar 1. Hasil *Komlogorov Smirnov test* menunjukkan bahwa secara keseluruhan nilai daya hambat terhadap *Candida albicans* pada kelompok *xylitol* dan nistatin dan kelompok glukosa dan nistatin mempunyai distribusi data yang normal.



Gambar 1. Rerata nilai daya hambat *xylitol*-nistatin, sukrosa-nistatin, dan nistatin terhadap *C. albicans*.

Tabel 1. Nilai p hasil *Independent t-test* nilai daya hambat terhadap *C. albicans*

Konsentrasi	Kelompok	<i>Independent t- test</i>
1%	<i>Xylitol</i> dan nistatin	p = 0,617
	Sukrosa dan nistatin	
3%	<i>Xylitol</i> dan nistatin	p = 0,001
	Sukrosa dan nistatin	
5%	<i>Xylitol</i> dan nistatin	p = 0,001
	Sukrosa dan nistatin	
7%	<i>Xylitol</i> dan nistatin	p = 0,001
	Sukrosa dan nistatin	
9%	<i>Xylitol</i> dan nistatin	p = 0,001
	Sukrosa dan nistatin	
10%	<i>Xylitol</i> dan nistatin	p = 0,001
	Sukrosa dan nistatin	

Hasil *Levene test* menunjukkan bahwa nilai daya hambat terhadap *C. albicans* pada kelompok *xylitol* dan nistatin dan kelompok sukrosa dan nistatin mempunyai varians yang tidak homogen, sehingga dilakukan *Independent t-test*.

Hasil uji beda nilai daya hambat *xylitol*-nistatin terhadap *C. albicans* hampir secara keseluruhan mempunyai nilai $p < 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna kecuali pada kelompok 1% dengan kontrol dan 3% dengan 5% tidak ada perbedaan yang bermakna. Untuk mengetahui perbedaan nilai daya hambat antara *xylitol*-nistatin dan sukrosa-nistatin terhadap *C. albicans* pada konsentrasi yang sama dilakukan dengan *Independent t-test* (Tabel 1).

Pada Tabel 1 dapat kita ketahui hasil uji beda nilai daya hambat *xylitol*-nistatin dan sukrosa-nistatin terhadap *C. albicans* dimana hampir secara keseluruhan mempunyai nilai $p < 0,05$, kecuali pada kelompok 1%. Hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna nilai daya hambat *xylitol*-nistatin dan sukrosa-nistatin terhadap *Candida albicans*, sedangkan pada kelompok yang 1% mempunyai nilai $p > 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna nilai daya hambat terhadap *Candida albicans* antara kelompok *xylitol* dan nistatin dengan kelompok Sukrosa dan nistatin.

PEMBAHASAN

Pada analisa data terlihat pada *xylitol*-nistatin seiring dengan kenaikan konsentrasinya terjadi pula kenaikan nilai daya hambat terhadap pertumbuhan *C. albicans*, sedangkan pada sukrosa-nistatin semakin besar konsentrasinya semakin kecil rerata daya hambat terhadap *C. albicans*. Hasil dari penelitian ini sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Vargas *et al.*⁷ yang menemukan bahwa tikus yang mendapat *xylitol* mengalami penurunan pertumbuhan *C. albicans* pada gastro-intestinalnya lima kali lebih cepat daripada tikus yang menerima sukrosa. Hasil ini juga didukung oleh penelitian Santelmann and John⁸ yang menemukan bahwa pasien polisimptomatik yang mendapatkan Nistatin dengan diet gula dan ragi mendapat kesembuhan 35% lebih baik daripada yang tidak melakukan diet. Penelitian Munita *et al.*⁹ juga menemukan hal yang sama yaitu pada pasien *recurrent oral candidiasis* diinstruksi untuk mengganti sukrosa yang biasa dikonsumsi sehari-hari dengan *xylitol* dan menghindari segala makanan dan minuman yang mengandung sukrosa dan hasilnya dalam waktu 14 hari ditemukan pengurangan lesi *C. albicans* sebesar 70%.

Faktor yang ikut mempengaruhi besar konsentrasi *xylitol* dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans* diantaranya adalah pengkombinasian *xylitol* dengan bahan lain yang mempunyai sifat menghambat pertumbuhan *Candida* dalam hal ini berupa nistatin. Mekanisme kerja *xylitol* terhadap *Candida*, prosedur penelitian serta asal isolat dari *C. albicans* yang didapat melalui *swab* pada lidah pasien demam *thypoid* yang menerima perawatan antibiotik Ciprofloxacin.

Pada penelitian ini *xylitol* dikombinasikan dengan nistatin. Nistatin sebagai antijamur yang ditambahkan berfungsi untuk menghalangi jalan *Candida* melekat pada sel inang karena *Candida* dalam mekanisme perlekatannya memerlukan bantuan dari karbohidrat, β glucan, chitin dan mannoprotein.¹⁰ Mekanisme nistatin dalam menghalangi perlekatan yaitu dengan mengikat ergosterol sehingga terjadi perubahan pada permeabilitas membran sel akibatnya sel kehilangan berbagai molekul adesin yaitu mannoprotein yang diperlukan untuk membantu perlekatan pada sel inangnya.¹¹

Xylitol memerlukan waktu yang cukup lama sampai akhirnya dapat menjadi glukosa yang diperlukan oleh *Candida* dimana *xylitol* dioksidasi oleh NAD (*Nicotinamide-adenine-di-nucleotida*) *xylitol* dehidrogenase menjadi *D-xylulosa* kemudian fosforilasi oleh *D-xylulosa* kinase menjadi *D-xylulosa-5-fosfat* lalu dibantu oleh pentosa fosfat menjadi fruktosa-6-fosfat (2 molekul) dan glyceraldehyde fosfat (1 molekul). Fruktosa-6-fosfat dapat dirubah menjadi glukosa dan *glycogen* dan *glyceraldehydes* fosfat dapat diubah menjadi glukosa, *glycogen* dan laktat. Dari proses oksidasi ini glukosa yang dihasilkan hanya sekitar 50% dan dalam waktu 165 detik sudah hilang, sehingga *Candida* tidak dapat memanfaatkannya untuk membentuk *glycomannoprotein* yang dapat merangsang perlekatan *Candida* pada sel hostnya.^{12,13}

Pada manusia *xylitol* memerlukan waktu yang lebih lama untuk melakukan metabolisme dibandingkan pada hewan tikus maupun anjing.¹² Hal ini juga diperkuat oleh penelitian Vargas *et al.*⁷ yang menyatakan *Candida* tidak dapat melekat pada sel inang karena metabolisme NAD-dehidrogenase yang lambat sehingga daya serap untuk karbohidrat menjadi lemah sehingga tidak terjadi proses glikolisis yang diperlukan untuk *Candida* agar dapat bertahan hidup karena tidak terjadi pula proses perlekatan pada sel inang sehingga proses kolonisasi akan menurun pula.

Penelitian yang dilakukan Pires *et al.*¹⁴ menemukan hal yang cukup menarik, selain membuktikan bahwa *xylitol* berpengaruh untuk menghambat pertumbuhan *C. albicans*, ditemukan pula bahwa *C. albicans* lebih menderita karena kekurangan glukosa daripada kehadiran *xylitol*. Hal ini juga sesuai dengan hasil penelitian Ying *et al.*¹³ yang menyatakan bahwa hasil metabolisme *xylitol* hanya menghasilkan 50% glukosa. Dalam penelitian yang dilakukan WHO¹² menyimpulkan untuk mengontrol pertumbuhan *Candida* dapat dilakukan dengan membatasi karbohidrat dan sukrosa dapat meningkatkan pertumbuhan *C. albicans*.

Konsentrasi sukrosa yang tinggi dapat meningkatkan pertumbuhan *C. albicans* dan kenaikan sukrosa juga menyebabkan terjadinya stomatitis pada manusia. Menurut Weig *et al.*¹⁵ infeksi yang terjadi karena *C. albicans* pasti dipicu oleh sukrosa. Penelitian dilakukan dengan meminta 28 sukarelawan untuk mengkonsumsi makanan tinggi karbohidrat dan gula dalam 11 minggu yang terbagi menjadi 3 periode dan ditemukan 78,6% dari subyek ditemukan

C. albicans dalam rongga mulutnya dan 71,4% dalam feses¹⁴ juga ditemukan dalam media kultur yang kaya akan glukosa, sukrosa, maltosa, galaktosa meningkatkan pertumbuhan *Candida* dalam sel epitelial dan dental akrilik.

Dari hasil analisa data diketahui bahwa dosis minimum *xylitol* yang berpengaruh dalam membantu nistatin adalah konsentrasi 3%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dosis *xylitol* yang dapat membantu nistatin untuk menghambat pertumbuhan *C. albicans* mulai dari 3-10%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Munita *et al.*⁹ yang menyatakan bahwa jumlah *C. albicans* pada penderita AIDS yang terkena oral candidiasis dengan terapi nistatin 500.000 unit per hari berkurang lebih banyak pada penderita yang diberi *xylitol* 5% dan 10% dibandingkan yang menerima glukosa 5% dan 10%. Ada sedikit perbedaan hasil karena dalam penelitian yang dilakukan oleh penulis konsentrasi pemberian *xylitol* dimulai dari 1% kemudian meningkat sampai 10% sedangkan dalam penelitian yang dilakukan oleh Munita *et al.*⁹ hanya memberikan *xylitol* dalam konsentrasi 5% dan 10% saja. Namun perlu diingat pula bahwa dalam hasil penelitian penulis ditemukan tidak ada perbedaan bermakna antara konsentrasi 3% dan 5%.

Dosis *xylitol* yang dianjurkan untuk dikonsumsi sehari-hari oleh sebuah produk permen *xylitol Nature Provision*⁶ yang diterbitkan dalam websitenya yaitu 4-10gr atau dalam bentuk permen karet sekitar 5-12.⁶ Namun perlu diingat pula dosis *xylitol* yang terlalu banyak dikonsumsi sehari-hari dapat menimbulkan efek samping berupa diare karena dua pertiga dari metabolisme *xylitol* dalam tubuh diambil oleh bakteri di usus pencernaan guna memecah asam lemak menjadi rantai pendek.¹⁶

Dari hasil penelitian ini diharapkan untuk selanjutnya dosis *xylitol* yang sudah ditemukan dapat dikombinasikan dengan nistatin dalam bentuk sediaan obat. Karena selama ini nistatin yang beredar dipasaran mengandung pemanis yang dalam penggunaan jangka panjang bisa menyebabkan karies pada anak sehingga penggunaan *topical fluor* dianjurkan setelah terapi nistatin selesai.¹⁷ Diharapkan pemanis yang terkandung dalam nistatin dapat diganti dengan *xylitol* sehingga perawatan dapat efektif dan masa terapi dapat lebih cepat dari 10-14 hari serta efek karies dapat seminimal mungkin. Penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi *xylitol* dan nistatin bisa menghambat pertumbuhan *C. albicans*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sukanto, Pradopo S, Yuliati A. Daya hambat ekstrak kulit buah delima putih terhadap pertumbuhan *Candida albicans*. *Majalah Kedokteran Gigi (Dent J)* 2002; 35(4): 161-3.
2. Vicki K. *Candida over growth/ yeast hypersensitivity*. Stonyfield yogurt-moos release. 2007. Available from: [www. Stonyfield.com](http://www.Stonyfield.com). Accessed March 29, 2007.
3. Boroch A. *Candida-the silent epidemic*. 2007. Available from: [www. annboroch.org](http://www.annboroch.org). Accessed March 29, 2007.
4. Levine SA, Larry J. *Candida albicans (yeast infection)*. Springboard. SB3.com. the nutrition notebook. 2004. Available from: [www. Springboardhealth.com](http://www.Springboardhealth.com). Accessed March 29, 2007.
5. Sellman S. Xylitol: our sweet salvation. *The Spectrum* 2003; 4(8): 23-30.
6. Nature Provision. Xylitol all natural health resources by nature's provision. 2006. Available from: [www. Xylipro.com](http://www.Xylipro.com). Accessed November 16, 2008.
7. Vargas SL, Christian CP, Gregory DA, Walter TH. Modulating effect of dietary carbohydrate supplementation on *Candida albicans* colonization in a neutropenic mouse model. *Infection and Immunity* 1993; 61(2): 619-26.
8. Santelmann H, John MH. Yeast Metabolic product, yeast antigens and yeast as possible triggers for irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(1): 21-6.
9. Munita LS, Julita P, Markku V, Tammy P, David S. Use of polyols in combating yeast infection and polyol preparations for said use. *FreePatentsonline* 2002.
10. Cannon RD, Chaffin WL. Oral colonization by *Candida albicans*. *Crit Rev Oral Biol and Med* 1999; 10(3): 359-83.
11. Ganiswara SG. *Farmakologi dan terapi*. Edisi ke 4. Jakarta: Gaya Baru Hal; 2000. h. 567-68.
12. World Health Organization. Xylitol evaluation for acceptable daily intake. 1977. Available from: www.inchem.org/documents/jecfa.htm. Accessed April 11, 2009.
13. Ying HC, Fulcher C. C. *albicans* Pathway: xylitol degradation. 2007. Available from: [www. metacyc.com](http://www.metacyc.com). Accessed April 11, 2009.
14. Pires, Maria de FC, Benedito C, Walderez G, Claudete RP. Experimental model of *Candida albicans* (Serotypes A and B) adherence *in vitro*. *Braz J Microbiol* 2001; 32(3).
15. Weig ME, Mathias F, Heinrich K. Limited effect of refined carbohydrate dietary supplementation on colonization of gastrointestinal tract of healthy subject by *Candida albicans*. *American Journal Clinical Nutrition* 1999; 69: 1170-3
16. Cronin JR. Xylitol a sweet for healthy teeth and more. *Alternative and Complementary Therapies* 2003; 9(3): 139-41.
17. McDonald RE, David A, Jeffrey D. *Dentistry for the child and adolescent*. Eight Edition. USA: Mosby; 2004. p. 423.