



Plagiarism Checker X - Report

Originality Assessment

Overall Similarity: **14%**

Date: Okt 18, 2021

Statistics: 1622 words Plagiarized / 11543 Total words

Remarks: Low similarity detected, check your supervisor if changes are required.

BAB I PENDAHULUAN A. Latar Belakang *Candida albicans* merupakan anggota mikrobiota normal pada tubuh manusia yang sehat dengan sistem kekebalan tubuh yang baik. Namun, adanya gangguan keseimbangan yang terjadi akibat beberapa faktor dapat mengakibatkan *Candida albicans* berkembang biak dengan cepat dan menyebabkan infeksi (Gulati and Nobile, 2016). Kemampuan *Candida albicans* dalam menginfeksi salah satunya didukung oleh faktor virulensi, yang mengakibatkan *Candida albicans* lebih bersifat resisten terhadap sistem imun maupun antijamur, yaitu aktivitasnya dalam pembentukan biofilm (Noor, 2013). Biofilm adalah komunitas sel mikroba yang melekat pada permukaan (atau ditemukan pada antarmuka udara-cair) yang memiliki sifat berbeda dari sel mikroba lain dengan sifat planktonik. Biofilm yang dibentuk oleh *Candida albicans* sangat terstruktur, terdiri dari beberapa jenis sel (sel berbentuk ragi bertunas bulat, sel pseudohyphal oval, dan sel hifa memanjang) yang terbungkus dalam matriks ekstraseluler (Gulati and Nobile, 2016). *C. albicans* dengan biofilm memiliki karakteristik yang berbeda dengan *C. albicans* planktonik, di antaranya dalam kombinasi layar genetik, pola ekspresi gen, profil ekspresi gen diferensial, serta aktivitas metaboliknya (Lohse et al., 2018). Selain itu, beberapa biofilm *C. albicans* juga dapat memiliki perbedaan karakteristik sesuai dengan faktor-faktor yang berpengaruh. Beberapa penelitian telah dilakukan, salah satunya menunjukkan bahwa morfologi biofilm *C. albicans* dapat bervariasi tergantung jenis permukaan dan keberadaan film pengkondisi, yaitu protein dan sel inang yang mengendap di permukaan perangkat implan (Frade and Arthington-Skaggs, 2011). Terdapat beberapa komponen dalam biofilm yang berperan penting terhadap resistensi, salah satu contohnya adalah matriks ekstraseluler. Matriks ekstraseluler biofilm *C. albicans* berperan dalam menghambat pembunuhan oleh neutrofil (Johnson et al., 2016). Sedangkan terhadap terapi antijamur, β -1,3 glukukan dalam matriks eksopolimerik berperan dalam mencegah obat mencapai target selulernya (Christopher G Pierce et al., 2017). Pembentukan biofilm oleh *C. albicans* membawa dampak klinis yang penting dan berkontribusi pada angka kematian yang lebih tinggi. Dua konsekuensi utama dari pembentukan biofilm yang berdampak negatif terhadap manajemen pasien dengan infeksi kandidiasis, yaitu peningkatan resistensi sel

dalam biofilm terhadap terapi antijamur dan perlindungan biofilm terhadap pertahanan tubuh (Wall et al., 2019). Selain itu, pembentukan biofilm *C. albicans* mengakibatkan peningkatan kadar ACH (produk yang sangat toksik, mutagenik dan karsinogenik dari fermentasi alkohol dan metabolisme mikroba) yang dapat berbahaya bagi organ (Masfufatun et al., 2017). Adanya resistensi terhadap obat antijamur yang tinggi akan menyulitkan terapi sehingga hasilnya kurang optimal. Terkait dengan terapi infeksi biofilm *Candida albicans*, studi literatur yang ada selama ini memaparkan tentang strategi mengatasi biofilm dengan menggunakan nanopartikel, modifikasi polimer, formulasi obat baru, serta inaktivasi fotodinamik (Cavalheiro and Teixeira, 2018). Selain itu, penelitian studi literatur lain menjelaskan tentang pemberantasan biofilm menggunakan senyawa flavonoid dan farnesol, nanoemulsions *Eucalyptus*, nanopartikel oksida besi, ZnO, dan Ag, peptida antimikroba, metabolit sekunder bioaktif dari sumber alam, salislanilida terhalogenasi, niclosamide, serta ekstrak propolis hijau (Nguyen et al., 2021; Dižová and Bujdánková, 2017; Salehi et al., 2019; Abbas and Krishnan, 2020; Rosenberg et al., 2020; Locock, 2016; Garcia et al., 2018; Falcão Bezerra et al., 2020). Dengan perkembangan waktu, penelitian biofilm semakin pesat sehingga perlu dilakukan studi literatur lebih lanjut untuk melengkapi informasi tentang antibiofilm. Pada studi literatur ini akan dibahas tentang karakteristik biofilm *Candida albicans* dan beberapa antibiofilm seperti zerumbone, madu jujube, dan enzim β -1,3-glukanase yang dapat mendegradasi biofilm *Candida albicans*.

B. Rumusan Masalah Bagaimana karakteristik biofilm *Candida albicans* dan potensi zerumbone, madu jujube, dan enzim β -1,3-glukanase sebagai antibiofilm *Candida albicans*? C. Tujuan 1. Tujuan umum Untuk mengetahui karakteristik biofilm *Candida albicans* dan potensi zerumbone, madu jujube, dan enzim β -1,3-glukanase sebagai antibiofilm *Candida albicans*. 2. Tujuan khusus a. Untuk mengetahui karakteristik biofilm *Candida albicans* dan perbedaannya dengan organisme planktonik. b. Untuk mengetahui perbedaan karakteristik antar biofilm *Candida albicans*. c. Untuk mengetahui potensi zerumbone sebagai antibiofilm *Candida albicans*. d. Untuk mengetahui potensi madu jujube sebagai antibiofilm *Candida albicans*. e. Untuk mengetahui potensi enzim β -1,3-glukanase sebagai antibiofilm

Candida albicans. D. Manfaat Hasil Penelitian 1. Manfaat bagi peneliti Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi dan/atau pengetahuan bagi peneliti mengenai karakteristik biofilm Candida albicans dan potensi zerumbone, madu jujube, dan enzim β -1,3-glukanase sebagai antibiofilm Candida albicans. 2. Manfaat bagi masyarakat Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi dan/atau pengetahuan kepada masyarakat mengenai karakteristik biofilm Candida albicans dan potensi zerumbone, madu jujube, dan enzim β -1,3-glukanase sebagai antibiofilm Candida albicans. 3. Manfaat bagi pengembangan ilmu Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bacaan untuk penelitian yang akan dilakukan selanjutnya.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Candida albicans 1. Klasifikasi 9Klasifikasi Candida albicans adalah sebagai berikut (Atikah, 2013):

Divisi : Ascomycota Kelas : Saccharomycetes Bangsa : Saccharomycetales Suku :

Saccharomycetaceae Marga : Candida Spesies : Candida albicans Sinonim : Candida

stellatoidea 24atau Oidium albicans 2. Morfologi Secara morfologi, Candida mempunyai

beberapa bentuk elemen jamur yaitu sel ragi (blastospora/yeast), hifa dan bentuk

intermedia/pseudohifa (Gambar 2.1). 15Sel ragi berbentuk bulat, lonjong atau bulat lonjong

dengan ukuran $2-5 \mu \times 3-6 \mu$ hingga $2-5,5 \mu \times 5-28 \mu$. Candida memperbanyak diri dengan

membentuk tunas yang akan terus memanjang membentuk hifa semu. Pertumbuhan

optimum terjadi 6pada pH antara 2,5 – 7,5 dan temperatur berkisar $20^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C}$ (Komariah

and Sjam, 2012). Gambar 2.1. Ilustrasi morfologi Candida; (a) bentuk khamir, (b)

bentuk pseudohifa, (c) bentuk hifa (Dikutip dari Majalah Kedokteran FK UI). 14Spesies

Candida menghasilkan koloni halus, berbentuk bulat cembung, dan berwarna krem dengan

aroma ragi dalam media agar. Sedangkan uji mikroskopis dengan KOH 10% Candida

albicans akan membentuk oval budding yeast dan pengecatan sederhana Candida albicans

akan berbentuk oval berwarna ungu (Khafidhoh, Dewi and Iswara, 2015). 3. Patogenitas

Candida albicans dapat berkembang biak dengan cepat 26dan menyebabkan infeksi ketika

terjadi gangguan keseimbangan di dalam tubuh akibat beberapa faktor, misalnya dari

variasi lingkungan lokal (perubahan pH atau perubahan nutrisi), penggunaan antibiotik,

atau perubahan dalam sistem kekebalan yang disebabkan oleh infeksi atau terapi

imunopresan (Gulati and Nobile, 2016). Berbagai faktor virulensi juga terlibat dalam patogenesis *Candida albicans*, di antaranya adalah hidrofobisitas permukaan sel dan sifat dimorfik *Candida albicans*. Hidrofobisitas permukaan sel menunjukkan perlekatan yang lebih besar pada epitel, sel endotel, dan protein matriks ekstraselular dibandingkan dengan sel hidrofilik, oleh karena itu akan lebih resisten terhadap sel fagosit. Sedangkan sifat dimorfik *Candida albicans*, yaitu ketika dalam bentuk hifa, mempunyai virulensi yang lebih tinggi dibandingkan bentuk spora karena ukuran yang lebih besar sehingga sulit untuk difagositosis oleh sel makrofag (Wardani et al., 2012). Infeksi yang diakibatkan oleh *Candida albicans* berkisar dari infeksi mukosa dan dermal superfisial hingga infeksi yang menyebar secara hematogen yang lebih serius dengan tingkat kematian yang cukup besar (Gulati and Nobile, 2016).

B. Biofilm *Candida albicans*

1. Tahapan Pembentukan Biofilm

Biofilm *Candida albicans* adalah mikroorganisme dengan struktur kompleks yang berkembang pada berbagai jenis permukaan, baik yang hidup atau lembab, dan dicirikan oleh toleransi yang tinggi terhadap antijamur (Denega, D'enfert and Bachellier-Bassi, 2019).

3 Biofilm terbentuk karena mikroorganisme cenderung menciptakan lingkungan mikro dan relung (niche) mereka sendiri (Robbani, Robbani and Wahjono, 2018). Biofilm sering didapati terbentuk pada hampir semua peralatan/bahan padat baik benda hidup maupun mati yang lembab ataupun tercelup cairan (Robbani, Robbani and Wahjono, 2018).

6 Oleh karena itu, biofilm *Candida albicans* dapat terbentuk pada perangkat medis yang ditanamkan di dalam tubuh, seperti kateter vena sentral dan urin, alat pacu jantung, katup jantung mekanis, prostesis sendi, lensa kontak, dan gigi palsu (Gulati and Nobile, 2016).

Pembentukan biofilm *Candida albicans* terdiri dari empat fase perkembangan yang berbeda (Gambar 2.2).

3 Pembentukan biofilm ini dimulai dengan menempelnya sel-sel ragi bulat ke permukaan padat.

6 Pada tahap ini menghasilkan pembentukan lapisan basal penahan sel ragi, sering disebut sebagai tahap "penyemaian" dan penting untuk perkembangan biofilm normal (Gambar 2.2A). Tahap selanjutnya dalam perkembangan biofilm terdiri dari proliferasi sel dan tahap awal filamen sel yang menempel (Gambar 2.2B). Tahap ini diikuti oleh pematangan biofilm, menghasilkan jaringan kompleks dari

beberapa lapisan sel polimorfik, termasuk sel hifa, sel pseudohyphal, dan sel ragi bulat, terbungkus dalam matriks ekstraseluler, menyebabkan tampilan biofilm tebal dan terstruktur serta memberikan perlindungan terhadap cedera kimia dan fisik (Gambar 2.2C). Biofilm matang biasanya terbentuk dalam 24 jam, dan dapat divisualisasikan dengan mata sebagai struktur permukaan keruh **di atas permukaan** padat, **dan di bawah** mikroskop, terlihat sebagai kumpulan terorganisir dari jenis **sel yang berbeda**. Langkah terakhir perkembangan biofilm disebut tahap penyebaran, di mana beberapa sel ragi bulat menyebar dari biofilm ke benih-benih baru (Gambar 2.2D). **Gambar 2.2 Siklus hidup**

biofilm *C. albicans*; A. Pelekatan sel jamur bulat ke permukaan. B. Inisiasi pembentukan biofilm, dimana sel berkembang biak membentuk lapisan basal sel yang menempel. C. Pematangan biofilm, di mana lapisan kompleks sel polimorfik berkembang dan terbungkus dalam matriks ekstraseluler. D. Dispersi, di mana sel-sel ragi bulat meninggalkan biofilm matang untuk mencari benih baru (Dikutip dari HHS Public Access; *Candida albicans* biofilm, development, regulation, and molecular mechanisms).

2. Karakteristik Biofilm a. Karakteristik biofilm *C. albicans* dan perbedaannya dengan planktonik Biofilm **yang**

dibentuk oleh *Candida albicans* sangat terstruktur, **terdiri dari beberapa** jenis sel (sel berbentuk ragi bertunas bulat, sel pseudohyphal oval, dan sel hifa memanjang) yang terbungkus dalam matriks ekstraseluler (Gulati and Nobile, 2016). **Sel-sel di dalam** biofilm memiliki sifat-sifat **yang berbeda dengan** sel-sel planktonik. Seringkali, perbedaan ini dikaitkan dengan kelebihan dan keuntungan *C. albicans* dalam pembentukan biofilm.

Biofilm *Candida* seringkali lebih resisten terhadap obat-obatan dan gangguan fisik, berfungsi sebagai reservoir sel-sel yang kebal obat yang dapat melepaskan, memperbanyak diri, dan menyebarkan infeksi pada aliran darah (Lohse et al., 2018).

Karakteristik biofilm *C. albicans* berbeda dengan planktonik dalam hal kombinasi layar genetik, pola ekspresi gen, profil ekspresi gen diferensial, serta aktivitas metaboliknya.

Perbedaan ekspresi gen di dalam sel pada biofilm **dibandingkan dengan sel planktonik** dikaitkan dengan mekanisme penghindaran kekebalan dari sistem imun. Biofilm *C. albicans* **terdiri dari sel** hifa **yang terletak di** lapisan atas biofilm matang 'menutupi' β -glukan (fitur

dinding sel yang dikenali oleh sistem kekebalan), memiliki kemampuan untuk menembus lapisan sel epitel selama pertumbuhan invasif, dan menghindari kerja fagosit dengan menembus sel fagositik secara fisik. Selama perkembangan biofilm *C. albicans*, sel persister mengembangkan stokastik dengan mekanisme yang tidak diketahui, tetapi ini tidak terjadi selama pertumbuhan plankton. Sel-sel persister ini dapat kembali ke sel yang aktif secara metabolik dan berkontribusi pada reformasi biofilm (Lohse et al., 2018).

b. Perbedaan karakteristik antar biofilm *C. albicans*

Dalam tahapan pembentukan dan perkembangan biofilm, terdapat beberapa faktor yang terlibat dan berpengaruh, di mana faktor-faktor tersebut dapat menentukan karakterisasi dari masing-masing biofilm *C. albicans*. Faktor-faktor yang terlibat dan berpengaruh terhadap tahapan pembentukan dan perkembangan biofilm, yaitu:

- 1) Protein saliva dan/atau plasma darah Protein saliva dan/atau plasma darah menyediakan situs reseptor untuk kolonisasi mikroorganisme (berinteraksi dengan sel *C. albicans* sehingga dapat memfasilitasi atau meningkatkan pelekatan pada permukaan). Biofilm dewasa yang terbentuk pada saliva + plasma darah mengalami peningkatan jumlah sel, biovolume, ketebalan, dan homogenitas dibandingkan dengan saliva atau plasma darah saja (da Silva et al., 2015).
- 2) Indeks hidrofobisitas dan bahan-bahan pada permukaan Bahan hidrofobik mendorong peningkatan adesi awal, kemudian menghasilkan pembentukan biofilm aktif. Sifat hidrofilik permukaan, komposisi bahan dan protein saliva, mempengaruhi proses pembentukan biofilm *Candida* serta mempengaruhi jumlah dan kekakuan biofilm yang terbentuk (Li et al., 2012).
- 3) Produksi hifa Produksi hifa pada biofilm *Candida* mempengaruhi arsitektur biofilm, meningkatkan adesi dan massa biofilm, serta menambah ketahanan biofilm untuk lepas dari permukaan. Kekasaran permukaan, sebagai tambahan, dapat meningkatkan adesi dimana terjadi interaksi yang lebih kuat antara sel dan fitur permukaan dengan dimensi yang sama (Jackson et al., 2014).

3. Resistensi Biofilm terhadap Sistem Imun dan Obat Antijamur

a. Resistensi biofilm terhadap sistem imun

Terkait resistensi biofilm terhadap sistem imun, terdapat petunjuk yang menunjukkan bahwa aspek pembentukan biofilm dapat memberikan perlindungan terhadap pertahanan inang (Gulati and Nobile, 2016). Komponen berbeda yang terdapat

pada permukaan matriks biofilm dibandingkan dengan dinding sel jamur kemungkinan bertanggung jawab atas perbedaan interaksi dalam pola pengenalan reseptor sel imun inang yang berkontribusi terhadap penghindaran imun (Wall et al., 2019). Resistensi biofilm *C. albicans* untuk pembunuhan neutrofil dikaitkan dengan adanya glukukan dalam matriks ekstraseluler yang menghambat aktivasi neutrofil. Sel hifa adalah komponen penting lain dari biofilm yang berkontribusi pada subversi dari respon imun bawaan. Hifa tidak hanya dapat menembus lapisan sel epitel selama pertumbuhan invasif, tetapi juga dapat memediasi pelepasan sel *C. albicans* dari dalam sel fagositik dengan menembus sel fagositik secara fisik (Gulati and Nobile, 2016). Aktivasi sistem komplemen inang diblokir oleh *C. albicans* Pra1 dan Gpd2, serta anggota keluarga aspartil protease (Sap) yang disekresikan; semua protein ini diekspresikan dengan tinggi selama pembentukan biofilm (Lohse et al., 2018).

b. Resistensi biofilm terhadap obat antijamur Obat antijamur dengan konsentrasi yang efektif melawan *C. albicans* planktonik, sebagian besar tidak efektif melawan sel *C. albicans* dalam biofilm (Lohse et al., 2018). Ada tiga kelas utama antijamur yang digunakan untuk mengobati kandidiasis: azoles, poliena dan echinocandins. Sel *C. albicans* dalam tampilan biofilm memiliki tingkat resistensi yang tinggi terhadap azol dan poliena (Wall et al., 2019). Namun, resistensi ini kurang menonjol untuk antijamur kelas echinocandins (Lohse et al., 2018). Toleransi antijamur yang tinggi dapat dihasilkan dari sifat matriks ekstraseluler yang dapat berfungsi sebagai perangkap molekul obat (Denega, D'enfert and Bachellier-Bassi, 2019). Beberapa kontributor lain yang berperan dalam resistensi biofilm terhadap antijamur, yaitu (Gulati and Nobile, 2016):

- 1) Efflux pumps Efflux pumps memfasilitasi pengangkutan antijamur ekstraseluler, sehingga mencegah akumulasi intraselulernya (Tsui, Kong and Jabra-Rizk, 2016). Peningkatan langsung efflux pumps yang terjadi pada tahap awal perkembangan biofilm merupakan kontributor utama dalam resistensi biofilm terhadap antijamur.
- 2) Sel-sel persister Sel-sel persister ini merupakan bagian kecil dari sel jamur yang tidak aktif secara metabolik, secara stokastik muncul sebagai varian fenotip dalam biofilm, sehingga sangat resisten terhadap obat antijamur.

c. Antibiofilm *Candida albicans* Antibiofilm *Candida albicans* adalah senyawa,

zat, atau bahan-bahan yang di dalamnya mempunyai potensi untuk menghambat pembentukan, perkembangan, maupun mendegradasi biofilm yang telah terbentuk oleh *Candida albicans*. Terdapat banyak bahan yang dapat digunakan untuk antibiofilm berdasarkan beberapa penelitian, di antaranya: 1. Nanopartikel Nanopartikel dapat digunakan sebagai bahan pelapis pada terapi pelapisan kateter, berfungsi menurunkan jumlah infeksi aliran darah yang disebabkan oleh kateter (Cavalheiro and Teixeira, 2018). Pemuatan obat antijamur nistatin pada oksida besi yang berlapis kitosan nanopartikel dapat menunjukkan peningkatan aktivitas melawan *C. albicans*. Konjugasi dari dua antibiotik poliena ke nanopartikel magnet juga dapat meningkatkan antijamur/aktivitas antibiofilm terhadap isolat klinis jenis *Candida* yang mekanisme aktivitasnya telah diselidiki sebagai penyebab inaktivasi katalase dan ketidakseimbangan oksidasi-reduksi dalam penghambatan pertumbuhan *Candida* (Abbas and Krishnan, 2020). Selain itu, Nanopartikel ZnO dan Ag diketahui telah menunjukkan potensi besar dalam aplikasi antimikroba. Permukaan nano-ZnO meningkatkan pembentukan biofilm oleh *C. albicans* dalam kondisi oligotrofik. Akan tetapi, pembentukan biofilm *C. albicans* yang ditingkatkan pada permukaan nano-ZnO secara efektif diatasi dengan penambahan Ag. Hasil penelitian dari Rosenberg et al., (2020) menunjukkan bahwa pendekatan terbaik untuk mencapai penghambatan spektrum luas mengenai biofilm pada permukaan sentuh tinggi adalah kombinasi ZnO dan perak. 2. Modifikasi Polimer Modifikasi polimer dalam perangkat medis diketahui dapat menjadi salah satu strategi dalam memberantas biofilm *C. albicans*. Sintesis turunan polietilenimin yang tidak larut dalam air dan larut organ dengan kuaternisasi N-metil polietilenimin dengan alkil bromida dievaluasi terkait aktivitas antijamur yang diperoleh. Polimer kationik yang dihasilkan mampu menghambat pertumbuhan *C. albicans*, *C. tropicalis*, dan *C. dubliniensis* dengan sangat efektif. Modus kerja polimer ini diyakini terkait dengan gangguan integritas membran (Cavalheiro and Teixeira, 2018). 3. Formulasi Obat Baru Formulasi obat yang relatif baru menjadi harapan ketika sebagian besar agen antijamur gagal mengatasi biofilm *C. albicans*. Echinocandins, caspofungin dan micafungin, memiliki aksi efektif melawan biofilm *C. albicans* dan *C.*

parapsilosis dalam model yang sama. Selain itu, ketika sel-sel planktonik prekursor biofilm terkena tingkat subinhibitor dari vorikonazol, nistatin atau klorheksidin, dan kemudian dibiarkan membentuk biofilm, resistensi antijamur yang sama dari biofilm tidak diamati. Namun faktanya, ²penurunan yang signifikan dari kapasitas sel untuk membentuk biofilm telah diamati (Cavalheiro and Teixeira, 2018).

4. Inaktivasi Fotodinamik Inaktivasi foto dinamik merupakan salah satu pendekatan alternatif untuk memberantas biofilm *C. albicans*. Teknik ini didasarkan pada penggunaan cahaya tampak dan pewarna tidak beracun (fotosensitizer) yang ketika diaktifkan mengarah pada produksi spesies oksigen reaktif. Hal ini kemudian dapat membunuh sel mikroba yang ditargetkan karena kerusakan yang ditimbulkan pada DNA, protein, dan/atau membran sel (Cavalheiro and Teixeira, 2018).

5. Flavonoid dan Farnesol Flavonoid adalah sekelompok produk alami yang menunjukkan aktivitas antijamur. Subkelas flavonol (quercetin) dan chalcones (lichochalcone-A) menunjukkan kemampuan dalam eliminasi jamur melalui penghambatan biofilm untuk subkelasnya masing-masing (Nguyen et al., 2021). Sedangkan farnesol, merupakan molekul umum yang terdapat di banyak minyak esensial dan memiliki sifat antimikroba. ¹¹Pada tahun 2012, Yu et al. (2012) menguji hipotesis bahwa penambahan farnesol secara eksternal dapat mempengaruhi resistensi terhadap flukonazol dari biofilm yang diproduksi oleh *C. albicans*. Mereka mempelajari perubahan ekspresi gen target potensial dalam jalur ergosterol dengan adanya farnesol. ⁶Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi gen tertentu pada jalur ergosterol yaitu ERG3, ERG1, ERG6, ERG25, dan ERG11 menurun secara signifikan pada kelompok perlakuan 300 µM farnesol (Dižová and Bujdaková, 2017).

6. Nanoemulsions Minyak Esensial Eucalyptus Nanoemulsions yang mengandung minyak *E. globulus* telah dikenal luas karena efek antimikroba dan antibiofilmnya terhadap bakteri gram negatif dan gram positif, bahkan melawan mikroorganisme utama yang bertanggung jawab untuk menyebabkan infeksi jamur di seluruh dunia, yaitu *C. albicans* (Salehi et al., 2019).

7. Peptida Antimikroba Teknik bioinspired yang di dalamnya melibatkan pengembangan dan peningkatan polimer antimikroba, menggunakan contoh kelas dari kelas polimetakrilat amfifilik diuji in vitro

terhadap biofilm monomikroba dan polimikroba dari bakteri *S. aureus* dan jamur *C. albicans*. Meskipun biofilm biakan biasanya sangat resisten terhadap pengobatan dengan antimikroba, polimer PG4 mampu membunuh 94% *S. aureus* dan 80,3% sel *C. albicans* dalam kultur polimikroba (Locock, 2016).

8. Salislanilida Terhalogenasi, Niclosamide Sebuah studi literatur menyaring perpustakaan kimia yang terdiri dari 678 molekul kecil melawan pertumbuhan hifa invasif jamur oportunistik *Candida albicans*, menemukan bahwa salislanilida terhalogenasi (N1- (3,5-diklorofenil) -5-kloro-2-hidroksibenzamida) dan salah satu analognya, niclosamide, anthelmintik yang disetujui FDA pada manusia, menunjukkan aktivitas antifilamen dan antibiofilm terhadap *C. albicans* dan berbagai pertahanan ragi *C. auris* (Garcia et al., 2018).

9. Ekstrak Propolis Hijau Sebuah penelitian menunjukkan bahwa propolis memiliki aktivitas antibiofilm yang signifikan terhadap semua spesies *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Ekstrak propolis hijau menunjukkan aktivitas antijamur dan menghambat adhesi serta pembentukan biofilm pada 2,5 µg/mL. Penelitian ini memperkuat gagasan bahwa propolis hijau memiliki aktivitas antijamur dan mengganggu virulensi spesies *Candida* (Falcão Bezerra et al., 2020).

10. Zerumbone Zerumbone merupakan sesquiterpene monosiklik, diekstrak dari Zingiber zerumbet (L.) Smith (Shin and Eom, 2019b) yang merupakan salah satu tanaman dari famili Zingiberaceae dan banyak digunakan untuk obat tradisional dengan morfologi batang tegak, daun tunggal berbentuk lanset, bunga majemuk berbentuk bongkol, dan buah berbentuk bulat panjang berwarna hitam (Hoeran, 2017). Dalam beberapa penelitian, zerumbone telah terbukti memiliki berbagai fungsi biologis dan aktivitas farmakologis seperti anti inflamasi, anti tumor, antimutagenik, dan aktivitas antioksidan. Terkait dengan biofilm *Candida albicans*, dalam penelitian telah diketahui bahwa zerumbone dapat menghambat perkembangan biofilm dan mendegradasi biofilm pada *Candida albicans* (Shin and Eom, 2019b).

11. Madu Jujube Produk lebah seperti madu dan propolis merupakan sumber yang kaya akan senyawa bioaktif esensial. Karena kualitas obatnya, madu telah digunakan untuk pengelolaan banyak penyakit selama berabad-abad dan telah menjadi obat tradisional untuk mengobati infeksi dan luka mikroba. Sifat antimikroba

20 madu tergantung pada jenisnya, sumber bunga, asal botani dan geografis serta kondisi panen, pemrosesan, dan penyimpanan yang digunakan. Salah satu madu yang banyak digunakan di jazirah Arab untuk tujuan nutrisi dan terapi adalah madu jujube. Madu jujube diketahui paling efektif melawan budidaya *C. albicans* di antara beberapa madu yang diteliti berdasarkan sumber tumbuhan dan asal geografis yang berbeda. Diketahui bahwa madu jujube efektif mencegah pembentukan biofilm *C. albicans* dan menghambat pembentukan biofilm *C. albicans* (Ansari et al., 2013). 12. Enzim β -1,3-glukanase β -1,3-glukanase merupakan enzim yang dapat mendegradasi dinding sel jamur patogen. 10 Oleh karena itu, enzim ini digolongkan sebagai salah satu jenis protein yang terkait dengan patogenesis (Pathogenesis-related protein/PR-Protein). Terdapat beberapa kelas pathogenesis-related protein menurut Selitennikoff, PR-2 protein adalah salah satunya. Kelas PR-2 protein memiliki aktivitas (1,3) β -endoglukanase secara in vitro dan β -1,3-glukanase dimasukkan dalam golongan kelas ini (Budiarti and Widyastuti, 2011). β -1,3-glukan merupakan salah satu komponen utama dalam biofilm EPS *C. albicans* yang penting untuk pembentukan biofilm *Candida* dan pertahanan terhadap tekanan. Enzim β -1,3-glukanase dapat mendegradasi β -1,3-glukan sehingga mengganggu matriks biofilm *Candida* dan meningkatkan efek obat antimikroba (Tan et al., 2018).

30 BAB III METODE

PENELITIAN A. Rancangan Penelitian Penelitian Studi Literatur tentang "Karakteristik Biofilm *Candida albicans* dan Antibiofilm-nya" ini mengikuti metode analisis deskriptif dengan pengumpulan data/informasi dan pemecahan masalah melalui penelusuran literatur (kajian pustaka). B. Pendekatan Masalah Metode pendekatan masalah 12 dapat

dilihat pada Bagan Alir Pendekatan Masalah sebagai berikut: Gambar 3.1. Bagan

Alir Pendekatan Masalah C. Definisi Operasional NO. ISTILAH/VARIABEL DEFINISI 1

Karakteristik *Candida albicans* planktonik Karakteristik yang dimiliki oleh *Candida albicans* planktonik, yaitu organisme yang mengambang bebas dan tidak menempel pada permukaan seperti *Candida albicans* dengan biofilm. 2 Karakteristik biofilm *Candida albicans* Karakteristik *Candida albicans* yang telah membentuk struktur lebih kompleks (biofilm) sehingga *Candida albicans* menjadi lebih resisten dan bersifat toksik. 3

Karakteristik antar biofilm *Candida albicans* Karakteristik setiap biofilm *Candida albicans* yang dapat memiliki perbedaan disebabkan oleh beberapa faktor. 4 Antibiofilm Senyawa, zat, atau bahan-bahan yang di dalamnya mempunyai potensi untuk menghambat pembentukan biofilm, maupun mendegradasi biofilm yang telah terbentuk. 5 Zerumbone Ekstrak dari tanaman Zingiber zerumbet (L.) Smith yang memiliki berbagai fungsi biologis dan aktivitas farmakologis, berpotensi sebagai antibiofilm *Candida albicans*. 6 Madu Jujube Madu yang banyak digunakan di jazirah Arab untuk tujuan nutrisi dan terapi, memiliki potensi sebagai antibiofilm *Candida albicans*. 7 Enzim β -1,3-glukanase Enzim yang dapat mendegradasi β -1,3-glukan sehingga mengganggu matriks biofilm *Candida*. D.

Pendekatan Pemecahan Masalah Peneliti akan mengkaji permasalahan-permasalahan mengenai "Karakteristik Biofilm *Candida albicans* dan Antibiofilm-nya" melalui beberapa referensi yang didapatkan dari beberapa jurnal penelitian internasional maupun nasional yang di dalamnya memuat laporan-laporan penelitian, dengan kata kunci: Biofilm *Candida albicans*, karakteristik biofilm *Candida albicans*, dan antibiofilm *Candida albicans*. E. Proses Seleksi Literatur

Gambar 3.2. Proses Seleksi Literatur Keterangan: n = jumlah literatur yang telah dicari pada Google Scholar, PubMed, Science Direct, dan Mendeley Web F. Pengumpulan Data dan Analisa Data yang diperoleh dari berbagai referensi dan telah melalui tahap screening akan dicantumkan ke dalam penelitian yang sedang dilakukan. Data-data yang diperoleh tersebut akan dikumpulkan untuk kemudian dianalisa oleh peneliti sehingga dapat ditarik hasil atau kesimpulan di akhir penelitian. BAB IV

11 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN A. Karakteristik Biofilm *C. albicans* 1. Karakteristik biofilm *C. albicans* dan perbedaannya dengan planktonik Berdasarkan telaah dari beberapa jurnal penelitian mengenai perbedaan karakteristik biofilm *Candida albicans* dengan organisme planktonik didapatkan hasil sebagai berikut: Tabel IV.1. Hasil Penelitian Karakteristik Biofilm *Candida albicans* dan Perbedaannya dengan Organisme Planktonik No. Judul Penulis Tahun Hasil Penelitian 1. *Candida albicans* Biofilm: Development, Regulation, and Molecular Mechanisms Gulati and Nobile 2016 Ratusan mRNA dan protein diekspresikan secara berbeda antara biofilm dan sel planktonik. 2. Pathogenesis of *Candida*

albicans biofilm Tsui, Kong and Jabra-Rizk 2016 Dinding sel yang terkait dengan biofilm ditunjukkan memiliki ketebalan dua kali lipat dan mengandung lebih banyak karbohidrat dan β -1,3-glukan daripada sel planktonik. 3. The Candida albicans Biofilm Matrix: Composition, Structure and Function Pierce et al. 2017 Matriks ekstraseluler dari biofilm C. albicans merusak pembentukan perangkap ekstraseluler neutrofil (NET), dikaitkan dengan keuntungan kelangsungan hidup biofilm dibandingkan dengan planktonik. 4.

23Development and regulation of single-and multi-species Candida albicans biofilms HHS

Public Access Lohse, M. B. et al. 2018 Terdapat perbedaan antara sel-sel biofilm dan sel-sel kultur suspensi yang tumbuh secara eksponensial, juga terdapat perbedaan antara biofilm dan planktonik berdasarkan: 1) pola ekspresi gen, 2) aktivitas metabolisme, 3) profil ekspresi gen diferensial, serta 4) resistensi biofilm terhadap obat antijamur dengan mekanisme sel persisten. 5. Candida albicans biofilm-induced vesicles confer drug

resistance through matrix biogenesis Zarnowski et al. 2018 Vesikel Ekstraseluler (EVs) planktonik dan biofilm memiliki proporsi muatan yang berbeda, serta protein yang dibagikan oleh vesikel dari kedua sumber lebih banyak pada EVs biofilm. 6. 27Candida

albicans Dispersed Cells Are Developmentally Distinct from Biofilm and Planktonic Cells

Uppuluri et al. 2018 Sel ragi yang tersebar (setelah pematangan biofilm), secara perkembangan berbeda dari sel-sel biofilm induknya serta dari sel ragi planktonik. 7.

5Candida albicans Biofilms Are Generally Devoid of Persister Cells Denega, D'enfert and

Bachellier-Bassi 2019 Beberapa isolat klinis C. albicans dan C. tropicalis yang diuji mampu bertahan setelah pengobatan biofilm dengan AMB (berkaitan dengan sel persisten),

fenomena ini agak tidak konsisten, menunjuk pada sifat stokastik dari persistensi itu sendiri atau karena faktor yang lain (protokol ketika eksperimen). 8. 23Candida albicans Biofilm

growth and Dispersal: Contributions to Pathogenesis Wall et al. 2019 Secara khusus, sel-sel dalam biofilm dilindungi dari pembunuhan oleh neutrofil, makrofag, dan monosit

dibandingkan dengan planktonik. 9. 19New phenomena for clinicians, model of Candida albicans mobilization before and after biofilm formation in the intestinal mucosa of Wistar

rats (Rattus norvegicus) Masfufatun et al. 2021 Sebelum pembentukan biofilm, planktonik

Candida terbawa oleh sisa makanan untuk dikeluarkan sebagai tinja, menunjukkan bahwa *C. albicans* planktonik lebih bersifat mobile. a. Mobilisasi *C. albicans* dalam bentuk planktonik dan biofilm *Candida albicans* dapat berkembang biak dengan cepat dan menyebabkan infeksi ketika terjadi gangguan keseimbangan di dalam tubuh akibat beberapa faktor, di antaranya adalah penggunaan antibiotik dan terapi immunosupresan (Gulati and Nobile, 2016). Penelitian Masfufatun et al. (2021) menggunakan antibiotik dan immunosupresan pada kelompok perlakuan (tikus wistar), bertujuan untuk membuat biofilm *C. albicans* model *in vivo* pada mukosa usus tikus dan mempelajari mobilisasi mereka dalam keadaan planktonik dan setelah pembentukan biofilm. Hasil penelitian dengan mengamati keberadaan *C. albicans* pada tinja, diketahui jumlah sel *C. albicans* dalam tinja kelompok perlakuan sedikit meningkat pada hari ke-3 sampai hari ke-7, dan meningkat drastis pada hari ke-14. Hal ini menunjukkan bahwa antibiotik dan immunosupresan mengganggu keseimbangan mikroflora di mukosa usus. Sedangkan pada hari ke-21, jumlah sel *C. albicans* dalam tinja diketahui menurun. Hal ini berhubungan langsung dengan kondisi gizi terbatas yang dimulai pada hari ke-14. Pada periode ini, pembentukan biofilm dimulai dan kemudian dilanjutkan dengan pematangan biofilm pada hari ke-35. Hasil dari pengamatan ini menunjukkan bahwa *C. albicans* planktonik lebih bersifat mobile dibandingkan dengan biofilm diketahui dari jumlah sel *C. albicans* pada tinja yang berkurang setelah pembentukan biofilm. Selanjutnya berdasarkan pengamatan keberadaan *C. albicans* pada mukosa usus tikus, jumlah sel terendah pada kelompok perlakuan diamati pada hari ke-14, dimana pada hari ini *C. albicans* menyedot nutrisi dari usus mukosa tikus. Jumlah sel *C. albicans* konstan pada hari ke-14 dan hari ke-21 setelah inokulasi, dan meningkat sedikit pada hari ke-21 karena pelekatan dan tahap pertama pembentukan biofilm dimulai saat ini. Pada hari ke-28, sel-sel *C. albicans* di mukosa usus pada kelompok perlakuan meningkat dan menjadi meningkat tajam pada hari ke-35. Pada tahap ini, biofilm dalam mukosa usus berada dalam tahap matang. Pengamatan ini juga menunjukkan bahwa *C. albicans* dalam bentuk biofilm lebih bersifat resisten, sedangkan *C. albicans* planktonik lebih bersifat mobile. Selain itu, diketahui karakteristik biofilm *C.*

C. albicans pada penelitian ini dengan menunjukkan keberadaan ECM yang menebal dan biomassa biofilm yang mengembang pada fase matang (pada hari ke-28 dan hari ke-35). Namun, mengenai karakterisasi lebih lanjut pada biofilm yang terbentuk, tidak dibahas dalam penelitian ini.

b. Regulator transkripsi berperan untuk perkembangan biofilm Gulati and Nobile (2016) mengungkapkan sebuah studi komprehensif mengenai jaringan transkripsi besar dan kompleks yang mengendalikan perkembangan biofilm *C. albicans*, dijelaskan bahwa terdapat enam regulator transkripsi "master" (Efg1, Tec1, Bcr1, Ndt80, Brg1, dan Rob1) yang masing-masing diperlukan untuk pengembangan biofilm. Analisis lebih lanjut dari regulator utama ini dilakukan dengan imunopresipitasi kromatin lebar genom dan eksperimen profil ekspresi gen, diungkapkan bahwa terdapat sirkuit transkripsi kompleks di mana regulator ini saling mengontrol disertai sejumlah besar gen target hilir langsung dan tidak langsung. Secara keseluruhan, enam regulator utama ini secara langsung mengikat promotor dan kemungkinan mengatur ekspresi sekitar 1.000 gen target, beberapa di antaranya adalah regulator transkripsi tambahan. Selain itu, enam regulator ini menyediakan kerangka kerja jaringan gen yang luas, kompleks, dan saling terkait yang terlibat dalam pembentukan biofilm. Penelitian ini menjelaskan bahwa mekanisme yang dilakukan dalam kondisi planktonik dan biofilm, telah menunjukkan bahwa berbagai gen target dapat memainkan peran berbeda dalam berbagai proses pengembangan biofilm, seperti adhesi, pembentukan hifa, dan resistensi obat.

c. Resistensi biofilm terhadap sistem imun Beberapa protein yang diekspresikan selama pembentukan biofilm menyebabkan biofilm *C. albicans* resisten terhadap sistem imun bawaan. Protein Pra1, Gpd2, dan anggota keluarga sasparyl protease (Sap) yang disekresikan sangat diekspresikan selama pembentukan biofilm dan secara individual mampu memblokir aktivasi komplemen. Msb2 adalah protein lain yang sangat diekspresikan dalam biofilm dan terlibat dalam pengikatan dan pemblokiran peptida antimikroba yang disekresikan inang. Selain itu, diketahui bahwa delesi salah satu regulator transkripsi utama pengembangan biofilm, yaitu Bcr1, menyebabkan *C. albicans* lebih rentan terhadap kerusakan oleh leukosit. Meskipun belum ditunjukkan pada tingkat molekuler bahwa

biofilm *C. albicans* berinteraksi secara berbeda dengan sistem kekebalan daripada sel planktonik, terdapat bukti yang mendukung gagasan bahwa biofilm ³lebih tahan terhadap sistem kekebalan inang (Gulati and Nobile, 2016). Pierce et al. (2017) mengungkapkan pelaporan dari kelompok Nett bahwa matriks ekstraseluler dari biofilm *C. albicans* merusak pembentukan perangkap ekstraseluler neutrofil (NET) dan juga dikaitkan dengan penekanan produksi ROS, mereka mengklaim bahwa kurangnya NET berkontribusi pada penghindaran kekebalan dan memberikan keuntungan kelangsungan hidup bagi sel-sel dalam biofilm dibandingkan dengan sel-sel planktonik. ⁸Hal yang sama juga dilaporkan oleh Wall et al. (2019) tentang kelebihan pertahanan biofilm *C. albicans* dibandingkan dengan planktonik, yang mana *C. albicans* biofilm menghambat pelepasan perangkap ekstraseluler neutrofil (NETs) dan merusak generasi spesies oksigen reaktif (ROS) oleh neutrofil. ³Selain itu, pembentukan biofilm *C. albicans* juga dapat menghambat migrasi makrofag. Monosit yang gagal untuk memfagositosis *C. albicans* terkait biofilm juga menyebabkan profil sitokin berubah, terutama downregulation TNF- α ; merupakan sitokin yang memfasilitasi aktivasi fagosit dan memainkan peran kunci dalam perlindungan terhadap kandidiasis. Gambar 4.1. menunjukkan transisi *C. albicans* dalam bentuk planktonik ¹ke dalam bentuk biofilm yang berperan penting terhadap karakteristik biofilm dengan sifat resistensinya terhadap sistem imun dan obat antijamur serta kontribusi sifat virulensinya terhadap infeksi kandidiasis. Pada gambar ini ditunjukkan adanya fase penyebaran dalam ³perkembangan biofilm, yang memastikan bahwa siklus hidup biofilm dapat diulang kembali (Wall et al., 2019). Gambar 4.1. Transisi *C. albicans* antara planktonik dan biofilm serta implikasi utama mereka berkontribusi terhadap patogenesis (Dikutip dari Current Opinion in Microbiology; ²³*Candida albicans* Biofilm growth and Dispersal: Contributions to Pathogenesis). d. Resistensi biofilm terhadap obat antijamur 1) Matriks ekstraseluler Matriks ekstraseluler yang dimiliki oleh biofilm diketahui memiliki perbedaan komposisi dengan matriks pada planktonik. ⁴Dinding sel yang terkait dengan biofilm ditunjukkan memiliki ketebalan dua kali lipat dan mengandung lebih banyak karbohidrat dan β -1,3-glukan daripada sel planktonik. Terdapat studi yang menunjukkan

bahwa β -1,3-glukan berkontribusi terhadap resistensi azol dengan pengikatan khusus. Proses ini ditemukan sebagian besar dikaitkan dengan gen FKS1, pengkodean β -1,3-glukan sintase, dan sebagian ke serangkaian glukan transferase dan eksoglukanase yang mengangkut glukan ke ruang ekstraseluler (Tsui, Kong and Jabra-Rizk, 2016).

2) Mekanisme efflux pumps Mekanisme efflux pumps pada biofilm dapat mendukung kemampuan biofilm untuk lebih resisten terhadap obat antijamur daripada planktonik. Dalam sel planktonik, efflux pumps ini biasanya diregulasi sebagai respon terhadap obat antijamur; namun dalam biofilm, efflux pumps diregulasi dalam beberapa jam pertama adhesi dan tetap diregulasi selama pengembangan biofilm, bahkan tanpa obat antijamur. Peningkatan regulasi gen yang mengkode efflux pumps (bahkan tanpa obat) tampaknya menjadi bagian inti dari program transkripsi biofilm; beberapa efflux pumps diregulasi lebih awal selama proses perkembangan biofilm, dalam waktu 6 jam setelah perlekatan. Beberapa dari efflux pumps ini hanya diregulasi sementara (misalnya, Nag3 dan Nag4), sedangkan yang lain (misalnya, Cdr1, Cdr2 dan Mdr1) tetap diregulasi dalam biofilm dewasa (Lohse et al., 2018).

3) Adanya sel persisten Selain matriks ekstraseluler dan mekanisme efflux pumps, terdapat mekanisme resistensi biofilm terhadap obat antijamur dimana hal ini tidak terjadi selama pertumbuhan planktonik, yaitu perkembangan sel-sel persisten secara stokastik dengan mekanisme yang tidak diketahui. Sel persisten adalah sel yang tidak membelah dengan penurunan aktivitas metabolisme, membuatnya sangat resisten terhadap obat antimikroba dan kemungkinan menjadi benih infeksi biofilm baru setelah perawatan obat (Lohse et al., 2018). Namun berbeda dengan penelitian Lohse et al. (2018), penelitian yang dilakukan oleh Denega, D'enfert and Bachellier-Bassi (2019) yang menggunakan modifikasi protokol dengan menumbuhkan biofilm di bagian bawah pelat 96 atau 24-sumur dan meningkatkan volume antijamur, dihasilkan perubahan yang mengarah pada pemberantasan biofilm, menunjukkan bahwa "persister" yang terdeteksi sebelumnya kemungkinan merupakan hasil dari kelangsungan hidup sel yang tidak terjangkau oleh antijamur. Penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Al-Dhaheeri dan Douglas yang tidak mendeteksi persisten dalam biofilm SC5314. Selain itu, pada penelitian Denega,

D'enfert and Bachellier-Bassi (2019) ini juga diketahui terdapat beberapa isolat klinis *C. albicans* dan *C. tropicalis* yang diuji mampu bertahan setelah pengobatan biofilm dengan AMB, fenomena ini agak tidak konsisten menunjuk pada sifat stokastik dari persistensi itu sendiri atau karena faktor yang lain (protokol ketika eksperimen). Akhirnya, peneliti menyimpulkan bahwa tidak dapat sepenuhnya mengecualikan kemungkinan persistensi di semua strain *C. albicans*, meskipun dengan protokol yang dijelaskan, peneliti berhasil menyangkal keberadaan sel persisten untuk 92 strain *C. albicans* dari 98. Penelitian ini menunjukkan dengan jelas bahwa terdapat kemungkinan "persister" yang terdeteksi sebelumnya merupakan hasil dari kelangsungan hidup sel yang tidak terjangkau oleh antijamur, dengan tidak mengecualikan kemungkinan persistensi di semua strain *C. albicans*.

e. Perbedaan proporsi muatan EV (Vesikel Ekstraseluler) pada Biofilm dan Planktonik EV (Vesikel Ekstraseluler) merupakan komponen yang terdapat dalam matriks ekstraseluler *C. albicans*, baik dalam bentuk biofilm maupun planktonik. Hasil penelitian Zarnowski et al. (2018) menunjukkan bahwa *C. albicans* sama seperti banyak mikroba lainnya yang menghasilkan EV biofilm, dan menunjukkan bahwa vesikel dapat menjadi sumber utama bahan matriks. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Zarnowski et al. (2018) ini mengungkapkan bahwa terdapat perbedaan proporsi muatan antara EV planktonik dan EV biofilm dengan 34% proteom unik untuk keadaan biofilm (Gambar 4.2a-4.2c). Protein yang dibagikan oleh vesikel dari kedua sumber tersebut juga diketahui lebih banyak 10 hingga 100 kali lipat pada EV biofilm. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa EV yang dihasilkan oleh biofilm berbeda dari sel planktonik. Oleh karena berkenaan dengan matriks, maka keberadaan EV ini juga berkaitan dengan resistensi biofilm terhadap obat antijamur.

Gambar 4.2. Proteom EV biofilm ditampilkan dalam warna oranye versus EV planktonik yang ditunjukkan dengan warna biru (Dikutip dari PLOS Biology; *Candida albicans* biofilm-induced vesicles confer drug resistance through matrix biogenesis).

f. Perbedaan sel dalam biofilm dibandingkan dengan sel pada planktonik Lohse et al., (2018) memaparkan bahwa sel dalam biofilm *C. albicans* memiliki beberapa sifat yang berbeda dari sel planktonik. Kombinasi layar genetik, profil transkripsi genom-

lebar, dan proteomik telah digunakan untuk mempelajari perkembangan biofilm *C. albicans* dan pendekatan ini telah mengungkapkan perbedaan utama antara sel-sel biofilm dan sel-sel kultur suspensi yang tumbuh secara eksponensial. Ketika pola ekspresi gen dibandingkan antara biofilm dan sel kultur suspensi dalam fase diam, perbedaan tambahan terungkap. Sebagai contoh, beberapa jalur metabolisme downregulated dalam sel selama pertumbuhan stasioner (dibandingkan dengan sel yang tumbuh secara eksponensial) telah dilaporkan mengalami downregulated lebih lanjut dalam sel biofilm. Namun, jalur lain yang diatur dalam pertumbuhan stasioner (dibandingkan dengan pertumbuhan eksponensial) sangat aktif di dalam sel biofilm. Perbedaan antara biofilm dan sel planktonik juga melampaui aktivitas metabolismenya; misalnya, beberapa protease yang disekresikan diregulasi di dalam sel biofilm, tetapi tidak di dalam sel planktonik. Protein ini menghasilkan profil pembelahan proteolitik yang berbeda untuk setiap keadaan pertumbuhan. Selain itu, profil ekspresi gen diferensial juga telah dicatat untuk tahap spesifik pembentukan biofilm; misalnya, terdapat 250 gen upregulated dan 150 gen downregulated di dalam sel yang baru saja menempel pada permukaan dibandingkan dengan sel yang tidak dilekatkan dalam media yang sama. Akhirnya, bila dibandingkan dengan sel planktonik 'standar', sel-sel berbentuk ragi yang menyebar dari biofilm dewasa tampaknya lebih ganas dan memiliki peningkatan kemampuan untuk melekat pada permukaan sehingga dapat dengan mudah membentuk biofilm baru. Sebagaimana yang dijelaskan dalam Gulati and Nobile (2016) bahwa sel-sel ragi bulat yang tersebar selama pembentukan biofilm secara morfologis menyerupai sel-sel ragi bulat yang terlihat dalam mode pertumbuhan planktonik, akan tetapi memiliki karakteristik yang berbeda, seperti memiliki sifat perlekatan yang meningkat dan memiliki kapasitas yang lebih tinggi untuk membentuk biofilm dibandingkan dengan sel-sel planktonik. Dalam sebuah penelitian lain, sel-sel ini juga menunjukkan peningkatan tingkat virulensi pada model tikus yang terinfeksi. Hal serupa dijelaskan dalam penelitian Uppuluri et al. (2018) yang menunjukkan menggunakan pengurutan transkriptom (RNA-seq) bahwa sel ragi yang tersebar, secara perkembangan berbeda dari sel-sel dalam biofilm induknya serta dari sel ragi planktonik.

Sel-sel dispersi memiliki pola ekspresi antisipatif yang mendorong mereka untuk menginfeksi situs baru di inang, bertahan hidup di tempat yang kekurangan nutrisi, dan menyerang situs baru. Global profil transkripsi komparatif pada sel yang tersebar dilakukan pada penelitian ini, temuan dari RNA analisis sekuensing berbasis pola ekspresi gen mendefinisikan karakteristik yang sebagian besar tumpang tindih dengan induk biofilm dan berbeda dengan sel ragi planktonik. Sifat-sifat dari sel ragi ini berhubungan dengan kemampuan biofilm untuk lebih bersifat virulen daripada organisme planktonik, sehingga C. albicans dengan biofilm berkontribusi besar terhadap patogenesis pada kandidiasis.

2. Perbedaan karakteristik antar biofilm C. albicans Berdasarkan telaah dari beberapa jurnal penelitian mengenai perbedaan karakteristik antar biofilm Candida albicans didapatkan hasil sebagai berikut: Tabel IV.2. Hasil Penelitian Perbedaan Karakteristik Antar Biofilm Candida albicans yang Disebabkan oleh Beberapa Faktor

No.	Judul	Penulis	Tahun	Hasil Penelitian
1.	Effect of serum and surface characteristics on Candida albicans biofilm formation	Frade and Arthington-Skaggs	2011	Pembentukan biofilm bervariasi tergantung jenis permukaan dan adanya serum yang mana meningkatkan kapasitas biofilm isolat klinis C. albicans pada polikarbonat, polistirena, baja tahan karat, Teflon, polivinil klorida dan hidroksiapatit.
2.	Biofilm formation of Candida albicans on implant overdenture materials and its removal	Li, J. et al.	2012	Sudut kontak permukaan bahan, indeks hidrofobisitas, ditemukan berkorelasi positif dengan adhesi awal dan pembentukan biofilm C. albicans. Korelasi negatif antara penyerapan musin dan pelepasan biofilm Candida menunjukkan bahwa musin memainkan peran penting dalam pembentukan biofilm dan kekakuannya.
3.	Biofilm development by blastospores and hyphae of Candida albicans on abraded denture acrylic resin surfaces	Jackson, S. et al.	2014	Biofilm yang ditumbuhkan dari fase hifa Candida terlihat lebih tebal dan memiliki biomassa yang lebih besar (P < .05). Biofilm ini kurang mudah dihilangkan dari resin akrilik gigi tiruan, terutama dalam kasus permukaan yang lebih kasar, dibuktikan dengan jumlah sel yang lebih banyak (P .05). Penelitian ini menunjukkan bahwa keberadaan hifa pada awal biofilm Candida meningkatkan massa biofilm dan resistensi terhadap pelepasan Candida dari permukaan.
4.	Influence of surface			

free energy of denture base and liner materials on *Candida albicans* biofilms da Silva et al. 2015

Pelikel saliva + plasma darah memiliki SFE lebih tinggi dibandingkan dengan pelikel saliva atau plasma darah saja ($P < 0,001$). Perbedaan SFE oleh lapisan pelikel tidak mempengaruhi jumlah sel, aktivitas metabolisme, atau struktur pada fase adhesi ($P > 0,05$). Sebaliknya, adanya plasma darah menghasilkan jumlah sel yang lebih tinggi, biovolume, dan ketebalan biofilm matang pada kedua bahan ($P < 0,001$).

5. Surface roughness influences *Candida albicans* biofilm formation on denture materials Da Silva et al. 2016 Penurunan SR (kekasaran permukaan) mengakibatkan penurunan akumulasi/kolonisasi biofilm *C. albicans* pada kedua bahan gigi tiruan.

a. Keberadaan hifa dan kekasaran permukaan Penelitian Jackson et al. (2014) membahas tentang pengaruh hifa terhadap perkembangan biofilm, diketahui bahwa keberadaan awal hifa *Candida*

terbukti mempengaruhi arsitektur biofilm (Gambar 4.3), meningkatkan massa biofilm (Gambar 4.4), dan mengurangi pelepasan biofilm dari permukaan gigi tiruan.

Hifa biofilm *Candida* bercabang panjang yang dihasilkan dalam penelitian ini muncul untuk memberikan kerangka struktural yang kuat sehingga meningkatkan ketahanan terhadap pelepasan biofilm dari permukaan.

Selain keberadaan hifa, kekasaran permukaan juga berpengaruh terhadap resistensi. Kekasaran permukaan dapat meningkatkan adhesi di mana interaksi yang lebih kuat terjadi antara sel dan fitur permukaan dengan dimensi yang sama. Hasil penelitian menunjukkan bahwa biofilm kurang mudah dihilangkan dari resin akrilik gigi tiruan terutama dalam kasus permukaan yang lebih kasar, dibuktikan dengan jumlah sel yang lebih banyak (Gambar 4.5).

Gambar 4.3. Biofilm tumbuh pada spesimen polimetil metakrilat terabrasi dari blastospora *Candida* yang menempel (kiri) dan sel hifa *Candida* yang menempel (kanan).

Biofilm yang tumbuh dari hifa yang melekat (kanan) terlihat lebih tebal dan lebih bertekstur (Dikutip dari *The Journal of Prosthetic Dentistry*; Biofilm development by blastospores and hyphae of *Candida albicans* on abraded denture acrylic resin surfaces). Gambar 4.4. Massa (g) biofilm yang ditumbuhkan dari blastospora yang melekat dan fase hifa *C. albicans* pada polimetil metakrilat dengan tingkat kekasaran permukaan yang berbeda; kontrol, abrasi rendah,

sedang, dan tinggi (Dikutip dari The Journal of Prosthetic Dentistry; Biofilm development by blastospores and hyphae of Candida albicans on **abraded denture acrylic resin surfaces**).

Gambar 4.5. Jumlah sel C. albicans yang bertahan pada spesimen polimetil metakrilat dengan kekasaran yang berbeda (Dikutip dari **The Journal of Prosthetic Dentistry; Biofilm development by blastospores and hyphae of Candida albicans on abraded denture acrylic resin surfaces**). Berbeda dengan penelitian-penelitian yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa kekasaran permukaan berpengaruh pada fase adhesi dalam pembentukan biofilm, **penelitian yang dilakukan oleh** Da Silva et al. (2016) menunjukkan bahwa SR (kekasaran permukaan) tidak mempengaruhi adhesi C. albicans pada masing-masing **10 bahan basis gigi tiruan** yang diteliti. Sebelumnya, studi telah melaporkan bahwa nilai kekasaran ambang adalah $0,2\mu\text{m}$, di bawahnya SR tidak mempengaruhi adhesi mikroba. **2 Dalam penelitian ini**, finished + polished bahan resin akrilik PMMA dan bahan liner gigi tiruan PEMA memiliki nilai SR masing-masing $0,15$ dan $0,18\mu\text{m}$. Dalam penelitian ini, diketahui bahwa untuk biofilm dewasa, jumlah sel ragi **10 lebih tinggi pada resin akrilik PMMA yang tidak dipoles dibandingkan dengan resin yang dipoles (saliva)**. Oleh karena SR **2 yang lebih tinggi** berarti memiliki luas permukaan spesifik **yang lebih besar dan** situs permukaan yang lebih tersedia untuk kolonisasi, maka SR secara langsung berkaitan dengan jumlah mikroorganisme yang disimpan di permukaan. b. Pengkondisian serum, musin, dan jenis permukaan **1 Penelitian yang dilakukan oleh** Frade and Arthington-Skaggs (2011) menunjukkan secara signifikan bahwa perubahan dalam produksi dan adhesi biofilm **dapat disebabkan oleh** pengkondisian serum dari permukaan **20 yang berbeda, termasuk** bahan plastik dan logam. Serum dapat meningkatkan pembentukan biofilm dan adhesi sel ketika disediakan sebagai pelikel pada kupon padat. Hasil penelitian dengan isolat C. albicans aliran darah menunjukkan bahwa adhesi in vitro meningkat pada kupon Teflon yang dilapisi dengan serum. Selain itu, efek **1 ini dapat dilihat** minimal 15 menit pascainokulasi kupon Teflon dengan suspensi sel planktonik C. albicans. Hasil penelitian **4 juga menunjukkan bahwa pada** permukaan plastik yang dilapisi serum dapat meningkatkan adhesi lebih awal secara signifikan dimulai minimal 15 menit pascainokulasi.

Jenis permukaan substrat pada ³pembentukan biofilm dapat mempengaruhi proses adhesi, diketahui biofilm *C. albicans* menunjukkan aktivitas metabolisme ¹²yang lebih sedikit pada permukaan hidrofilik, seperti polikarbonat dan baja tahan karat, daripada pada permukaan hidrofobik. Selain itu, diketahui ⁴pada penelitian ini bahwa film pengkondisian, terutama serum, mungkin menjadi penting dalam peristiwa adhesi ^{awal dalam pembentukan biofilm} karena menyediakan situs pengikatan reseptor untuk *C. albicans* planktonik. Pada berbagai jenis permukaan yang diuji oleh Frade and Arthington-Skaggs (2011), biofilm *C. albicans* menunjukkan aktivitas metabolisme yang lebih tinggi secara signifikan pada permukaan berlapis serum dibandingkan dengan ³permukaan yang tidak dilapisi (Gambar 4.6). ⁴Penelitian ini menunjukkan bahwa pembentukan biofilm bervariasi tergantung dengan jenis permukaan dan adanya serum.

Gambar 4.6. Aktivitas metabolisme ³biofilm pada permukaan yang tidak dilapisi (lingkaran terbuka) dan permukaan berlapis serum (lingkaran padat) selama 10°C dengan isolat aliran darah klinis *albicans* (Dikutip dari Mycoses; Effect of serum and surface ⁵characteristics on *Candida albicans* biofilm formation). Di dalam penelitian ini juga dijelaskan bahwa film pengkondisian biologis dapat membantu menyediakan situs pengikatan reseptor untuk *C. albicans*. Hal ini ⁷penting dalam adhesi awal dan menginduksi perubahan morfogenetik yang signifikan untuk integritas dan stabilitas biofilm. Selain itu, hidrofobisitas dari polimer mungkin dapat berubah dengan adanya protein yang disediakan oleh serum yang sebagian dapat bertanggung jawab atas peningkatan aktivitas metabolisme di mana hal tersebut diverifikasi ³pada permukaan yang diprakondisikan dengan serum termasuk sebagian besar permukaan hidrofilik seperti polikarbonat dan baja tahan karat (Frade and Arthington-Skaggs, 2011). Hal serupa juga dibahas dalam penelitian Li et al. (2012) yang menjelaskan bahwa sifat hidrofobik permukaan serta komposisi bahan dan protein saliva, terutama musin, mempengaruhi ³proses pembentukan biofilm *Candida* dan mempengaruhi jumlah dan kekakuan ^{biofilm yang terbentuk}. Peningkatan adhesi ke bahan hidrofobik menghasilkan pembentukan biofilm aktif, sedangkan di antara komponen saliva, musin telah dilaporkan bertindak sebagai reseptor untuk adhesi *Candida* dan kolonisasi

berikutnya serta ⁴dalam pembentukan biofilm. Dengan analisis ³¹regresi linier berganda, pada penelitian oleh Li et al. (2012) ini ditemukan hubungan positif yang lemah antara penyerapan musin dan ³pembentukan biofilm pada permukaan yang dilapisi air liur, serta hubungan negatif yang lemah antara penyerapan musin dan pelepasan biofilm dari permukaan. Sesuai dengan hasil temuan sebelumnya, hasil ¹dari penelitian ini juga menunjukkan bahwa musin memainkan ^{peran penting dalam} kekakuan biofilm. c. Komposisi Surface Free Energy (SFE) pada permukaan Penelitian ²⁸yang berkaitan dengan perbedaan karakteristik antar biofilm *Candida albicans* juga dilakukan oleh da Silva et al. (2015) ³yang bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh Surface Free Energy (SFE) pada bahan basis dan liner gigi tiruan ^{terhadap perkembangan biofilm} *Candida albicans*. Perbedaan SFE dibuat dengan melapisi bahan gigi tiruan dengan saliva dan/atau protein plasma darah. ¹⁰Hasil penelitian menunjukkan bahwa air liur + pelikel plasma darah memiliki total SFE ^{yang lebih tinggi}, akibatnya hidrofilitas ^{lebih tinggi dibandingkan} dengan pelikel air liur atau plasma darah saja ($P < 0,001$). Hasil ini kemungkinan karena dominasi protein hidrofobik dalam pelikel saliva, sedangkan pelikel plasma darah ²⁰lebih banyak protein hidrofilik. Pelikel yang didapatkan ⁸memainkan peran penting dengan menyediakan tempat reseptor untuk kolonisasi mikroorganisme dan memodulasi hidrofilitas bahan basis gigi tiruan. Di ²dalam penelitian ini, SFE ^{tidak memiliki pengaruh} langsung pada aktivitas metabolisme sel *C. albicans* selama fase adhesi, sesuai dengan penelitian sebelumnya. Namun, terdapat juga penelitian yang menunjukkan hubungan positif antara SFE dan adhesi. ¹Penting untuk mengetahui bahwa ^{dalam penelitian ini}, perbedaan SFE diciptakan oleh pembentukan pelikel. Dengan demikian, faktor-faktor seperti komposisi protein pelikel mungkin telah mempengaruhi hasil adhesi. ^{Penelitian lebih lanjut} mungkin ^{diperlukan untuk mengetahui} hubungan antara komposisi protein pelikel dan proses adhesi biofilm. Perbedaan SFE berdasarkan jenis pelikel ⁴pada penelitian ini tampaknya tidak mempengaruhi jumlah sel atau aktivitas metabolisme *C. albicans* pada fase adhesi ($P > 0,05$). Akan tetapi, keberadaan plasma darah di pelikel meningkatkan jumlah sel biofilm matang untuk kedua bahan dasar gigi tiruan ($P < 0,001$).

Di dalam penelitian ini tidak dijelaskan mekanisme yang mendasari pengaruh saliva dan/atau plasma darah terhadap perkembangan biofilm, akan tetapi saliva dan/atau plasma darah diketahui memiliki komponen yang dapat berinteraksi dengan sel *C. albicans*, sehingga dapat memfasilitasi atau menghambat pelekatnya. Protein kaya statherin dan prolin, misalnya, berinteraksi dengan dinding sel *Candida* dan meningkatkan adsorpsi sel-sel *Candida* tersebut ke permukaan polimer, sedangkan lisozim, histatin, dan laktoferin menghambat pelekatan *Candida* dengan memblokir akses ke nutrisi penting atau dengan menempel pada adhesin sel-sel *Candida*. Meskipun tidak ada efek pada adhesi *C. albicans* dalam penelitian ini, SFE secara signifikan diketahui mempengaruhi perkembangan biofilm. Biofilm matur yang terbentuk pada saliva + plasma darah mengalami peningkatan jumlah sel, biovolume, ketebalan, dan homogenitas dibandingkan dengan saliva atau plasma darah saja. Penggambaran biofilm dewasa pada resin akrilik yang dilapisi pelikel dengan saliva saja, saliva + plasma darah, atau plasma darah saja digambarkan dengan confocal (Gambar 4.7). Gambar 4.7. Gambar confocal dari biofilm dewasa *C. albicans* dikembangkan pada resin akrilik yang dilapisi pelikel dengan (a) saliva saja, (b) saliva + plasma darah, atau (c) plasma darah saja (Dikutip dari Journal of Investigative and Clinical Dentistry; Influence of surface free energy of denture base and liner materials on *Candida albicans* biofilms). B. Antibiofilm *Candida albicans* 1. Zerumbone Berdasarkan telaah dari beberapa jurnal penelitian mengenai potensi zerumbone sebagai antibiofilm *Candida albicans* didapatkan hasil sebagai berikut: Tabel IV.3. Hasil Penelitian Potensi Zerumbone sebagai Antibiofilm *Candida albicans* No. Judul Penulis Tahun Hasil Penelitian 1. Efficacy of zerumbone against dual-species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* Shin and Eom 2019a Zerumbone sangat menghambat biofilm spesies tunggal dan ganda yang dibentuk oleh *C. albicans* dan *S. aureus*. Selanjutnya, terdapat penurunan yang signifikan terkait dengan biomassa dan kepadatan sel dari biofilm spesies ganda setelah pengobatan zerumbone. 2. Zerumbone inhibits *Candida albicans* biofilm formation and hyphal growth Shin and Eom 2019b Zerumbone memiliki aktivitas antijamur dan antibiofilm yang menghambat pembentukan

dan mendegradasi biofilm yang telah terbentuk sebelumnya. Khususnya, zerumbone sangat mengurangi kandungan karbohidrat dan DNA dari matriks biofilm. Selain itu, zerumbone menunjukkan efek antivirulensi dengan mengurangi pertumbuhan hifa dan menghambat perubahan morfologi *C. albicans*. Lebih lanjut, zerumbone secara signifikan menurunkan tingkat ekspresi gen terkait biofilm dan spesifik hifa, termasuk HWP1 dan ALS3. 3. 25 Antibiofilm studies of zerumbone against polymicrobial biofilms of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans*.

Hamzah et al. 2020 Zerumbone dapat menghambat dan menurunkan biofilm monospesies 1 (salah satunya adalah *C. albicans*) dan polimikroba selama 24 dan 48 jam dibandingkan dengan kontrol (nistatin dan kloramfenikol). Analisis SEM mengkonfirmasi kemampuan senyawa zerumbone untuk mengganggu zat polimer ekstraseluler (EPS). Penelitian dari Shin and Eom (2019a) dilakukan 9 untuk menentukan aktivitas antimikroba dan antibiofilm zerumbone terhadap biofilm spesies tunggal dan ganda *C. albicans* 2 dan *S. aureus*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada konsentrasi 128 g/mL dan 64 g/mL, zerumbone menghambat pertumbuhan *C. albicans* dan *S. aureus* masing-masing hingga 90%. Dalam pengembangan biofilm 6 terdiri dari beberapa fase, fase pertama dimulai dengan adhesi atau menempelnya sel-sel planktonik ke permukaan. Fase ini merupakan fase 1 yang penting dalam perkembangan biofilm normal (Gulati and Nobile, 2016), dan dalam penelitian ini diketahui bahwa efek antibiofilm zerumbone pada *C. albicans* dan *S. aureus* dimediasi melalui penghambatan adhesi. Uji XTT 2 digunakan untuk mengukur aktivitas metabolisme sel dalam biofilm mikroba, diketahui pada konsentrasi yang sama zerumbone menunjukkan efek penghambatan yang lebih kuat terhadap biofilm monospesies daripada biofilm spesies ganda. Data 4 pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa zerumbone secara efektif menghambat pembentukan biofilm dan mendegradasi biofilm *C. albicans* dan *S. aureus* yang telah terbentuk sebelumnya. Hasil uji pencegahan biofilm dan uji eradikasi biofilm yang dilakukan 10 pada penelitian ini menunjukkan bahwa zerumbone lebih efektif dalam menghambat pembentukan biofilm daripada memberantas biofilm preformed spesies ganda. Selanjutnya, penelitian ini mengkonfirmasi bahwa biomassa dan kepadatan

sel dari biofilm spesies ganda menjadi sangat berkurang oleh zerumbone dengan cara yang bergantung pada konsentrasi. Penelitian berbeda juga dilakukan oleh Shin and Eom (2019b) yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh zerumbone terhadap pembentukan biofilm *C. albicans* (monospesies). Hasil penelitian menunjukkan bahwa zerumbone efektif dalam menghambat tahap awal pembentukan biofilm dan memberantas biofilm yang terbentuk sebelumnya dengan cara yang bergantung pada konsentrasi. Selain itu, hasil penelitian juga menunjukkan bahwa zerumbone menunjukkan efek antivirulensi dengan mengurangi pertumbuhan hifa (Gambar 4.8). Diketahui pada pembahasan sebelumnya, bahwa hifa berperan terhadap resistensi dengan memberikan kerangka struktural yang kuat sehingga meningkatkan ketahanan terhadap pelepasan biofilm dari permukaan (Jackson et al., 2014).

Gambar 4.8. Pengaruh zerumbone pada pertumbuhan hifa *C. albicans*. Setelah inkubasi selama 6 jam dengan konsentrasi zerumbone yang berbeda, aliquot ditarik. (A) sel yang tidak diobati; (B) diobati dengan zerumbone 8 g/mL; (C) diobati dengan zerumbone 16 g/mL; (D) diobati dengan zerumbone 32 g/mL; (E) diobati dengan 64 g/mL zerumbone, dan (F) diobati dengan 128 g/mL zerumbone. Difoto pada perbesaran 40x menggunakan mikroskop optik. Bilah skala mewakili 50 μ m (Dikutip dari Canadian Journal of Microbiology; Zerumbone inhibits *Candida albicans* biofilm formation and hyphal growth).

Lebih lanjut, pada penelitian ini juga diketahui bahwa zerumbone secara signifikan menurunkan tingkat ekspresi gen terkait biofilm dan spesifik hifa, termasuk HWP1 dan ALS3. Berdasarkan Zeng et al., (2017) HWP1 dan ALS3 adalah gen yang diekspresikan selama pembentukan hifa. Mereka dapat menyebabkan perubahan morfologi pada sel bentuk ragi (Shin and Eom, 2019b). Pada penelitian ini, ditemukan bahwa tingkat ekspresi HWP1 dan Gen ALS3 diturunkan oleh zerumbone. Penelitian Hamzah et al. (2020) melakukan evaluasi potensi antibiofilm zerumbone untuk penghambatan biofilm polimikroba: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, dan *C. albicans*. Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa zerumbone dapat menghambat pembentukan biofilm polimikroba di atas 50% pada fase pertengahan dan fase pematangan. Hasil ini membuktikan bahwa senyawa zerumbone dapat menghancurkan pertahanan

pembentukan biofilm sehingga biofilm tidak dapat terbentuk. Selain itu, hasil ini juga menunjukkan bahwa kecepatan senyawa zerumbone bereaksi lebih cepat terhadap bakteri daripada pertumbuhan biofilm, sehingga bakteri tidak dapat membentuk biofilm. Di dalam penelitian ini juga dilaporkan bahwa terdapat penurunan aktivitas penghambatan senyawa zerumbone dari fase pertengahan hingga fase pematangan. Hal ini karena waktu pertumbuhan dalam fase pematangan membutuhkan waktu lebih lama daripada fase pertengahan. Oleh karena itu, kemampuan uji senyawa pada fase pertengahan membutuhkan dosis dan kekuatan lebih tinggi dalam menghambat daripada fase pertengahan karena sinergisme antara bakteri satu dengan yang lain, dan komunikasi antar sel antara keduanya dalam membentuk biofilm yang terstruktur. Fase pertengahan memiliki waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan fase pematangan, dimana struktur biofilm pada fase ini belum sepenuhnya terbentuk, dan matriks EPS yang diproduksi masih kecil dan tipis. Jadi, antimikroba bahkan dapat lebih mudah merusak pertahanan uji senyawa pada fase pertengahan dibandingkan dengan fase pematangan. Nilai MBIC50 senyawa zerumbone pada fase pertengahan dan pematangan biofilm polimikroba yang diketahui pada penelitian ini berada pada konsentrasi 0,25% b/v (fase menengah) dan 0,5% b/v (fase pematangan). Sama dengan penelitian sebelumnya mengenai pengaruh zerumbone terhadap pembentukan biofilm, penelitian ini menunjukkan bahwa kekuatan atau potensi zerumbone dalam menghambat biofilm bergantung pada konsentrasi. Pada gambar 4.9B, ditunjukkan bahwa zerumbone mempunyai aktivitas untuk mengurangi adhesi dan kepadatan sel, serta ada juga penghambatan pada pembentukan biofilm yang ditunjukkan oleh lisis; ini disebabkan oleh senyawa aktif yang menyerang dan merusak matriks EPS yang melindungi biofilm mikroba. Pemberian zerumbone juga dapat mengubah struktur morfologi pada biofilm polimikroba. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa zerumbone sangat berpotensi untuk diaplikasikan sebagai antibiofilm *C. albicans*. Gambar 4.9. Biofilm polimikroba *S. aureus* - *P. aereginosa* - *E. coli* dan *C. albicans* pada kateter diambil menggunakan Scanning Electron Microscopy dengan perbesaran 1000 kali. (A) sebelum pemberian

zerumbone, (B) setelah pemberian senyawa zerumbone (Dikutip dari [International Journal of Pharmaceutical Research](#); Antibiofilm studies of zerumbone against polymicrobial biofilms of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans*).

2. Madu Jujube Berdasarkan telaah dari beberapa jurnal penelitian mengenai potensi madu jujube sebagai antibiofilm *Candida albicans* didapatkan hasil sebagai berikut: Tabel IV.4. Hasil Penelitian Potensi Madu Jujube sebagai Antibiofilm *Candida albicans*

No. Judul Penulis Tahun Hasil Penelitian

1. Effect of Jujube Honey on *Candida albicans* Growth and Biofilm Formation Ansari et al. 2013 Madu jujube mempengaruhi biofilm dengan mengurangi ukuran biofilm matang dan mengganggu strukturnya. Pada konsentrasi 40% b/v, madu jujube mengganggu pembentukan biofilm *C. albicans* dan mendegradasi biofilm yang sudah terbentuk. Hasil SEM dan AFM menunjukkan bahwa madu jenis ini mempengaruhi morfologi seluler *C. albicans* dan menurunkan ketebalan biofilm.

2. Chemical composition and antifungal potential of Brazilian propolis against *Candida* spp. Freires [et al. 2016](#) Senyawa fenolik asam p-coumaric, asam caffeic phenethyl ester (CAPE), kaempferol dan quercetin diidentifikasi dalam EEP-3 (Ekstrak Etanol Propolis-3) dan fraksi bioaktif diklorometananya; dan isoflavonoid seperti medikarpin, vestitol dan formononetin ditemukan di EEP-13 (Ekstrak Etanol Propolis-13) dan triterpen dalam fraksi heksana bioaktifnya. Semua ekstrak dan fraksi diketahui mengganggu struktur biofilm pada 500 mg/mL dan terdapat daerah amorf dengan kerusakan yang sel diamati dengan jelas dalam [biofilm yang telah terbentuk](#) sebelumnya dan biofilm matang.

3. Total phenolic acids and flavonoid contents determination in Yemeni honey of various floral sources: Folin Ciocalteu and spectrophotometric approach Wabaidur et al. 2020 Semua sampel madu yang dianalisis, salah satunya adalah madu jujube, menunjukkan kandungan senyawa fenolik dan flavonoid [dalam jumlah yang](#) baik.

a. Pengaruh madu jujube terhadap pencegahan dan eradikasi biofilm Penelitian Ansari et al. (2013) dilakukan untuk menentukan apakah madu dapat mencegah pembentukan biofilm *C. albicans* dan/atau mengganggu biofilm *C. albicans* yang sudah terbentuk. Diketahui beberapa madu dari sumber tanaman dan asal geografis

yang berbeda ditemukan efektif melawan kultur planktonik *C. albicans*; yang paling efektif adalah madu jujube, dengan 40% MIC (w/v) dan 50% MFC (w/v). Dengan demikian, madu jujube dipilih untuk pengujian lebih lanjut terhadap biofilm *C. albicans*. MIC madu jujube secara efektif mencegah pembentukan biofilm *C. albicans* dan menghambat biofilm *C. albicans*. Selanjutnya dalam pengenceran MIC yang berbeda dari madu jujube dalam kaldu YEPD (80% b/v, 40% b/v, 20% b/v, 10% b/v dan 05% b/v), ditemukan bahwa 20% b/v dan 40% b/v madu jujube secara signifikan mencegah pembentukan biofilm, dan 80% b/v sepenuhnya mencegah pembentukan biofilm. Sebaliknya, 5% b/v madu sedikit meningkatkan pembentukan biofilm. Hasil ini menunjukkan bahwa bahan antimikroba aktif dalam madu jujube diencerkan sampai tingkat yang membuatnya tidak efektif. Ketika mengevaluasi efek tergantung waktu dan konsentrasi madu dengan konsentrasi yang berbeda pada biofilm 24 jam, di dalam penelitian ini ditemukan bahwa 5% b/v madu tidak memiliki efek penghambatan pada biofilm, sedangkan 10% b/v dan lebih tinggi dari ini secara signifikan mengurangi biofilm yang terbentuk setelah 12 jam pengobatan pada suhu kamar. Penelitian ini menghasilkan petunjuk untuk terapi, bahwa penggunaan madu jujube sebagai antibiofilm memiliki ketidakefektifan pada konsentrasi pengenceran 5% b/v.

b. Perubahan dinding sel dan eksopolisakarida biofilm oleh madu jujube Analisis SEM, AFM dan FTIR dari biofilm *C. albicans* yang diobati dan tidak diobati pada penelitian Ansari et al. (2013) dilakukan untuk menjelaskan bagaimana mekanisme madu dapat mempengaruhi biofilm *C. albicans* pada tingkat sel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa madu jujube tidak hanya mencegah pembentukan biofilm *C. albicans* dan mengganggu biofilm yang sudah terbentuk, tetapi juga menyebabkan perubahan pada dinding sel dan eksopolisakarida. Dalam pengamatan SEM, diketahui madu jujube dapat mengganggu integritas membran sel ditandai dengan penyusutan permukaan sel dalam biofilm. Hasil ini juga menunjukkan bahwa madu jujube mengganggu metabolisme biofilm *C. albicans*; madu dapat mengganggu dalam setiap langkah pembentukan biofilm (Gambar 4.10). Hasil dari analisis AFM memberikan informasi mengenai permukaan eksopolisakarida yang menutupi sel-sel *Candida* dalam biofilm. Studi AFM telah menunjukkan bahwa ketebalan

biofilm *C. albicans* berkurang lebih dari setengahnya setelah pengobatan dengan madu. Pada saat yang sama, kekasaran biofilm *C. albicans* juga meningkat secara signifikan. Peningkatan kekasaran ini mungkin karena pelepasan lapisan eksopolisakarida yang menutupi biofilm *C. albicans*. Lapisan ini mempertahankan tekstur halus biofilm dan menghambat penetrasi obat antijamur ke dalam biofilm (Gambar 4.11). Pada analisis spektroskopi FTIR yang dilakukan untuk membandingkan komposisi biokimia matriks eksopolisakarida dari biofilm *C. albicans* yang diobati dan tidak diobati, spektrum FTIR di wilayah 800-1200 cm^{-1} terutama mencerminkan perbedaan gula dalam biofilm *C. albicans* (Gambar 4.12). Perbedaan spektral antara biofilm *C. albicans* yang tidak diberi perlakuan dengan yang diberi perlakuan di wilayah ini menunjukkan bahwa madu mempengaruhi pembentukan dan sekresi matriks eksopolisakarida dengan mengubah komposisi dan deposisi gula (konstituen utama biofilm *C. albicans*). Jadi, terdapat bukti langsung bahwa madu mempengaruhi komposisi eksopolisakarida biofilm *C. albicans*. Penelitian Ansari et al. (2013) ini menunjukkan bahwa madu jujube menghambat fase awal pembentukan biofilm serta memiliki potensi fungistatik, fungisida dan antibiofilm.

Gambar 4.10. Mikrograf SEM dari 48 jam *C. albicans* biofilm pada pelat mikrotiter. (A) Biofilm terbentuk tanpa adanya madu, menunjukkan jaringan sel dan hifa yang padat. Panah putih menunjukkan bahan eksopolisakarida (A, inset). Panah putih menunjukkan dinding sel halus dari sel normal. (B) Penghambatan biofilm mapan diperlakukan dengan 40% b/v madu jujube (setelah 24 jam) diilustrasikan. Tidak ada bahan eksopolisakarida yang diamati dan panah putih menunjukkan pembentukan pori-pori kecil di dalam dinding sel (B, inset). i, panah putih menunjukkan dinding sel yang kasar; ii, pembentukan vesikel karena bahan litik; iii, penyusutan membran sel karena plasmolisis sel. (C) Pencegahan pembentukan biofilm pada pelat mikrotiter setelah 48 jam diilustrasikan. (C, sisipan). Panah putih menunjukkan dinding sel kasar dan penyusutan membran sel karena plasmolisis sel (Dikutip dari Archives of Medical Research; Effect of Jujube Honey on *Candida albicans* Growth and Biofilm Formation).

Gambar 4.11. Mikrograf AFM menunjukkan variasi dalam kekasaran dan tinggi biofilm *C. albicans* pada pelat mikrotiter:

(A) biofilm yang tidak diberi perlakuan setelah 48 jam (tinggi 200 nm). (B) Biofilm mapan setelah diolah dengan madu jujube 40% b/v (48 jam) (tinggi 90 nm). (C) Pembentukan biofilm setelah perlakuan dengan 40% b/v madu jujube (48 jam) (tinggi 14 nm) (Dikutip dari Archives of Medical Research; Effect of Jujube Honey on *Candida albicans* Growth and Biofilm Formation).

Gambar 4.12. Spektrum FTIR biofilm *C. albicans*. (a) Spektrum biofilm yang tidak diolah setelah 48 jam. (b) Spektrum biofilm yang terbentuk dengan perlakuan MIC setelah 48 jam (c) Spektra biofilm yang terbentuk dengan 40% b/v madu jujube setelah 48 jam ((Dikutip dari Archives of Medical Research; Effect of Jujube Honey on *Candida albicans* Growth and Biofilm Formation).

c. Pengaruh senyawa fenolik dan flavonoid pada madu terhadap struktur biofilm Berdasarkan yang telah dipaparkan, diketahui bahwa madu merupakan sumber beberapa komponen bioaktif, termasuk senyawa fenolik, vitamin, dan karotenoid. Lebih dari 5000 senyawa fenolik telah dilaporkan dalam madu dan sebagian besar senyawa ini dalam bentuk flavonoid, yang utama adalah: apigenin, pinocembrin dan quercetin. Terdapat juga asam fenolik seperti caffeic, ferrulic, coumaric dan asam benzoat (Otmani et al., 2021). Komponen madu, terutama flavonoid dan asam fenolik, berkontribusi signifikan terhadap sifat farmakologisnya, banyak dari komponen-komponen ini bekerja sama untuk memberikan efek gabungan. Terdapat banyak penelitian yang telah menunjukkan bahwa kandungan senyawa fenolik dalam madu berkorelasi dengan aktivitas antioksidan dan antibakteri. Namun, faktor antibakteri yang paling penting dalam madu tetap merupakan inhibitor non-peroksida termasuk asam fenolik dan flavonoid (Otmani et al., 2021). Madu jujube diketahui memiliki kandungan senyawa fenolik dan flavonoid dalam jumlah baik berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wabaidur et al. (2020). Senyawa fenolik dan flavonoid ini dapat berpengaruh pada struktur biofilm sebagaimana hasil dari penelitian yang dilakukan oleh Freires et al. (2016). Pada penelitian tersebut, digunakan sampel propolis (3 dan 13) yang dikumpulkan oleh lebah madu *Apis mellifera* dari berbagai daerah di Brazil untuk mengetahui komposisi kimia dan aktivitas antijamurnya. Senyawa fenolik p-coumaric asam, asam caffeic phenethyl ester (CAPE), kaempferol dan quercetin

diidentifikasi dalam EEP-3 dan fraksi diklorometana bioaktifnya; serta isoflavonoid seperti medikarpin, vestitol dan formononetin ditemukan di EEP-13, dan triterpen dalam fraksi heksana bioaktifnya. Analisis SEM digunakan untuk menyelidiki efek dari ekstrak propolis dan fraksi bioaktifnya pada struktur biofilm *Candida* yang terbentuk sebelumnya dan biofilm matang. Pengamatan semua sampel, baik EEP atau fraksinya, menunjukkan struktur biofilm yang terganggu pada konsentrasi uji 500 µg.mL⁻¹. Area amorf dengan kerusakan sel diamati dengan jelas dalam **4**biofilm yang telah terbentuk sebelumnya dan biofilm matang, meskipun biofilm dewasa kurang rentan terhadap eksperimen dan perawatan kontrol (nistatin). **9**Pada penelitian ini dijelaskan, bahwa potensi antijamur propolis tipe 3 dan 13 mungkin terkait dengan keberadaan flavonoid (terutama isoflavon untuk tipe 13) dalam komposisi kimianya. **4**Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari propolis tipe 3 dan 13 serta fraksi bioaktifnya memiliki sifat antijamur terhadap kultur planktonik dan biofilm. Penelitian-penelitian mengenai potensi madu sebagai antibiofilm **1**menunjukkan hasil yang membuktikan bahwa madu dapat berperan sebagai fungistatik, fungisida dan antibiofilm. Madu jujube diketahui dapat mencegah pembentukan biofilm *C. albicans* dan/atau mengganggu biofilm *C. albicans* yang sudah terbentuk, sedangkan propolis (3 dan 13) **20**yang dikumpulkan oleh lebah madu *Apis mellifera* dari berbagai daerah di Brazil diketahui dapat mengganggu struktur biofilm yang telah terbentuk sebelumnya dan biofilm matang. 3. Enzim β-1,3-glukanase Berdasarkan telaah dari beberapa jurnal penelitian mengenai potensi enzim β-1,3-glukanase sebagai antibiofilm *Candida albicans* didapatkan hasil sebagai berikut: Tabel IV.5. Hasil Penelitian Potensi Enzim β-1,3-glukanase sebagai Antibiofilm *Candida albicans* No. Judul Penulis Tahun Hasil Penelitian 1. Novel Materials for Eradication of Biofilm Extracell Matrix of Pathogenic *Candida* Baktir et al. 2012 Penelitian ini membuktikan bahwa aktivitas antijamur flukonazol meningkat tinggi dengan adanya ekstrak EC (sebagian besar mengandung β-1,3-glukanase) dan kanamisin. Selanjutnya pembentukan biofilm sangat menurun sebesar 91,43% pada 3 jam inkubasi dan sebesar 91,35% setelah 6 jam. 2. β-1,3-glukanase disrupts **5**biofilm formation and increases **antifungal susceptibility of *Candida albicans*** DAY185 Tan

et al. 2018 β -1,3-glukanase tidak berpengaruh pada pertumbuhan planktonik *Candida* serta adhesi., namun β -1,3-glukanase secara nyata meningkatkan kerentanan antijamur flukonazol dan amfoterisin B. Pemeriksaan menggunakan mikroskop pemindaian laser confocal dan mikroskop elektron pemindaian mengkonfirmasi aktivitas antibiofilm β -1,3-glukanase. 3. Effects of farnesol and lyticase on the formation of *Candida albicans* biofilm Sachivkina et al. 2020 Penelitian ini menunjukkan bahwa farnesol dan litikase (enzim sinergis kompleks yang mengkatalisis lisisnya sel ragi oleh β -1,3-glukanase) memiliki aktivitas antijamur terhadap *C. albicans* biofilm. a. Peran β -1,3-glukanase dalam mendegradasi polisakarida β -1,3-glukan pada matriks biofilm Penelitian Tan et al. (2018) mengevaluasi aktivitas antibiofilm β -1,3-glukanase yang dapat mendegradasi poli- β (1 \rightarrow 3)-glukosa biofilm *Candida albicans*. Seperti yang diketahui bahwa polisakarida β -1,3-glukan merupakan salah satu polimer utama matriks biofilm *Candida* yang memiliki banyak fungsi dan peran penting dalam biofilm, salah satunya adalah resistensinya terhadap sistem imun dan obat antijamur. 8 Seperti yang telah disebutkan bahwa matriks ekstraseluler biofilm *C. albicans* berperan dalam menghambat pembunuhan oleh neutrofil (Johnson et al., 2016). Sedangkan terhadap terapi antijamur, β -1,3 glukan dalam matriks eksopolimerik berperan dalam mencegah obat mencapai target selulernya (Christopher G Pierce et al., 2017). Di dalam penelitian ini efek antara antibiofilm β -1,3-glukanase dan sinergisnya dengan antijamur dievaluasi, data penelitian menunjukkan bahwa β -1,3-glukanase mampu menyebabkan pelepasan biofilm matang, sehingga sel tunggal tanpa matriks memiliki kerentanan yang meningkat terhadap antijamur, serta meningkatkan efisiensi obat. Gambar 4.13. Gambaran SEM biofilm pada permukaan silikon kelas medis yang diobati tanpa (A) atau dengan (B) β -1,3-glukanase (Dikutip dari International Journal of Microbiological Macromolecules; β -1,3-glukanase disrupts biofilm formation and increases antifungal susceptibility of *Candida albicans* DAY185). Efek β -1,3-glukanase pada sel planktonik dan adhesi juga diuji dalam penelitian ini untuk mengkonfirmasi mekanisme β -1,3-glukanase pada biofilm *C. albicans*. Berdasarkan konsentrasi yang digunakan dalam penelitian ini, hasil penelitian menunjukkan bahwa β -1,3-glukanase tidak menghambat

pertumbuhan sel. Begitupun terhadap adhesi, hasil penelitian menunjukkan β -1,3-glukanase tidak mengganggu adhesi Candida, yang mana hal ini menunjukkan bahwa β -1,3-glukan terutama berperan dalam langkah-langkah pembentukan biofilm selain adhesi, seperti agregasi sel ke sel. b. Potensi enzim β -1,3-glukanase dalam menghidrolisis komponen polimer matriks ekstrasel biofilm Sebelumnya, penelitian Baktir et al. (2012) telah merancang dua antijamur baru untuk mengatasi resistensi yang terjadi selama terapi. Salah satu antijamur yang dikembangkan adalah berbasis enzim dengan kemampuan dapat menghidrolisis komponen polimer matriks ekstrasel. Biomaterial berbasis enzim ini merupakan enzim konsorsium yang sebagian besar mengandung β -1,3-glukanase (ekstrak EC). Biomaterial lainnya adalah berbasis ligan, yang menghambat aktivitas Bgl2 dalam pembuatan β -glukan dinding sel dan matriks ekstrasel biofilm. Penelitian ini membuktikan bahwa aktivitas senyawa antijamur, diwakili oleh flukonazol, sangat meningkat dengan adanya ekstrak EC dan kanamisin untuk masing-masing menghidrolisis dan menghambat regenerasi matriks ekstrasel. Uji eradikasi biofilm secara in vitro dari campuran enzim kanamisin dan ekstrak EC menghasilkan peningkatan aktivitas flukonazol terhadap C. albicans. Setelah pengobatan dengan campuran ekstrak EC, kanamisin dan flukonazol, biofilm diberantas seperti yang diamati secara visual (Gambar 4.14f) menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap pertumbuhan biofilm dibandingkan dengan semua eksperimen kontrol (Gambar 4.14a-e). Gambar 4.14. Penampilan makroskopik biofilm C. albicans, dengan (a) tanpa perlakuan, (b) ekstrak EC, (c) flukonazol, (d) flukonazol dan kanamisin, (e) flukonazol dan ekstrak EC, dan (f) flukonazol, kanamisin, dan ekstrak EC (Dikutip dari Journal of Materials Science and Engineering B; Novel Materials for Eradication of Biofilm Extracell Matrix of Pathogenic Candida). Pada analisis SEM, efek pengobatan flukonazol, kanamisin dan ekstrak EC terlihat dengan jelas dibandingkan dengan tanpa perlakuan dan campuran antara flukonazol dan kanamisin (Gambar 4.15), menunjukkan bahwa ekstrak EC yang sebagian besar mengandung β -1,3-glukanase sangat berperan penting dalam proses degradasi biofilm Candida albicans. Gambar 4.15. Gambaran SEM dari biofilm C. albicans diobati dengan campuran flukonazol,

kanamisin dan ekstrak EC (a), dibandingkan dengan biofilm yang diberi perlakuan campuran flukonazol dan kanamisin (b), dan percobaan kosong tanpa perlakuan apapun (c) (Dikutip dari ¹⁶Journal of Materials Science and Engineering B; Novel Materials for Eradication of Biofilm Extracell Matrix of Pathogenic Candida). Eksperimen tanpa perlakuan menunjukkan biofilm dengan matriks ekstrasel yang sangat tebal (Gambar 4.14c). Pretreatment dengan kanamisin saja tanpa ekstrak EC menunjukkan penurunan matriks ekstrasel, tetapi jumlah sel sebanyak percobaan tanpa perlakuan. Peneliti mengasumsikan bahwa flukonazol tidak dapat menembus ke dalam biofilm (Gambar 4.14b). Pretreatment biofilm dengan kanamisin dan ekstrak EC memastikan flukonazol menembus jauh ke dalam biofilm dan bekerja dengan baik. Gambar 4.14a, menunjukkan bahwa matriks ekstrasel benar-benar habis, jumlah sel berkurang tajam, dan hifa terputus. Hasil pada penelitian Baktir ²et al. (2012) ini menunjukkan bahwa matriks ekstrasel biofilm *C. albicans* dapat dihancurkan dengan menggunakan campuran enzim konsorsium yang sebagian besar mengandung β -1,3-glukanase (ekstrak EC) dengan menghidrolisis beberapa penyusun penting biofilm, dan kanamisin (ligan Bgl2) yang menghambat regenerasi matriks ekstrasel setelah perawatan dengan ekstrak EC. Aktivitas flukonazol diketahui sangat meningkat pada penggunaan bersama antara ekstrak EC dan kanamisin. Penelitian ini menunjukkan penatalaksanaan terapi yang luar biasa ketika enzim β -1,3-glukanase, kanamisin, dan antijamur flukonazol diaplikasikan secara bersamaan. c. Pengaruh litikase terhadap ¹³pembentukan biofilm *C. albicans* Penelitian Sachivkina et al. (2020) meneliti pengaruh farnesol dan litikase terhadap pembentukan ²³*C. albicans* biofilm. Farnesol merupakan QSM (Quorum-Sensing Molecule) dalam *C. albicans* yang dapat mencegah konversi sel ragi menjadi hifa dan ²menghambat pertumbuhan biofilm jamur, sedangkan litikase adalah enzim sinergis kompleks yang mengkatalisis lisisnya sel ragi oleh β -1,3-glukanase dan merupakan protease alkali yang sangat spesifik juga menghasilkan protoplas atau spheroplasts. ¹⁰Pada penelitian ini dilakukan 4 percobaan, hasil penelitian menunjukkan bahwa *C. albicans* yang terpapar antijamur (farnesol dan litikase) menunjukkan perubahan paralel, termasuk pengurangan frekuensi klaster. Frekuensi klaster didefinisikan sebagai

agregasi mikroorganisme yang disatukan oleh lapisan tipis matriks antar sel, frekuensi ini menurun secara signifikan dari frekuensi kluster tinggi pada percobaan I (tanpa antijamur) ke frekuensi kluster sedang dengan adanya farnesol (percobaan II) atau litikase (percobaan III), sedangkan kombinasi farnesol dan litikase (percobaan IV) menyebabkan frekuensi kluster rendah. Sebagaimana penelitian sebelumnya, ²²penelitian ini juga menunjukkan bahwa aplikasi bersama antara farnesol dan litikase berpengaruh secara signifikan terhadap frekuensi kluster pada biofilm *C. albicans*. Sebelumnya diketahui ketika terpapar antijamur, kultur ¹pada penelitian ini ditandai dengan keberadaan bentuk ragi yang dominan, ko adhesi yang terganggu, dan pertumbuhan hifa yang berkurang atau tidak ada. ⁹Selain itu, juga terdapat sel tunggal yang ditampilkan dalam bentuk angular, serta hifa berbentuk pendek dan runtuh. Dapat disimpulkan ^{pada penelitian ini}, bahwa farnesol dan litikase dapat mengganggu pembentukan biofilm pada *C. albicans* ATCC 2091, dimana *C. albicans* ATCC 2091 ini merupakan produsen biofilm yang efektif. ²BAB V PENUTUP A.

Kesimpulan Berdasarkan beberapa data penelitian yang telah dianalisis, didapatkan kesimpulan ^{sebagai berikut}: ¹. *C. albicans* dengan biofilm memiliki karakteristik berbeda dengan *C. albicans* planktonik, seperti pada mobilisasi, regulator transkripsi, resistensi terhadap sistem imun dan obat antijamur, proporsi muatan EV, serta sel-sel yang terkandung di dalamnya. Perbedaan ini seringkali dikaitkan dengan kelebihan dan keuntungan *C. albicans* dengan biofilm yang membuatnya lebih bersifat resisten dan virulen sehingga berperan penting terhadap infeksi kandidiasis. ². Masing-masing biofilm ⁶*C. albicans* dapat memiliki perbedaan karakteristik sesuai dengan faktor-faktor yang berpengaruh, misalnya kekasaran dan jenis permukaan, keberadaan hifa, serta komposisi SFE pada permukaan. Perbedaan antar biofilm ini berhubungan dengan proses adhesi, perubahan produksi biofilm, aktivitas metabolisme, serta kekuatan pelekatan ³biofilm pada permukaan. ³. Zerumbone secara signifikan diketahui menurunkan tingkat ekspresi gen terkait biofilm dan spesifik hifa, termasuk HWP1 dan ALS3. Senyawa ini terbukti dapat ⁴berpotensi sebagai antibiofilm dengan mencegah proses pembentukan biofilm serta mendegradasi biofilm *C. albicans* yang telah terbentuk. ⁴. Madu jujube diketahui dapat

menyebabkan perubahan pada **2**dinding sel dan eksopolisakarida, potensi madu jujube sebagai antibiofilm juga terbukti dengan kemampuan madu dalam mencegah pembentukan biofilm dan mengganggu struktur **biofilm yang telah** terbentuk. 5. Enzim β -1,3-glukanase **7**memiliki kemampuan untuk mendegradasi komponen polimer matriks ekstrasel pada biofilm sehingga obat antijamur dapat menembus **ke dalam sel**.

Penggunaan enzim β -1,3-glukanase sebagai antibiofilm bersamaan dengan obat antijamur sangat efektif untuk menghasilkan terapi yang optimal. B. Saran 1. Penelitian selanjutnya diharapkan lebih banyak meneliti tentang perbedaan karakteristik antar biofilm *C. albicans* berdasarkan tempat pelekatan (pada permukaan mukosa atau perangkat medis implan) atau **1**faktor-faktor yang berpengaruh lainnya. 2. Penelitian mengenai potensi zerumbone, madu jujube, dan enzim β -1,3-glukanase sebagai antibiofilm *C. albicans* **12**perlu dievaluasi **lebih lanjut** terkait dengan pengelolaan infeksi kandidiasis akibat biofilm *C. albicans*.

Sources

1	http://repo.itera.ac.id/depan/by_date INTERNET 2%
2	https://123dok.com/document/q7x24gdy-pengaruh-listrik-berpuls-ultraviolet-terhadap-pertumbuhan-biofilm-escherichia.html INTERNET 1%
3	https://alitadisanjaya.blogspot.com/2010/11/biofilm.html INTERNET 1%
4	https://text-id.123dok.com/document/rz3wx08q-aktivitas-antibiofilm-dari-bakteri-escherichia-coli-oleh-ekstrak-air-daun-singkong-pepaya-dan-melinjo-secara-in-vitro.html INTERNET 1%
5	https://www.researchgate.net/publication/320184554_Development_and_regulation_of_single-_and_multi-species_Candida_albicans_biofilms INTERNET 1%
6	https://biologi-gadingpratama.blogspot.com/2012/11/ INTERNET 1%
7	http://www.atlm.web.id/2016/12/makalah-candida-albicans.html INTERNET 1%
8	https://id.scribd.com/doc/258115186/Textbook-Prinsip-Terapi-Antimikroba INTERNET 1%
9	https://123dok.com/document/4zpv2vrz-aktivitas-antimikroba-ekstrak-kemangi-americanum-terhadap-staphylococcus-candida.html INTERNET 1%
10	https://www.researchgate.net/journal/Dentika-Dental-Journal-1693-671X INTERNET <1%
11	https://www.scribd.com/document/421610073/KIMIA-min-pdf INTERNET <1%
12	https://galihkusumavr.blogspot.com/ INTERNET <1%
13	https://yoriyuliandra.com/site/draft-modul-farmakoterapi-iii-part-1-of-2/ INTERNET <1%
14	http://download.garuda.ristekdikti.go.id/article.php?article=1353079&val=426&title=EFEKTIVITAS%20INFUS A%20KULIT%20JERUK%20PURUT%20Citrus%20hystrix%20DC%20TERHADAP%20PERTUMBUHAN%20Candida%20albicans%20PENYEBAB%20SARIAWAN%20SECARA%20in%20vitro INTERNET <1%

15	http://repository.poltekkespim.ac.id/id/eprint/392/3/BAB%20II%20TINJAUAN%20PUSTAKA.pdf INTERNET <1%
16	http://kimia.fst.unair.ac.id/user/afafbaktir/ INTERNET <1%
17	https://ariyant09330041.blogspot.com/2012/02/botani-tumbuhan-rendah.html INTERNET <1%
18	https://www.researchgate.net/publication/273665140_Lactobacillus_acidophilus_Probiotic_Inhibits_the_Growth_of_Candida_albicans INTERNET <1%
19	https://www.onehealthjournal.org/Vol.7/No.2/3.pdf INTERNET <1%
20	https://madupurehoney.com/madu/ INTERNET <1%
21	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24998324/ INTERNET <1%
22	https://text-id.123dok.com/document/6qm7owwq-peran-bakteri-penghasil-eksopolisakarida-dalam-agregasi-tanah-tekstur-berpasir.html INTERNET <1%
23	https://scholar.google.com/citations?user=d_rc0UwAAAAJ INTERNET <1%
24	https://core.ac.uk/download/pdf/328169860.pdf INTERNET <1%
25	https://www.researchgate.net/profile/Hasyrul-Hamzah-2/publication/343584442_Antibiofilm_studies_of_zerumbone_against_polymicrobial_biofilms_of_Staphylococcus_aureus_Escherichia_coli_Pseudomonas_aeruginosa_and_Candida_albicans/links/5f721cd9a6fdcc008644c4db/Antibiofilm-studies-of-zerumbone-against-polymicrobial-biofilms-of-Staphylococcus-aureus-Escherichia-coli-Pseudomonas-aeruginosa-and-Candida-albicans.pdf INTERNET <1%
26	https://etd.umy.ac.id/id/eprint/2531/4/Bab%20I.pdf INTERNET <1%
27	https://europepmc.org/article/MED/30131358 INTERNET <1%
28	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24415708/ INTERNET <1%

29 <https://tsu-basith.blogspot.com/2017/07/>
INTERNET
<1%

30 <http://repository.stitradenwijaya.ac.id/710/4/bab3.pdf>
INTERNET
<1%

31 <http://ejpp.balitbang.pemkomedan.go.id/index.php/JPP/article/download/44/30/>
INTERNET
<1%
