

fkuwks

by Amalia Riska

Submission date: 03-Jan-2022 09:39AM (UTC+0700)

Submission ID: 1736978590

File name: Jurnal_Studi_Literatur_Riska_Ammalia_JKK_rev.doc (2.21M)

Word count: 4016

Character count: 26187

Studi Literatur Karakteristik Biofilm *Candida albicans* dan Antibiofilm-nya

Oleh:
Riska Ammalia Putri¹, Masfufatun^{2*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Surabaya

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Surabaya

*Email: masfufatun@uwks.ac.id

Abstrak

C. albicans merupakan anggota mikrobiota normal pada tubuh manusia yang sehat dengan sistem kekebalan tubuh yang baik. Namun, adanya gangguan keseimbangan akibat beberapa faktor dapat mengakibatkan *C. albicans* berkembang biak dengan cepat dan menyebabkan infeksi. Kemampuan *C. albicans* dalam menginfeksi salah satunya didukung oleh faktor virulensi, yaitu aktivitasnya dalam pembentukan biofilm. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik biofilm *C. albicans* dan potensi zerumbone, madu jujube, dan enzim β -1,3-glukanase sebagai antibiofilm *C. albicans*. Hasil penelitian studi literatur berdasarkan telaah jurnal didapatkan karakteristik biofilm *C. albicans* memiliki perbedaan dengan organisme planktonik, hal ini seringkali dikaitkan dengan kelebihan dan keuntungan biofilm dengan sifat resistensi dan virulensinya. Selain itu, karakteristik antar biofilm *C. albicans* juga dapat berbeda sesuai dengan faktor yang berpengaruh, perbedaan ini berhubungan dengan proses adhesi, perubahan produksi biofilm, aktivitas metabolisme, serta kekuatan perlekatan biofilm pada permukaan. Zerumbone secara signifikan diketahui menurunkan tingkat ekspresi gen terkait biofilm dan spesifik hifa, madu jujube dapat menyebabkan perubahan pada dinding sel dan ekso polisakarida, dan enzim β -1,3-glukanase memiliki kemampuan untuk mendegradasi komponen polimer matriks ekstrasel pada biofilm. Ketiga bahan antibiofilm ini diketahui dapat mencegah pembentukan biofilm dan mendegradasi biofilm *C. albicans* yang telah terbentuk.

Kata Kunci: karakteristik biofilm; biofilm *C. albicans*; antibiofilm *C. albicans*

Abstract

C. albicans is a member of the normal microbiota in a healthy human body with a good immune system. However, there is a balance disorder due to several factors that can cause *C. albicans* to multiply rapidly and cause infection. The ability of *C. albicans* to infect one of them is supported by virulence factors, namely its activity in the formation of biofilms. This study aims to determine the characteristics of *C. albicans* biofilm and the potential of zerumbone, jujube honey, and β -1,3-glucanase enzymes as antibiofilm *C. albicans*. The results of literature research based on a review of journals showed that the characteristics of *C. albicans* biofilms have differences with planktonic organisms, this is often the advantage and advantage of biofilms with their resistance and virulence properties. In addition, the characteristics between biofilms of *C. albicans* can also be in accordance with the influencing factors, these differences are related to the adhesion process, changes in biofilm production, metabolic activity, and the strength of the biofilm adhesion on the surface. Zerumbone significantly decreased the level of expression of biofilm-related and hyphae-specific genes, jujube honey could cause changes in cell walls and exopoly, and the enzyme β -1,3-glucanase had the ability to degrade polymer components of the extracellular matrix in biofilms. This third antibiofilm material is known to prevent the formation of biofilms and degrade *C. albicans* biofilms that have been formed.

Keywords: characteristics of biofilm; *C. albicans* biofilm; *C. albicans* antibiofilm

1. Pendahuluan

C. 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 *C. albicans* berkembang biak dengan cepat dan menyebabkan infeksi¹.

Kemampuan *C. albicans* dalam menginfeksi salah satunya didukung oleh faktor virulensi, yang mengakibatkan *C. albicans* lebih bersifat resisten terhadap sistem imun maupun antijamur, yaitu aktivitasnya dalam pembentukan biofilm². Biofilm adalah komunitas sel mikroba yang melekat pada permukaan dan memiliki sifat berbeda dari sel mikroba lain dengan sifat planktonik¹. Perbedaan karakteristik biofilm *C. albicans* dengan *C. albicans* planktonik di antaranya dalam hal kombinasi layar genetik, pola ekspresi gen, profil ekspresi gen diferensial, serta aktivitas metaboliknya³.

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 pengkondisi⁴.

Pembentukan biofilm oleh *C. albicans* memba 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 tubuh⁵. Selain itu, pembentukan biofilm *C. albicans* juga mengakibatkan peningkatan kadar ACH yang dapat berbahaya bagi organ⁶.

Adanya resistensi terhadap obat antijamur yang tinggi akan menyulitkan terapi sehingga hasilnya kurang optimal. Terkait dengan terapi infeksi biofilm *C. albicans*, studi literatur yang ada selama ini memaparkan tentang strategi mengatasi biofilm dengan menggunakan

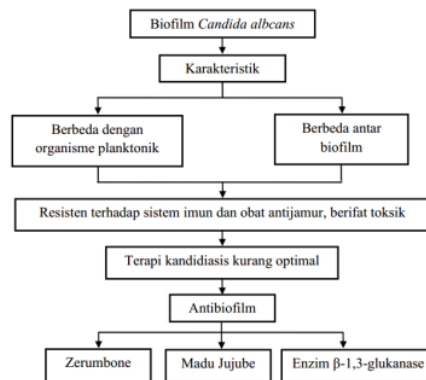
nanopartikel, modifikasi polimer, formulasi obat baru, serta inaktivasi fotodinamik⁷.

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, salisililnilda terhalogenasi, niclosamide, serta ekstrak propolis hijau⁸⁻¹⁶.

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 *C. albicans* dan beberapa antibiofilm seperti zerumbone, madu jujube, dan enzim β -1,3-glukanase yang dapat mendegradasi biofilm *C. albicans*.

2. Metode

Penelitian ini mengikuti metode analisis deskriptif dengan pengumpulan data/informasi dan pemecahan masalah melalui penelusuran literatur (kajian pustaka), dengan kata kunci: Biofilm *Candida albicans*, karakteristik biofilm *Candida albicans*, dan antibiofilm *Candida albicans*. Adapun metode pendekatan masalah dapat dilihat pada Bagan Alir Pendekatan Masalah sebagai berikut:



3. Pembahasan

3.1. Karakteristik Biofilm *C. albicans* dan Perbedaannya dengan Planktonik

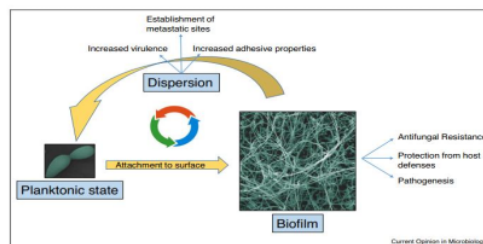
C. albicans dengan biofilm diketahui memiliki perbedaan karakteristik dengan organisme planktonik yang seringkali dikaitkan dengan kelebihan dan keuntungan biofilm dengan sifat resistensi dan virulensinya. Salah satu perbedaan karakteristik biofilm *C. albicans* dan *C. albicans* planktonik ini yaitu terkait dengan sifat mobilisasinya. Penelitian yang dilakukan oleh Masfufatun *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa *C. albicans* planktonik lebih bersifat *mobile* dibandingkan dengan *C. albicans* biofilm¹⁷. Hal ini menunjukkan bahwa *C. albicans* dengan biofilm lebih bersifat resisten terhadap gangguan sehingga dapat meningkatkan virulensi dari *C. albicans* itu sendiri.

Selain itu, Gulati and Nobile (2016) mengungkapkan bahwa terdapat enam regulator transkripsi "master" (Efg1, Tec1, Bcr1, Ndt80, Brg1, dan Rob1) yang masing-masing diperlukan untuk pengembangan biofilm. 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.

Sifat resistensi biofilm *C. albicans* terhadap sistem imun bawaan dapat disebabkan oleh beberapa protein yang diekspresikan selama pembentukan biofilm. Protein Pra1, Gpd2, dan anggota keluarga aspartyl 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 inang¹. Selain itu, biofilm *C. albicans* diketahui dapat menghambat pelepasan perangkap ekstraseluler neutrofil (NETs) dan merusak generasi spesies oksigen reaktif (ROS) oleh neutrofil⁵.

Transisi *C. albicans* dalam bentuk planktonik ke 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 ditunjukkan oleh gambar 1. Pada gambar 1 ini dijelaskan adanya fase penyebaran dalam perkembangan biofilm, yang memastikan bahwa siklus hidup biofilm dapat diulang kembali⁵.



Gambar 1. Transisi *C. albicans* antara planktonik dan biofilm⁵

Salah satu komponen matriks ekstraseluler, yaitu β -1,3-glukan, diketahui 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 ekstraseluler¹⁸. Mekanisme *efflux pumps* pada biofilm juga dapat mendukung kemampuan biofilm untuk lebih resisten terhadap obat antijamur daripada planktonik. Dalam sel planktonik, *efflux pumps* 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 antijamur³.

EV (Vesikel Ekstraseluler) merupakan komponen yang terdapat dalam matriks ekstraseluler *C. albicans*, baik dalam bentuk

biofilm maupun planktonik. Di dalam penelitian Zarnowski *et al.* (2018) diungkapkan bahwa terdapat perbedaan proporsi muatan antara EV planktonik dan EV biofilm dengan 34% proteom unik untuk keadaan biofilm. Protein yang dibagikan oleh vesikel dari kedua sumber tersebut juga diketahui lebih banyak 10 hingga 100 kali lipat pada EV biofilm¹⁹.

Sel-sel yang terdapat pada biofilm *C. albicans* diketahui memiliki perbedaan karakteristik dengan sel-sel yang terdapat pada *C. albicans* 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. Salah satu contoh pada profil ekspresi gen diferensial, dimana telah dicatat untuk tahap spesifik pembentukan biofilm; bila dibandingkan dengan sel ragi planktonik, sel ragi yang menyebar dari biofilm dewasa tampaknya lebih ganas dan memiliki kemampuan yang meningkat untuk melekat pada permukaan sehingga dapat dengan mudah membentuk biofilm baru³.

3.2. Perbedaan Karakteristik Antar Biofilm *C. albicans*

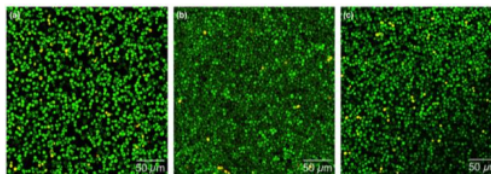
Penelitian Jackson *et al.* (2014) membahas tentang pengaruh hifa terhadap perkembangan biofilm, diketahui bahwa keberadaan awal hifa *Candida* terbukti mempengaruhi arsitektur biofilm, meningkatkan massa biofilm, dan mengurangi pelepasan biofilm dari permukaan gigi tiruan. Selain keberadaan hifa, kekasaran 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 sama²⁰.

Selain itu, penelitian Frade and Arthington-Skaggs (2011) menunjukkan secara signifikan bahwa perubahan dalam produksi dan adhesi biofilm dapat disebabkan oleh pengondisian serum dari permukaan

yang berbeda, termasuk bahan plastik dan logam. Serum dapat meningkatkan pembentukan biofilm dan adhesi sel ketika disediakan sebagai pelikel pada kupon padat. Jenis permukaan substrat pada pembentukan biofilm juga dapat mempengaruhi proses adhesi, diketahui biofilm *C. albicans* menunjukkan aktivitas metabolisme yang lebih sedikit pada permukaan hidrofilik, seperti polikarbonat dan baja tahan karat, daripada pada permukaan hidrofobik.

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 permukaan yang tidak dilapisi. Penelitian ini menunjukkan bahwa pembentukan biofilm bervariasi tergantung dengan jenis permukaan dan adanya serum⁴.

Perbedaan SFE (*Surface Free Energy*) juga dianalisis dalam penelitian da Silva *et al.* (2015), hasil penelitian menunjukkan bahwa perbedaan SFE berdasarkan jenis pelikel tampaknya tidak mempengaruhi jumlah sel atau aktivitas metabolisme *C. albicans* pada fase adhesi. Akan tetapi, keberadaan plasma darah di pelikel meningkatkan jumlah sel biofilm matang untuk kedua bahan dasar gigi tiruan. Biofilm matur yang terbentuk pada saliva + plasma darah mengalami peningkatan jumlah sel, biovolume, ketebalan, dan homogenitas dibandingkan dengan saliva atau plasma darah saja (gambar 2).



Gambar 2. Gambar confocal dari biofilm *C. albicans* dewasa dikembangkan pada resin akrilik yang dilapisi pelikel dengan (a) saliva saja, (b) saliva + plasma darah, atau (c) plasma darah saja²¹

Di dalam penelitian da Silva *et al.* (2015) 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 perlekatannya. Hal ini mungkin berhubungan dengan perubahan pada proses perkembangan biofilm²¹.

3.3. Zerumbone sebagai Antibiofilm *C. albicans*

Zerumbone adalah sesquiterpene monosiklik yang diekstrak dari *Zingiber zerumbet* (L.) Smith. Zerumbone terbukti dapat menghambat perkembangan biofilm dan mendegradasi biofilm *C. albicans* yang telah terbentuk sebelumnya dengan cara yang bergantung pada konsentrasi berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Shin and Eom (2019b). Selain itu, hasil pada penelitian menunjukkan bahwa zerumbone memiliki efek antivirulensi dengan mengurangi pertumbuhan hifa. Zerumbone secara signifikan menurunkan tingkat ekspresi gen terkait biofilm dan spesifik hifa, termasuk HWP1 dan ALS3²².

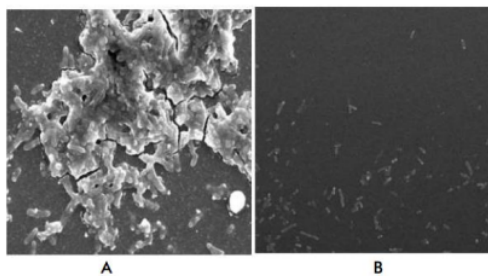
Hasil penelitian Shin and Eom (2019a) yang dilakukan untuk menentukan aktivitas antimikroba dan antibiofilm zerumbone terhadap biofilm spesies tunggal dan ganda *C. albicans* dan *S. aureus*, menunjukkan bahwa pada konsentrasi yang sama zerumbone menunjukkan efek penghambatan yang lebih kuat terhadap biofilm monospesies daripada biofilm spesies ganda. Hasil uji pencegahan biofilm dan uji eradikasi biofilm yang dilakukan pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa zerumbone lebih efektif dalam menghambat pembentukan biofilm daripada memberantas biofilm 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 konsentrasi²³.

Selain itu, 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. Selain itu, hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa kecepatan senyawa zerumbone bereaksi lebih cepat terhadap bakteri daripada pertumbuhan biofilm, sehingga bakteri tidak dapat membentuk biofilm.

Aktivitas penghambatan senyawa zerumbone dari fase pertengahan hingga fase pematangan pada penelitian ini diketahui mengalami penurunan. Hal ini terjadi 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.

Pada gambar 3, 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. Zerumbone juga dapat mengubah struktur morfologi pada biofilm polimikroba²⁴.



Gambar 3. Biofilm polimikroba (A) sebelum pemberian zerumbone, (B) setelah pemberian zerumbone²⁴

3.4. Madu Jujube sebagai Antibiofilm *C. albicans*

Madu jujube merupakan salah satu madu yang banyak digunakan di jazirah Arab untuk tujuan nutrisi dan terapi. Madu jujube diketahui efektif mencegah dan menghambat pembentukan biofilm *C. albicans* berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ansari *et al.* (2013). Namun, dalam pengenceran MIC yang berbeda dari madu jujube dalam kaldu YEPD, madu dengan konsentrasi 5% b/v diketahui 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.

Selain berpotensi untuk mencegah pembentukan dan mengganggu biofilm yang telah terbentuk, madu jujube juga dapat menyebabkan perubahan pada dinding sel dan eksopolisakarida. Dalam pengamatan SEM pada penelitian ini, diketahui madu jujube dapat mengganggu integritas membran sel ditandai dengan penyusutan permukaan sel dalam biofilm. Analisis 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. Pada analisis spektroskopi FTIR (wilayah 800-1200 cm^{-1}) terutama mencerminkan perbedaan gula dalam biofilm *C. albicans*. 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

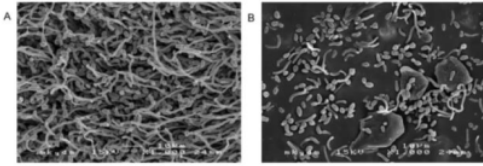
komposisi dan deposisi gula (konstituen utama biofilm *C. albicans*)²⁵.

Madu jujube diketahui memiliki kandungan senyawa fenolik dan flavonoid dalam jumlah baik (Wabaidur *et al.* 2020)²⁶. Senyawa fenolik dan flavonoid ini dapat berpengaruh pada struktur biofilm sebagaimana hasil dari penelitian yang dilakukan oleh Freires *et al.* (2016) dengan sampel propolis (3 dan 13) dalam bentuk EEP (Ekstrak Etanol Propolis) yang dikumpulkan oleh lebah madu *Apis mellifera* dari berbagai daerah di Brazil. Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa baik EEP atau fraksinya, memperlihatkan struktur biofilm yang terganggu pada konsentrasi uji 500 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Area *amorf* dengan kerusakan sel diamati dengan jelas dalam biofilm yang telah terbentuk sebelumnya dan biofilm matang, meskipun biofilm dewasa kurang rentan terhadap eksperimen dan perawatan kontrol (nistatin).

Pada penelitian Freires *et al.* (2016) ini dijelaskan, bahwa potensi antijamur propolis tipe 3 dan 13 mungkin terkait dengan keberadaan flavonoid (terutama isoflavon untuk tipe 13) dalam komposisi kimianya. Sebagaimana madu jujube, penelitian potensi madu sebagai antibiofilm menunjukkan hasil yang membuktikan bahwa madu dapat berperan sebagai fungistatik, fungisida, dan antibiofilm²⁷.

3.5. Enzim β -1,3-glukanase sebagai Antibiofilm *C. albicans*

β -1,3-glukanase merupakan enzim yang dapat mendegradasi dinding sel jamur patogen. Oleh karena itu, enzim ini digolongkan sebagai salah satu jenis protein yang terkait dengan patogenisitas²⁸. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tan *et al.* (2018), enzim β -1,3-glukanase diketahui dapat mendegradasi β -1,3-glukan (salah satu komponen utama dalam EPS biofilm *C. albicans* yang penting dalam pembentukan biofilm *Candida* dan pertahanan terhadap tekanan) sehingga mengganggu matriks biofilm *C. albicans* dan dapat meningkatkan efek obat antimikroba.



Gambar 4. Gambaran SEM biofilm pada permukaan silikon kelas medis yang diobati tanpa (A) atau dengan (B) β -1,3-glukanase²⁹

Selain itu, 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*. 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*. Hal ini menunjukkan bahwa β -1,3-glukan terutama berperan dalam langkah-langkah pembentukan biofilm selain adhesi, seperti agregasi sel ke sel²⁹.

Baktir *et al.* (2012) merancang dua antijamur baru untuk mengatasi resistensi selama terapi. Salah satu antijamur yang dikembangkan adalah biomaterial berbasis enzim (enzim konsorsium) yang sebagian besar mengandung β -1,3-glukanase (ekstrak EC) dengan kemampuan dapat menghidrolisis komponen polimer matriks ekstrasel. 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 campuran ekstrak EC dan kanamisin untuk masing-masing menghidrolisis dan menghambat regenerasi matriks ekstrasel. *Pretreatment* biofilm dengan kanamisin dan ekstrak EC yang dilakukan pada penelitian ini dapat memastikan bahwa flukonazol menembus jauh ke dalam biofilm dan bekerja dengan baik, ditandai dengan matriks ekstrasel yang benar-benar habis, jumlah sel berkurang tajam, dan hifa yang terputus³⁰.

Selanjutnya, Sachivkina *et al.* (2020) meneliti pengaruh farnesol dan litikase terhadap pembentukan biofilm *C. albicans*. Farnesol merupakan QSM (*Quorum-Sensing Molecule*) dalam *C. albicans* yang dapat mencegah konversi sel ragi menjadi hifa dan menghambat pertumbuhan biofilm jamur, sedangkan litikase adalah enzim sinergis kompleks yang mengkatalisis lisisnya sel ragi oleh β -1,3-glukanase. Hasil penelitian dengan melakukan 4 kali percobaan, menunjukkan frekuensi kluster yang 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 adanya kombinasi farnesol dan litikase pada percobaan IV menyebabkan frekuensi kluster rendah. Penelitian ini menunjukkan bahwa aplikasi bersama antara farnesol dan litikase berpengaruh secara signifikan terhadap frekuensi kluster pada biofilm *C. albicans*.

Ketika terpapar antijamur, kultur pada penelitian ini ditandai dengan keberadaan bentuk ragi yang dominan, ko adhesi yang terganggu, dan pertumbuhan hifa yang berkurang atau tidak ada. Selain itu, juga terdapat sel tunggal yang ditampilkan dalam bentuk *angular*, serta hifa berbentuk pendek dan runtuh. Dapat disimpulkan bahwa farnesol dan litikase dapat mengganggu pembentukan biofilm pada *C. albicans* ATCC 2091, dimana *C. albicans* ATCC 2091 ini merupakan produsen biofilm yang efektif³¹.

4. Penutup

4.1. Kesimpulan

C. albicans biofilm memiliki karakteristik berbeda dengan *C. albicans* planktonik yang seringkali dikaitkan dengan kelebihan dan keuntungan biofilm dengan sifat resistensi dan virulensinya. Karakteristik antar biofilm *C. albicans* juga dapat memiliki perbedaan akibat beberapa faktor yang berpengaruh, dikaitkan dengan proses pembentukan dan perkembangan biofilm serta sifat resistensinya. Zerumbone, madu jujube, dan enzim β -1,3-

glukanase diketahui berpotensi sebagai antibiofilm *C. albicans* dengan kemampuan mencegah pembentukan biofilm dan mendegradasi biofilm yang telah terbentuk.

4.2. Saran

Pada penelitian selanjutnya diharapkan lebih banyak meneliti tentang perbedaan karakteristik antar biofilm *C. albicans* berdasarkan tempat perlekatan (pada permukaan mukosa atau perangkat medis implan) atau faktor-faktor yang berpengaruh lainnya. Selain daripada itu, diharapkan penelitian mengenai potensi zerumbone, madu jujube, dan enzim β -1,3-glukanase sebagai antibiofilm *C. albicans* dapat dievaluasi lebih lanjut terkait dengan pengelolaan infeksi kandidiasis akibat biofilm *C. albicans*.

Daftar Pustaka

1. Gulati, M. & Nobile, C. J. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. doi:10.1016/j.micinf.2016.01.002.
2. Noor, C. K. putri dan trisna insan. Kajian Molekuler Resistensi *Candida albicans* Terhadap Antifungi. *Anal. pendapatan dan tingkat Kesejaht. rumah tangga petani* 53, 1689–1699 (2013).
3. Lohse, M. B., Gulati, M., Johnson, A. D. & Nobile, C. J. Development and regulation of single-and multi-species *Candida albicans* biofilms HHS Public Access. doi:10.1038/nrmicro.2017.107.
4. Frade, J. P. & Arthington-Skaggs, B. A. Effect of serum and surface characteristics on *Candida albicans* biofilm formation. *Mycoses* 54, 154–162 (2011).
5. Wall, G., Montelongo-Jauregui, D., Vidal Bonifacio, B., Lopez-Ribot, J. L. & Uppuluri, P. *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. *Current Opinion in Microbiology* vol. 52 1–6 (2019).
6. Masfufatun, Bayasud, S. L., Yasinta, M. S., Ni'matuzahro & Baktir, A. Serum acetaldehyde as a potential biomarker for the detection of pathogenic biofilm formation by *Candida albicans*. *J. Chem. Technol. Metall.* 52, 1032–1038 (2017).
7. Cavalheiro, M. & Teixeira, M. C. *Candida* Biofilms: Threats, Challenges, and Promising Strategies. *Frontiers in Medicine* vol. 5 28 (2018).
8. Nguyen, W., Grigori, L., Just, E., Santos, C. & Seleem, D. The in vivo anti-*Candida albicans* activity of flavonoids. *J. Oral Biosci.* (2021) doi:10.1016/j.job.2021.03.004.
9. Dižová, S. & Bujdáková, H. Properties and role of the quorum sensing molecule Farnesol in relation to the yeast *Candida albicans*. *Pharmazie* 72, 317–312 (2017).
10. Delattin, N., Cammue, B. P. A. & Thevissen, K. Reactive oxygen species-inducing antifungal agents and their activity against fungal biofilms. *Future medicinal chemistry* vol. 6 77–90 (2014).
11. Salehi, B. *et al.* Insights into Eucalyptus genus chemical constituents, biological activities and health-promoting effects. *Trends in Food Science and Technology* vol. 91 609–624 (2019).
12. Abbas, H. S. & Krishnan, A. Magnetic Nanosystems as a Therapeutic Tool to Combat Pathogenic Fungi. *Advanced pharmaceutical bulletin* vol. 10 512–523 (2020).
13. Rosenberg, M. *et al.* Selective antibiofilm properties and biocompatibility of nano-ZnO and nano-ZnO/Ag coated surfaces. *Scientific reports* vol. 10 13478 (2020).
14. Locock, K. E. S. Bioinspired Polymers: Antimicrobial Polymethacrylates. *Australian Journal of Chemistry* vol. 69 (2016).
15. Garcia, C. *et al.* A phenotypic small-molecule screen identifies halogenated

- salicylanilides as inhibitors of fungal morphogenesis, biofilm formation and host cell invasion. *Scientific reports* vol. 8 11559 (2018).
16. Falcão Bezerra, C. R. *et al.* Highly efficient antibiofilm and antifungal activity of green propolis against candida species in dentistry material. *bioRxiv* (2020) doi:10.1101/2020.01.28.20959.
 17. Masfufatun, M. *et al.* New phenomena for clinicians, model of Candida albicans mobilization before and after biofilm formation in the intestinal mucosa of Wistar rats (Rattus norvegicus). *Int. J. One Heal.* (2021) doi:10.14202/ijoh.2021.165-170.
 18. Tsui, C., Kong, E. F. & Jabra-Rizk, M. A. Pathogenesis of Candida albicans biofilm. *74*, 18 (2016).
 19. Zarnowski, R. *et al.* Candida albicans biofilm-induced vesicles confer drug resistance through matrix biogenesis. *LoS Biol.* 16, 1–18 (2018).
 20. Jackson, S., Coulthwaite, L., Loewy, Z., Scallan, A. & Verran, J. Biofilm development by blastospores and hyphae of Candida albicans on abraded denture acrylic resin surfaces. *J. Prosthet. Dent.* 112, 988–994 (2014).
 21. da Silva, W. J. *et al.* Influence of surface free energy of denture base and liner materials on Candida albicans biofilms. *J. Investig. Clin. Dent.* 6, 141–146 (2015).
 22. Shin, D. S. & Eom, Y. Bin. Zerumbone inhibits candida albicans biofilm formation and hyphal growth. *Can. J. Microbiol.* 65, (2019).
 23. Shin, D. S. & Eom, Y. Bin. Efficacy of zerumbone against dual-species biofilms of Candida albicans and Staphylococcus aureus. *Microb. Pathog.* 137, (2019).
 24. Hamzah, H., Hertiani, T., Pratiwi, S. U. T., Nuryastuti, T. & Gani, A. P. ¹⁵Antibiofilm studies of zerumbone against polymicrobial biofilms of staphylococcus aureus, escherichia coli, pseudomonas aeruginosa, and candida albicans. *Int. J. Pharm. Res.* 12, (2020).
 25. Ansari, M. J. *et al.* Effect of jujube honey on Candida Albicans growth and biofilm formation. *Arch. Med. Res.* 44, 352–360 (2013). ¹²
 26. Wabaidur, S. M. *et al.* Total phenolic acids and flavonoid contents determination in yemeni honey of various floral sources: Folin-ciocalteu and spectrophotometric approach. *Food Sci. Technol.* 40, (2020).
 27. Freires, I. A. *et al.* Chemical composition and antifungal potential of Brazilian propolis against Candida spp. *J. Mycol. Med.* 26, (2016).
 28. Budiarti, S. W. & Widyastuti, S. Aktifitas antifungal β -1,3-glukanase Trichoderma reesei Pada fungi akar Ganoderma philippii Ganoderma philippii. *Widyariset* 14, 455–460 (2011).
 29. Tan, Y., Ma, S., Leonhard, M., Moser, D. & Schneider-Stickler, B. β -1,3-glucanase disrupts biofilm formation and increases antifungal susceptibility of Candida albicans DAY185. *Int. J. Biol. Macromol.* 108, 942–946 (2018).
 30. Baktir, A., Suwito, H., Safinah, M. & Kunsah, B. Novel Materials for Eradication of Biofilm Extracell Matrix of Pathogenic Candida. *J. Mater. Sci. Eng. B* 2, (2012).
 31. Sachivkina, N., Lenchenko, E., Blumenkrants, D., Ibragimova, A. & Bazarkina, O. Effects of farnesol and lyticase on the formation of Candida albicans biofilm. *Vet. World* 13, (2020).

ORIGINALITY REPORT

13%

SIMILARITY INDEX

13%

INTERNET SOURCES

11%

PUBLICATIONS

8%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.frontiersin.org Internet Source	2%
2	www.onehealthjournal.org Internet Source	1%
3	www.nature.com Internet Source	1%
4	"The Fungal Cell Wall", Springer Science and Business Media LLC, 2020 Publication	1%
5	theses.gla.ac.uk Internet Source	1%
6	widyariset.pusbindiklat.lipi.go.id Internet Source	1%
7	www.wjgnet.com Internet Source	1%
8	www.sciencegate.app Internet Source	1%
9	Zongbao Zhou, Zixuan Dong, Lei Wang, Rijian Song, Naibin Mei, Tao Chen, Lei Luo, Qiang	1%

Ding, Xiaoying Wang, Shunqing Tang.
"Cellulose membrane modified with LED209
as an antibacterial and anti-adhesion
material", Carbohydrate Polymers, 2021

Publication

10

www.veterinaryworld.org

Internet Source

1 %

11

www.unifal-mg.edu.br

Internet Source

1 %

12

Alireza Afshar, Arezoo Khoradmehr, Masoud Zare, Neda Baghban et al. "Phytochemical Analysis, Computational Modeling and Experimental Evaluations of Avicennia Marina Anti-cancer Activity on Breast, Ovarian and Cervical Cancer Cell Lines Running Title: Anti-cancer Activity of Avicennia Marina", Research Square Platform LLC, 2021

Publication

1 %

13

Submitted to University of Nicosia

Student Paper

1 %

14

link.springer.com

Internet Source

1 %

15

japtr.org

Internet Source

1 %

Exclude quotes Off

Exclude bibliography Off

Exclude matches < 1%