

PENGARUH EKSTRAK ETANOL KUNYIT (*Curcuma longa*) TERHADAP PEMBENTUKAN BIOFILM *Candida albicans*

Laili Shafarina Fauzan¹⁾, Masfufatun^{2*)}, Inawati³⁾

¹ Pendidikan Dokter, Universitas Wijaya Kusuma, Surabaya, Indonesia

² Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma, Surabaya, Indonesia

³ Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma, Surabaya, Indonesia

email: masfufatun@uwks.ac.id

Abstrak

Kunyit (*curcuma longa*) merupakan salah satu jenis tanaman yang memiliki zat bioaktif yang dapat menghambat jamur. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari aktivitas antibiofilm ekstrak kunyit yang dapat menghambat pertumbuhan biofilm *Candida albicans*. Jenis penelitian menggunakan eksperimental labolatorik secara *in vitro* dengan rancangan penelitian *post-test only control group*. Kunyit dimaserasi dengan pelarut etanol. Ekstrak dibuat menjadi konsentrasi 1%; 0,5%; 0,25%; 0,125% dan 0,625%. Uji antibiofilm menggunakan metode mikrodilusi yang diawali dengan tahap adherent sel dan ditambahkan kristal violet 0,01% untuk pengukuran matriks biofilm *C.albicans* melalui microplate reader ($\lambda = 490$ nm) dan dihitung nilai absorbansinya. Data dianalisis dengan menggunakan ANOVA satu arah One Way Analysis of Varians) dengan taraf kepercayaan 5%, kemudian dilanjutkan dengan uji LSD. Hasil penelitian menunjukkan konsentrasi ekstrak kunyit 1%; 0,5%; 0,25%; 0,125% dan 0,625% memiliki kemampuan sebagai antibiofilm dengan persentase penghambatan masing-masing sebesar 70,595; 63,413; 56,4785; 48,764 dan 34,043%. Berdasarkan analisis probit, diperoleh nilai $KHBM_{50}$ ekstrak kunyit sebesar 0,546%. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kunyit memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan biofilm *Candida albicans* sehingga bisa dimanfaatkan sebagai agen alternatif antibiofilm.

Kata kunci: ekstrak kunyit (*Curcuma longa*), antibiofilm, *Candida albicans*

Abstract

Turmeric (*curcuma longa*) is one type of plant that has bioactive substances that can inhibit fungi. This study aims to evaluate the antifungal and antibiofilm activity of turmeric extract as that can inhibit the growth of the fungus *Candida albincas*. This research used laboratory experimental *in vitro* with a *post-test only control group* research design. Turmeric macerated with ethano. Extracts were made into concentrations of 1,0; 0,5; 0,25; 0,125 and 0,625%. Antibiofilm test used microdilution method, starting with the adheren cell stage and adding crystal violet 0.01% for testing. Then it was observed using a microplate reader ($\lambda = 595$ nm) and absorbance value was calculated. The data were analyzed using one-way ANOVA (One Way Analysis of Variance) with a 5% confidence level, then continued with LSD test. The results showed that the concentration of turmeric extract 1,0; 0,5; 0,25; 0,125 and 0,625% had the ability as antibiofilm with the percentage inhibition of 54,9; 52,16; 49,28; 12,89 and 15,98%, respectively. Based on probit analysis, the $KHBM_{50}$ value was 0.546%. Based on this research, it can be concluded that turmeric extract has ability to inhibit the growth of *Candida albicans* so that it can be used as an alternative antibiofilm agent.

Keywords: turmeric extract (*Curcuma longa*), antibiofilm, *Candida albicans*

1. PENDAHULUAN

Kandidiasis merupakan infeksi jamur disebabkan oleh *Candida sp* yang menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia, dengan tingkat kematian tinggi dan biaya perawatan yang relatif tinggi. Di Indonesia, kandidiasis juga menjadi permasalahan yang

umum terjadi, terutama pada wanita dengan prevalensi mencapai 20-25% (Puspitasari et al., 2019). Gangguan pada inang dapat memicu terjadinya infeksi seperti neutropenia, kanker, sindrom imuno-defisiensi dan faktor lain yang dapat menyebabkan IFI (*Invasive Fungal Infection*) seperti prosedur medis invasif,

pemasangan kateter, ventilasi mekanis, rawat inap yang lama, penggunaan antibiotik spektrum luas, hiperglikemia dan sebagainya (Pereira et al., 2021).

C.albicans digolongkan sebagai mikrobiota normal tubuh, umumnya terdapat pada permukaan mukosa, mulut, konjungtiva, saluran pencernaan dan saluran genital. *Candida sp* menjadi jamur patogen terbanyak yang menyebabkan infeksi mulai dari infeksi mukosa hingga infeksi sistemik yang mengancam jiwa. Berdasarkan *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance* (SCOPE) di Amerika Serikat, terdapat empat jenis *Candida sp* yang menginfeksi manusia, yaitu *C.albicans* (54%), *C.glabrata* (19%), *C.parapsilosis* (11%) dan *C.tropis* (11%) (Wibawa, 2015).

Dalam pertumbuhannya, *C.albicans* ditunjang oleh keberadaan sel ragi, hifa semu/pseudohifa dan hifa sejati yang dibentuk oleh jamur tersebut (Drasar, 2003). Selain itu, dalam proses penginfeksi didukung dengan adanya faktor virulensi jamur seperti morfologi, adhesi sel, pembentukan biofilm dan sebagainya. Faktor yang sangat berpengaruh dalam pertahanan *C.albicans* selama tahap penginfeksi adalah pembentukan biofilm. Pembentukan biofilm utamanya menyebabkan resistensi terhadap antifungi, membantu pertumbuhan hifa, membantu penghancuran jaringan dan sel inang dan mencegah fagosit oleh sel inang (Tsui et al., 2016).

Untuk mengatasi resistensi obat dan mencegah infeksi lebih lanjut, perlu dilakukan upaya pencarian alternatif pengobatan yang dapat menghambat pembentukan biofilm *C.albicans*, misalkan dengan menggunakan tanaman herba. Pemanfaatan tanaman herba sebagai antifungi diketahui memiliki dampak positif bagi tubuh. Kunyit merupakan tanaman herba berasal dari family Zingiberacea yang tersusun atas fenolik (kurkuminoid), terpenoid (minyak atsiri termasuk tumeron, atlanton, zingiberon, gula, protein serta resin) dan kandungan lainnya dengan banyak manfaat seperti antioksidan, antiinflamasi, antifungi antimutagenik, antimikroba dan beberapa sifat terapeutik lainnya (Alsamydai, 2018).

Kunyit memiliki persentase kandungan yang berbeda pada masing-masing wilayah. Kandungan unsur hara dalam tanah berpengaruh terhadap kandungan kurkumin dalam kunyit. Pada penelitian ini, kunyit yang digunakan berasal dari kecamatan Driyorejo, Gresik. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari aktivitas antibiofilm ekstrak kunyit sebagai agen alternatif yang dapat menghambat pertumbuhan biofilm *Candida albicans*.

2. METODE PENELITIAN

a. Desain penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *true eksperimental* dengan pendekatan *Post-Test Only Control Group Desain* untuk mengetahui perbedaan pertumbuhan sel planktonik dan biofilm *C.albicans* setelah diberikan ekstrak etanol kunyit (*C.longa*).

b. Lokasi dan Waktu Penelitian

Proses pembuatan ekstrak etanol kunyit (*C.longa*) dilakukan di Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Sedangkan antibiofilm ekstrak etanol kunyit terhadap *C.albicans* dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Khusus Infeksi Universitas Airlangga pada bulan Februari 2022-Mei 2022.

c. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah cawan petri, kawat ose, timbangan, tabung reaksi, gelas erlenmeyer, mikropipet, pipet ukur, *microtiter plate 96 well*, autoklaf, inkubator, bunsen dan *microplate reader* ELISA.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rimpang kunyit (*Curcuma longa*), etanol 96%, isolat *C.albicans*, media SDA, media SDB, media spider, PBS, DMSO, larutan kristal violet 0,01% dan aquabides.

d. Ekstraksi Kunyit

Proses pembuatan ekstrak diawali dengan rimpang kunyit dicuci dengan menggunakan air mengalir sampai bersih. Rimpang kunyit diiris dengan ketebalan ± 1 cm dan dikeringkan pada suhu ruang. Rimpang kunyit yang sudah dikeringkan,

dihaluskan dan disaring menjadi bentuk seperti bubuk. Serbuk kering kunyit ditimbang sebesar 23 gram dan dimasukkan ke dalam sebuah wadah yang berisi 100 gram larutan etanol 96%. Larutan dibiarkan selama 24 jam dengan 2 kali pengadukan. Hasil perendaman kemudian dilakukan penyaringan pertama dengan kertas saring kasar dan penyaringan kedua dengan kertas Whatman No.1. Ke dalam residu hasil penyaringan ditambahkan etanol 96% dan didiamkan selama 2 hari. Filtrat yang merupakan larutan hasil penyaringan dipisahkan dan diuapkan dari pelarut menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C dan tekanan 100 mBar hingga didapatkan ekstrak yang kental. Ekstrak kental yang diperoleh selanjutnya dilarutkan dengan DMSO dan diencerkan secara berseri untuk uji antifungi.

e. Pembuatan Inokulum *C.albicans*

Isolat *C. albicans* yang sudah diregenerasi pada media *Sabourand Dextrose Agar* (SDA), diambil sebanyak 1 ose dan diinokulasikan ke dalam labu erlenmeyer yang berisi 10 mL media *Sabourand Dextrose Broth* (SDB). Selanjutnya labu erlenmeyer pada shaker dengan kecepatan 150 rpm dan waktu 1.440 menit (Lee, 2010).

f. Pembuatan Suspensi *C.albicans*

Setelah inkubasi selama 1440 menit, inokulum dipindahkan ke dalam tabung sentrifuse untuk dilakukan sentrifugasi pada kecepatan 4000 rpm selama 15 menit pada suhu ruang. *Pellet* yang terbentuk dipisahkan dari filtrat dan diresuspensi dengan Buffer PBS. Selanjutnya disentrifus kembali selama selama 15 menit. Ulangi proses pencucian ini sebanyak dua kali (Clontech Laboratories, 2009). Suspensi *C.albicans* yang diperoleh diukur Optical Density (OD) nya menggunakan *ELISA reader*.

g. Pembuatan Larutan Induk Ekstrak Etanol Kunyit 2%

Sebanyak 1 gram ekstrak etanol kunyit dilarutkan dalam pelarut DMSO 100 ml. Larutan yang diperoleh dihomogenkan dan dinyatakan sebagai larutan induk ekstrak etanol kunyit.

h. Pembentukan Biofilm *C.albicans*

Pembentukan biofilm *C.albicans* diawali dengan tahap *adherent cell*, yaitu perlekatan *C.albicans* pada sumuran. Inokulum *C.albicans* sebanyak 200 µl dimasukkan ke dalam semua sumuran dimulai dari baris A-E, kolom 8, 10 dan 12 dan diinkubasi selama 90 menit pada suhu 37°C. Sel-sel planktonik *C.albicans* yang tidak menempel dihilangkan perlahan-lahan dengan dibalik dan dituangkan pada tissue sehingga diperoleh *C.albicans* yang menempel pada sumuran.

Kemudian ditambahkan 200 µl media spider dan 200 µl ekstrak etanol kunyit dengan konsentrasi yang berbeda dibaris A-E pada kelompok perlakuan kedalam kolom 1-5. Untuk kelompok kontrol tersusun atas kontrol positif (200 µl flukonazol 0,1%) dan kontrol negatif (200 µl media spider). Sementara itu, pada baris 12 digunakan sebagai blanko dan hanya berisi 200 µl media spider. Untuk mengetahui pembentukan biofilm, inkubasi *microplate* selama 48 jam pada suhu 37°C (Taweichaisupapong et al., 2012). Ekstrak etanol kunyit 2% dilakukan pengenceran berseri pada tube-tube kecil sehingga diperoleh konsentrasi akhir, yaitu 1%; 0,5%; 0,25%; 0,125% dan 0,0625%.

i. Uji Matriks Biofilm *C.albicans*

Pengukuran pertumbuhan matriks biofilm *C.albicans* dilakukan dengan cara mengeluarkan isi setiap sumuran dengan membalik *microplate* 180° pada *tissue* dan dilakukan pencucian menggunakan PBS dua kali. Kemudian fiksasi dengan methanol dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 15 menit. Setelah itu, ditambahkan 200 µl larutan kristal violet 0,01% dan diinkubasi selama 5 menit. Selanjutnya, *microplate* dicuci dengan menggunakan PBS steril selama satu kali untuk menghilangkan warna yang berlebih dan ditambahkan dengan etanol serta dishaker selama 5 menit pada suhu 37°C dengan kecepatan 150 rpm. 100 µl larutan dipindahkan pada *microplate* yang baru dan dilakukan pengukuran matriks biofilm menggunakan *microplate reader ELISA* pada panjang gelombang 490 nm (Luthfi et al., 2017).

j. Penentuan KHB_{M50} *C.albicans*

Penentuan nilai KHB_{M50} dilakukan melalui penentuan persen penghambatan (% penghambatan) dengan menggunakan nilai absorbansi yang diperoleh. Kemudian nilai KHB_{M50} dianalisis menggunakan analisis SPSS probit. Nilai KHB_{M50} (Konsentrasi Hambat Minimum Biofilm) merupakan konsentrasi minimal ekstrak etanol kunyit yang dapat menghambat setengah (50%) biofilm *C.albicans*.

i. Analisis data

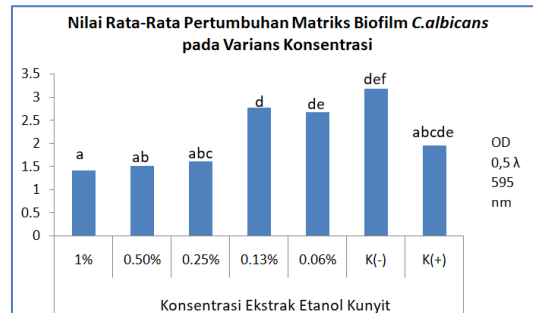
Data antibiofilm yang diperoleh ditabulasi dan dianalisis dengan menggunakan ANOVA satu arah (*One Way Analysis of Varians*) dengan taraf kepercayaan 5%, kemudian dilanjutkan dengan uji LSD.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, proses ekstraksi menggunakan metode maserasi dengan menggunakan etanol 96% sebagai pelarut. Dari 23,4117 gram serbuk kunyit, diperoleh ekstrak etanol kunyit sebesar 10 gram. merupakan metode ekstraksi dingin dimana dalam prosesnya tidak menggunakan pemanasan yang dapat menurunkan kandungan flavonoid pada bahan serbuk maupun tanaman. Pelarut yang sering digunakan dalam ekstraksi adalah air, aseton, etanol dan methanol. Senyawa tersebut bersifat polar sehingga dibutuhkan pelarut yang polar pula, salah satunya contohnya adalah etanol.

Pertumbuhan biofilm *C.albicans* diawali dengan tahap *adheren sel*, yaitu perlekatan matriks sel planktonik *C.albicans* pada sumuran. Proses *adheren sel* bertujuan untuk menumbuhkan matriks biofilm *C.albicans* pada sumuran. Matriks biofilm *C.albicans* yang terbentuk dianalisis menggunakan kristal violet. Kristal violet adalah metode pengukuran matriks yang melibatkan pewarna tertentu misalnya kristal violet, yang dapat mengikat molekul permukaan bermuatan negatif seperti polisakarida dan DNA dalam matriks ekstraseluler. Karena hal tersebut kristal violet digunakan untuk mengevaluasi keberadaan biofilm (Shukla, 2017). Intensitas warna ungu yang dihasilkan akibat pewarnaan kristal violet menunjukkan tingginya pertumbuhan matriks biofilm

C.albicans. Semakin pekat warna ungu yang dihasilkan semakin banyak pertumbuhan matriks biofilm. Hasil pengukuran matriks biofilm *C.albicans* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Rata-rata Pertumbuhan Matriks Biofilm *C. albicans* setelah Pemberian Ekstrak Etanol Kunyit pada Berbagai Konsentrasi

Nilai absorbansi/OD pada Gambar 1 digunakan untuk menentukan persen penghambatan yang disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Persentase Penghambatan Matriks Biofilm *C.albicans*

Konsentrasi	Rata-Rata % Penghambatan Sel Planktonik
1%	54,902
0,5%	52,159
0,25%	49,275
0,13%	12,898
0,0625%	15,978

Berdasarkan analisis probit, konsentrasi ekstrak etanol kunyit yang dapat menghambat pertumbuhan sel planktonik *C.albicans* adalah pada konsentrasi 0,546%. Nilai KHB_M ini jauh lebih kecil jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan Sofiyanti (KHM= 57,6%) dan Ria Puspitawati (KHM= 15-45%) (Puspitawati et al., 2019).

Matriks biofilm *C.albicans* tersusun atas matriks polisakarida ekstraseluler (EPS). Kandungan EPS seperti α -mannan, β -1,3 glukukan dan β -1,6 glukukan berperan dalam penghalang fisik *C.albicans* dari lingkungan maupun antifungi dan memberikan integritas struktural pada biofilm. Kandungan matriks β -1,3 glukukan dianggap sebagai polisakarida matriks utama

yang berhubungan dengan resistensi biofilm terhadap anti fungi (Pereira et al., 2021).

Perbedaan yang terjadi disebabkan kondisi geografis tempat penanaman kunyit. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sofiyanti (2020), kunyit diperoleh dari Sleman, Yogyakarta. Pada wilayah Sleman, jenis tanah didominasi oleh tanah regusol yang berasal dari tanah vulkanik dan lebih cocok untuk tanaman palawija dibandingkan tanaman rempah-rempah. Sementara itu, Puspitawati (2019) menggunakan kunyit yang berasal dari Jakarta. Sebagian besar wilayah Jakarta tersusun atas tanah aluvial yang memiliki kemiripan dengan jenis tanah pada wilayah Gresik. Namun, konsentrasi yang dibutuhkan dalam menghambat pertumbuhan matriks biofilm *C.albicans* antar penelitian berbeda. Pada penelitian ini, konsentrasi yang dibutuhkan dalam menghambat pertumbuhan lebih kecil dibandingkan konsentrasi yang digunakan dalam penelitian Puspitawati (2019). Hal tersebut menunjukkan bahwa proses pembudidayaan kunyit berpengaruh terhadap hasil ekstrak.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etanol kunyit (*C.longa*) berpengaruh terhadap pertumbuhan sel planktonik dan matriks biofilm *C.albicans* dengan nilai KHM₅₀ dan KBM masing-masing sebesar 0,172% dan 0,5% serta nilai KHBM₅₀ sebesar 0,546%. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol kunyit pada penelitian ini diharapkan bisa digunakan sebagai alternatif pengobatan penyakit infeksi, terutama yang disebabkan *C. albicans*.

5. REFERENSI

Afzal, A., Oriqat, G., Akram Khan, M., Jose, J., & Afzal, M. (2013). Chemistry and Biochemistry of Terpenoids from *Curcuma* and Related Species. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 3(1), 1–55. <https://doi.org/10.1080/22311866.2013.782757>

Agarwal, V., Lal, P., & Pruthi, V. (2010). Effect of Plant Oils on *Candida albicans*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 43(5),

447–51. [https://doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60069-2](https://doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60069-2)

- Alsamydai A and Jaber N. (2018). Pharmacological aspects of curcumin: review article. *Int J Pharmacognosy*; 5(6), 313-26. [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5\(6\).313-26](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5(6).313-26)
- Chen, C., Long, L., Zhang, F., Chen, Q., Chen, C., Yu, X., Liu, Q., Bao, J., & Long, Z. (2018). Antifungal activity, main active components and mechanism of *Curcuma longa* extract against *Fusarium graminearum*. *PLoS ONE*, 13(3), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194284>
- Clontech Laboratories. (2009). Yeast Protocols Handbook. Yeast, 1(July), 1–66. [papers://f9646dff-0d84-4514-b2e6-8a168e77928c/Paper/p3846](https://www.clontech.com/papers/f9646dff-0d84-4514-b2e6-8a168e77928c/Paper/p3846)
- Drasar, B. S. (2003). Medical microbiology—a guide to microbial infections, pathogenesis, immunity, laboratory diagnosis and control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 97(1), 125. [https://doi.org/10.1016/S00359203\(03\)90055-1](https://doi.org/10.1016/S00359203(03)90055-1)
- Lee, J. A., & Chee, H. Y. (2010). In Vitro Antifungal Activity of Equol against *Candida albicans*. *Mycobiology*, 38(4), 328. <https://doi.org/10.4489/myco.2010.38.4.328>
- Li, S. (2011). Chemical Composition and Product Quality Control of Turmeric (*Curcuma longa* L.). *Pharmaceutical Crops*, 5(1), 28–54. <https://doi.org/10.2174/2210290601102010028>
- Luthfi, M., Kriswandini, I. L., & Zaba, F. H. (2017). Synergistic Effect of The Combination of *Cinnamomum Burmannii*, *Vigna Unguiculata*, and Papain Extracts Derived From *Carica Papaya* Latex Against *C. Albicans* Biofilms Degradation. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, 49(2), 71-75. <https://doi.org/10.20473/j.djmk.v49.i2.p71-75>
- Nadifah, F., Farida Muhajir, N., & Retnoningsih, F. (2018). Daya Hambat Minyak Atsiri Rimpang Kunyit terhadap Pertumbuhan *Candida Albicans* In Vitro. *Jurnal*

- Vokasi Kesehatan*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.30602/jvk.v4i1.124>
- Narayan Biswal, B., Narayan Das, S., Kumar Das, B., & Rath, R. (2017). Alteration of cellular metabolism in cancer cells and its therapeutic. *Journal of Oral and Maxillo-facial Pathology*, 21(3), 244–251. <https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP>
- Pereira, R., dos Santos Fontenelle, R. O., de Brito, E. H. S., & de Morais, S. M. (2021). Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *Journal of Applied Microbiology*, 131(1), 11–22. <https://doi.org/10.1111/jam.14949>
- Puspitasari, A., Kawilarang, A. P., Ervianti, E., & Rohiman, A. (2019). Profil Pasien Baru Kandidiasis (Profile of New Patients of Candidiasis). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin*, 31(1), 24–34.
- Puspitawati, R., Maira, U., Suniarti, D. F., & Salma, A. (2019). Inhibition and eradication effect of javanese turmeric (*Curcuma xanthorrhiza* roxb.) extract against mature phase biofilm of *Candida albicans*. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clinica Integrada*, 19(1), 1–8. <https://doi.org/10.4034/PBOCI.2019.191.89>
- Shukla, S. K., & Rao, T. S. (2017). An Improved crystal violet Assay for Biofilm Quantification in 96-Well Microtitre Plate. *BioRxiv*, January 2020. <https://doi.org/10.1101/100214>
- Sofiyanti, W. (2020). Uji Efektivitas Antibiofilm Ekstrak Metanol Rimpang Kunyit (*Curcuma longa*) terhadap *Candida albicans* ATCC 10231. Universitas Islam Indonesia.
- Taweechaisupapong, S., Ngaonee, P., Patsuk, P., Pitiphat, W., & Khunkitti, W. (2012). Antibiofilm Activity and Post Antifungal Effect of Lemongrass Oil On Clinical *Candida Dubliniensis* Isolate. *South African Journal of Botany*, 78(May), 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2011.04.003>
- Tsui, C., Kong, E. F., & Jabra-Rizk, M. A. (2016). Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathogens and Disease*, 74(4), ftw018. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw018>
- Wibawa, T. (2015). *Candida albicans* biofilm: formation and antifungal agents resistance. *Journal of the Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)*, 44(02), 1–9.