

Efek Ekstrak Flavonoid Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap *Candida albicans* Secara *In Vitro*

The Flavonoid Extract Effect of Mahkota Dewa Fruit (*Phaleria macrocarpa*) against *Candida albicans* using *In Vitro* Methods

Alfi Kamaliyah, Dwi Yuni Nur Hidayati, Sutrisno
Program Studi Kebidanan, Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya

ABSTRAK

Candida albicans merupakan salah satu penyebab utama terjadinya keputihan atau yang sering disebut kandidiasis vaginalis. Dibutuhkan suatu alternatif pengobatan untuk permasalahan tersebut dengan penemuan pilihan terapi antifungi dari alam, seperti ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*). Tujuan penelitian untuk mengetahui efek antifungi dengan melihat daya hambat dan daya bunuh ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap jamur *Candida albicans*. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode dilusi tabung ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*). Setelah uji pendahuluan, didapatkan konsentrasi kelompok ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) 0%, 7,5%, 15%, 22,5%, 30%, 37,5%, 45%, 52,5%. KHM ditemukan pada konsentrasi 7,5%. KBM ditemukan pada konsentrasi 52,5%. Analisa statistika dengan Shapiro-wilk untuk uji normalitas data didapatkan nilai $p=0.239$ ($p>0,05$), untuk varian data didapatkan nilai $p=0,98$ ($p>0,05$). Uji analisa statistik menggunakan *one way ANOVA* didapatkan nilai sig. $p=0.00$ ($p<0,05$) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan pada perubahan konsentrasi ekstrak flavonoid buah mahkota dewa terhadap jumlah koloni *Candida albicans* serta terdapat hubungan yang kuat antara konsentrasi ekstrak dan jumlah koloni ($R=-674$). Uji korelasi menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak maka semakin sedikit jumlah koloni jamur yang tumbuh. Berdasarkan penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa ekstrak flavonoid buah mahkota dewa memiliki kemampuan sebagai antifungi terhadap jamur *Candida albicans*

Kata Kunci: *Candida albicans*, antifungi, ekstrak flavonoid buah mahkota dewa

ABSTRACT

Candida albicans is one of the main causes of vaginal discharge or called candidiasis vaginalis. So it needs an alternative treatment for these problems with using of natural selection of antifungal therapy, such as a flavonoid extract of God's crown fruit (*Phaleria macrocarpa*). The aim of research is to determine the effects of antifungal by looking for inhibition and fungicidal power of flavonoid extract of God's crown fruit (*Phaleria macrocarpa*) against *Candida albicans*. This study was an experimental study using the tube dilution method from flavonoid extract of god's crown fruit (*Phaleria macrocarpa*). After preliminary testing, the concentration group of flavonoid extract of God's crown (*Phaleria macrocarpa*) are 0%, 7.5%, 15%, 22.5 %, 30%, 37.5%, 45%, 52.5%. MIC was found at a concentration of 7.5%. MFC was found at a concentration of 52.5%. Statistical analysis with the Shapiro-Wilk normality test p value = 0.239 ($p> 0.05$), for the variant data is p value = 0.98 ($p> 0.05$). Test statistical analysis using one way ANOVA obtained sig. $p = 0.00$ ($p<0.05$), which means there are significant differences between the concentrations of

flavonoids extract God's crown with the number of colonies of *Candida albicans* and there is a strong relationship between the concentration of the extract and the number of colonies ($R = -674$). Correlation test showed that more higher concentration of extract make more less growing number of colonies. Based on these studies, it can be concluded that the flavonoid extract of God's crown fruit have ability as an antifungal against *Candida albicans* fungus

Keywords: *Candida albicans*, antifungus, flavonoid extract of God's crown

Pendahuluan

Masa remaja merupakan tahap perkembangan penting yaitu masa peralihan dari anak-anak menjadi dewasa dan menuju kondisi seksual serta perkembangan psikologis yang lebih matang. Perkembangan masa remaja berpengaruh pada perkembangan fisik dan kematangan reproduksi. Perubahan hormon reproduksi yang belum stabil, menyebabkan remaja putri rentan mengalami keputihan. Berdasarkan penelitian sebelumnya didapatkan 3 dari 4 wanita di dunia pernah mengalami keputihan dan sekurangnya ada sekitar 90 juta wanita Indonesia yang berpotensi terserang gangguan kewanitaan¹.

Keputihan atau dalam bahasa medis disebut dengan *leuchorrea* merupakan kejadian dimana keluarnya cairan selain darah dari vagina, baik berbau ataupun tidak, serta terdapat rasa gatal. Hal tersebut bisa disebabkan oleh bakteri, jamur, maupun virus. Menurut data BKKBN (2009) didapatkan bahwa 75% wanita di Indonesia pernah mengalami keputihan, sedangkan di Jawa Timur sendiri, sekitar 65% wanita mengalami keputihan tanpa memandang usia².

Salah satu penyebab dari keputihan disebabkan oleh jamur *Candida albicans*, yang secara medis disebut dengan kandidiasis vaginalis. *Candida albicans* merupakan salah satu flora normal yang terdapat pada membran mukosa, saluran pencernaan, vagina, uretra, kulit, dan kuku³. Pada keadaan yang tidak seimbang, dimana pH lingkungan berubah dan pada penderita

yang mengalami imunosupresi maka fungsi dari *Candida albicans* sebagai flora normal akan berubah, bahkan dapat menyebabkan gangguan tertentu seperti kandidiasis vaginalis⁴.

Buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) merupakan tanaman yang berasal dari Indonesia bagian Timur yaitu Papua. Tanaman ini dapat tumbuh dengan baik pada iklim tropis. Pada buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terdapat kandungan flavonoid yang berfungsi sebagai anti-oksidan, dan anti-inflamasi. Pada penelitian sebelumnya juga didapatkan bahwa flavonoid mahkota dewa efektif terhadap bakteri gram positif maupun negatif seperti *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus aerogenes*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus luteus*, *P. aeruginosa*, dan golongan jamur seperti *A. niger*, *Fusarium oxysporum*, *Ganoderma lucidum*, dan *Mucor indicus*⁵.

Pada ekstrak flavonoid memiliki fungsi menghambat sintesis asam nukleat disebabkan senyawa tersebut berikatan dengan DNA dengan mekanisme kerja mengganggu kerja dari enzim girase sehingga proses replikasi DNA terganggu, membentuk kompleks dengan protein sel mikroba melalui ikatan hydrogen sehingga struktur dinding sel dan membran sitoplasma yang mengandung protein menjadi terganggu dan tidak dapat berfungsi sehingga terjadi denaturasi protein. Denaturasi tersebut menyebabkan koagulasi protein dan mengganggu integritas membrane dan fungsi fisiologis mikroba. Metabolisme yang terganggu

akan menyebabkan rusaknya sel secara permanen karena tidak terpenuhinya kebutuhan energi⁶.

Berdasarkan uraian diatas, maka diperlukan penelitian tentang pemberian ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap jamur *Candida albicans* secara *in vitro*. Karena masih belum ada penelitian sebelumnya. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek antifungi ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan melihat daya hambat dan daya bunuh ekstrak terhadap jamur *Candida albicans*.

Materi dan Metode Penelitian

Alat dan Bahan Penelitian

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini petrisidik, pipa plastik, tabung pendingin, labu evaporator, bak penampung hasil evaporasi, pompa sirkulasi air, pompa vakum, alat penamas air, pipet, tabung reaksi, rak tabung, gelas ukur, beaker glass, Erlenmeyer, corong Buchner, pengaduk, Bunsen, ose, inkubator, *rotary evaporator*, timbangan analitik, korek api, autoklaf, spektrofotometer, *colony counter*, Sentrifugator.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah buah mahkota dewa, pelarut etanol 96%, air, isolate *Candida albicans*, media Sabouraud Dextrose Agar (SDA), alkohol 96%, NaCl, HCl, Kristal violet, lugol, safranin, aquades, n-heksana, n-butanol, minyak inersi, kertas penghisap, kapas, H₂O₂ 3%

Ekstraksi Flavonoid Buah Mahkota Dewa

Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi dengan pelarut etanol 96%. Pembuatan ekstrak dilakukan dengan pembuatan simplisia, buah mahkota dewa diperoleh 2500 gram. Kemudian dilakukan maserasi lalu

dipisahkan, setelah itu dilakukan partisi bertahap sebanyak 2 kali. Tahap pertama dengan n-heksana dan air lalu selanjutnya dipartisi dengan n-butanol. Setelah itu dilakukan proses sentriugasi dengan kecepatan 3000rpm selama 10 menit untuk memisahkan senyawa.

Uji *Candida albicans*

Identifikasi dilakukan dengan uji pewarnaan gram, diperoleh hasil pewarnaan berwarna ungu, gram positif. Uji germinating tube test dilakukan untuk menemukan gambaran pseudohifa dari jamur *Candida albicans*. Uji identifikasi ini dilakukan untuk memastikan sampel jamur tersebut adalah murni *Candida albicans*.

Uji Antifungi Metode Dilusi Tabung

Uji dilusi tabung dilakukan untuk menentukan KHM (Kadar Hambat Minimum) dan KBM (Kadar Bunuh Minimum). Suspensi jamuri yang diujikan menggunakan metode dilusi tabung memiliki konsentrasi 10⁴ CFU/mL. Konsentrasi ekstrak sebagaimana yang didapatkan pada penelitian pendahuluan, ekstrak flavonoid buah mahkota dewa adalah 0%, 7,5%, 15%, 22,5%, 30%, 37,5%, 45%, 52,5%. Uji KHM ditentukan melalui pengamatan terhadap tingkat kekeruhan tabung, sedangkan uji KBM dilakukan dengan penghitungan jumlah koloni bakteri yang tumbuh pada media SDA (Sabouraud Dextrose Agar)

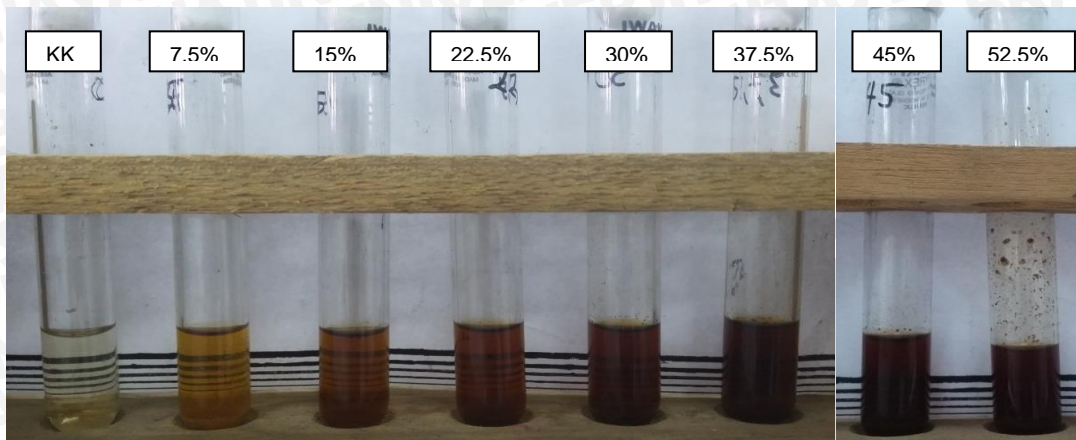
Hasil

Kadar Hambat Minimal Ekstrak Flavonoid Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap *Candida albicans*

Uji aktivitas antimikroba ekstrak flavonoid buah mahkota dewa menggunakan metode dilusi tabung, salah satunya untuk menentukan KHM. KHM ditentukan dengan pengamatan terhadap kekeruhan tabung yang telah diinkubasi selama 24 jam. Tingkat kejernihan tabung pada konsentrasi tertentu merupakan tanda

adanya penghambatan pertumbuhan bakteri. Berdasarkan pengamatan, pada rentang konsentrasi ekstrak 0% hingga

52,5%, pada konsentrasi 7,5% ekstrak garis hitam dibelakang tabung terlihat dan tidak keruh. (Gambar 1).

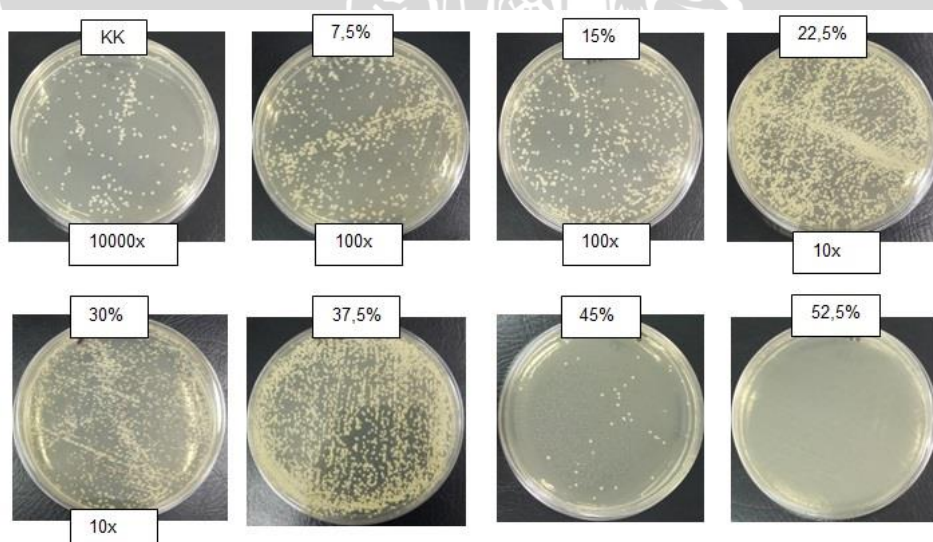


Gambar 1. Tingkat Kekeruhan Ekstrak Flavonoid Buah Mahkota Dewa dengan Dilusi Tabung

Kadar Bunuh Minimal Ekstrak Flavonoid Buah Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa) terhadap Jamur Candida albicans

Kadar Bunuh Minimal ditentukan dengan perhitungan jumlah koloni jamur *Candida albicans* pada medium *Saboraud Dextrose Agar*, KBM adalah konsentrasi dimana tidak terdapat pertumbuhan koloni sama

sekali. Pada penelitian ekstrak flavonoid buah mahkota dewa, perlu dilakukan pengenceran terlebih dahulu pada jamur khususnya pada jamur dengan konsentrasi rendah agar dapat dilakukan perhitungan dari KBM. KBM ditemukan pada konsentrasi 52,5% dengan 0 koloni (Gambar 2) (Tabel 1).



Gambar 3. Hasil *Streaking* Ekstrak Flavonoid Buah Mahkota Dewa pada media SDA
 a. konsentrasi 0% b. konsentrasi 7,5% c. konsentrasi 15% d. konsentrasi 22,5% e. konsentrasi 30% f. konsentrasi 37,5% g. Konsentrasi 45% h. konsentrasi 52,5%

Tabel 1. Pertumbuhan Koloni *Candida albicans* dengan Pemberian Berbagai Konsentrasi Ekstrak Flavonoid Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) (dalam CFU/mL)

Konsentrasi	Jumlah Koloni Bakteri dalam Pengulangan			Rata-rata
	1	2	3	
0%	1430000	2400000	1260000	1696667,0
7,5%	321536	301440	180864	267946,7
15%	216032	180864	251200	216032,0
22,5%	187730	136686	192268	172228,0
30%	133283	102656	132716	122885,0
37,5%	16328	12610	12057	13665,0
45%	17	36	38	30,3
52,5%	0	0	0	0

Dari hasil pengujian normalitas, ekstrak flavonoid buah mahkota dewa memiliki nilai signifikansi ($p = 0,239$) $> 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa data menyebar mengikuti sebaran normal sehingga syarat data berdistribusi normal telah terpenuhi. Pengujian homogenitas sampel ekstrak biji mangga bacang memiliki nilai signifikansi ($p = 0,098$) $> 0,05$ sehingga data terbukti memiliki ragam data yang homogen. Dengan syarat data mengikuti distribusi normal dan homogen terpenuhi, dilakukan Uji ANOVA (*Analysis of Variance*) ekstrak flavonoid buah mahkota dewa, diperoleh nilai ($p = 0,000$) pada kolom Sig. Berdasarkan syarat $p < 0,05$ maka H_0 ditolak, sehingga kesimpulan yang didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna rata-rata jumlah koloni jamur pada sampel dengan perlakuan ekstrak flavonoid buah mahkota dewa⁷.

Pembahasan

Hasil Pemberian Ekstrak Flavonoid Buah Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa) terhadap Jamur Candida albicans.

Proses pengestrakan menggunakan buah mahkota dewa kering sebanyak 2500 gram. Pada proses masrasi digunakan pelarut etanol 96% karena lebih efektif untuk melarutkan sebagian besar komponen zat aktif yang ada dalam bahan uji. Setelah didapatkan ekstrak etanol buah mahkota dewa,

dilanjutkan dengan proses partisi sebanyak 2 kali. Proses partisi pertama dilakukan menggunakan pelarut n-heksana dan air. Proses ini dilakukan untuk menghilangkan getah dan lemak pada ekstrak. Pelarut air digunakan untuk memisahkan antara ekstrak yang terlarut dalam n-heksana dan etanol. Lalu diambil ekstrak etanolnya saja dan diuapkan kembali. Setelah itu ekstrak etanol buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dilarutkan kembali ke larutan n-butanol. Digunakan pelarut n-butanol karena pelarut tersebut mengikat senyawa non-polar dan flavonoid merupakan senyawa yang bersifat non-polar. Setelah tercampur dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit untuk memisahkan senyawa flavonoid. Setelah itu, endapan (supernatan) yang terbentuk diuapkan kembali dan didapatkan ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) 100%.

Pada penelitian ini dilakukan identifikasi jamur untuk mengetahui karakteristik berdasarkan morfologinya. Proses pengidentifikasian dilakukan dengan tiga cara yaitu identifikasi koloni *Candida albicans* pada media *Saboraud Dextrose Agar* (SDA). Media ini merupakan media yang tepat untuk pembiakan *Candida albicans* karena memiliki kandungan nutrisi yang sesuai

bagi pertumbuhan *Candida albicans*. Kedua dilakukan pengidentifikasi dengan melakukan pewarnaan gram, hal ini dilakukan untuk membuktikan bahwa *Candida albicans* merupakan jamur yang bersifat Gram positif dengan penampakan hasil budding cell yang berwarna ungu. Warna ungu disebabkan pada golongan gram positif mampu menahan warna utama yaitu warna dari Kristal violet karena struktur dari dinding sel gram positif memiliki kandungan protein dan tebal peptidoglikan yang lebih tebal dibandingkan dengan gram negatif⁸. Ketiga, dilakukan pengidentifikasi dengan menggunakan uji germinating tube. Uji ini dilakukan untuk mengetahui bahwa germ tube pada *Candida albicans* tidak mengalami konstiksi pada titik asalnya (budding). Hal ini merupakan bentuk ciri khas dari *Candida albicans*⁹. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang sesuai dengan morfologi dari *Candida albicans*.

Hasil perhitungan jumlah koloni jamur dihitung menggunakan *colony counter*. Hasil yang didapatkan kemudian dianalisis menggunakan SPSS versi 17.0 dengan menggunakan uji statistik *One-Way ANNOVA* dan Uji Korelasi. Pada uji *One-Way ANNOVA* didapatkan hasil $p=0,000$ ($p<0,05$). Hal ini berarti bahwa paling tidak terdapat perbedaan jumlah koloni *Candida albicans* yang signifikan pada dua kelompok konsentrasi ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*)⁷.

Selanjutnya dilakukan uji Post Hoc Tukey yang merupakan uji perbandingan berganda (multiple comparison). Dari hasil uji Post Hoc Tukey didapatkan perbedaan yang signifikan pada konsentrasi 0%. Hal ini berarti terdapat perbedaan rata-rata yang signifikan pada konsentrasi 0% terhadap konsentrasi lainnya. Sedangkan pada konsentrasi 7,5%, 15%, 22,5%, 30%, 37,5%, 45%, dan 52,5% tidak menunjukkan perbedaan rata-rata yang signifikan pada

pertumbuhan jumlah koloni *Candida albicans* setelah pengulangan 3 kali.

Pada uji Korelasi Pearson didapatkan angka signifikansi 0,000 ($p<0,05$) yang berarti terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan jumlah koloni jamur *Candida albicans*. Besar koefisien korelasi Pearson yaitu (R) -0,674. Tanda negatif menunjukkan hubungan terbalik yang berarti semakin tinggi konsentrasi ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) maka semakin sedikit jumlah koloni *Candida albicans* yang tumbuh, begitupun sebaliknya. Nilai 0,674 menunjukkan bahwa korelasinya kuat (0,6-0,8)⁷.

Pada penelitian ini Kadar Bunuh Minimal dari *Candida albicans* adalah 52,5%. Hal ini disebabkan karena pada terapi *Candida albicans* sudah mengalami resistensi. Resistensi meningkat seiring dengan meningkatnya aktivitas metabolik dari jamur dan perkembangan biofilm dari jamur itu sendiri. Biofilm memompa zat aktif keluar dari sel sehingga perlu adanya peningkatan jumlah konsentrasi dari zat aktif yang digunakan untuk memberikan efek bunuh pada jamur. Selain itu struktur dari jamur sendiri sudah lebih kompleks, karena jamur merupakan organisme *eukariotik* sehingga diperlukan terapi pada konsentrasi yang tinggi (*high level dose*) atau dapat diberikan pengobatan kombinasi untuk memberikan efek bunuh pada jamur tersebut¹⁰.

Pada ekstrak flavonoid mahkota dewa terdapat jenis-jenis senyawa flavonoid seperti quercetin kaempferol, myricetin, naringin dan rutin yang dapat digunakan sebagai antimikroba. Pada quercetin dan kaempferol memiliki fungsi menghambat sintesis asam nukleat, yang sistem kerjanya senyawa berikatan dengan DNA dan mengganggu kerja enzim gyrase yang menyebabkan replikasi DNA terganggu. Pada senyawa rutin

memiliki fungsi menghambat pembentukan dinding sel, dengan membentuk ikatan hydrogen dan menurunkan permeabilitas dari dinding sel sehingga dapat menyebabkan denaturasi protein sel yang pada akhirnya akan menyebabkan integritas membran dan fungsi fisiologis membrane sel terganggu. Pada senyawa myricetin dan naringin dapat mengganggu proses metabolisme energi dari mikroba sehingga menyebabkan sel secara permanen karena tidak terpenuhinya kebutuhan energi⁵.

Kesimpulan

Ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dapat memiliki fungsi sebagai antifungal terhadap jamur *Candida albicans*.

Kadar Hambat Minimal (KHM) dari ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap jamur *Candida albicans* adalah pada konsentrasi 7,5%. Kadar Bunuh Minimal (KBM) dari ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap jamur *Candida albicans* adalah pada konsentrasi 52,5%.

Semakin tinggi konsentrasi dari ekstrak flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang digunakan maka semakin rendah jumlah koloni jamur *Candida albicans* yang tumbuh

Ucapan Terimakasih

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Dr. dr. Dwi Yuni Nur Hidayati, M.Kes dan dr. Sutrisno, Sp. OG (K) atas bimbingan dan arahnya sebagai dosen pembimbing penelitian. Peneliti turut mengucapkan terimakasih kepada Bp Ali analis laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran yang telah banyak membantu dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Astuti, A.W. (2008). *Jurnal Kebidanan Dan Keperawatan*. Yogyakarta: STIKES 'Aisyiyah. Volume 4. Nomor 2.
2. Kusmiran, Eny (2011). *Kesehatan reproduksi remaja dan wanita*. Jakarta : Salemba Medika
3. Djuanda A, Hamzah M, Aisah S. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Edisi ketujuh. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2011. P. 106-109
4. Ong, Johnson. 2016. *Candida Albicans (Pathogenesis)* .[https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Candida_albicans_\(Pathogenesis\)#Clinical_features](https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Candida_albicans_(Pathogenesis)#Clinical_features) . Diakses pada 23 Juni 2016 pukul 12:06 WIB
5. Hendra, Rudi., Ahmad, Syahida., Oskoueian, Ehsan., Sukari, Aspollah., Shukor, M Yunus. 2011 *Antioxidant, Anti-Inflammatory And Cytotoxicity O Phaleria Macrocarpa (Boerl) Scheff Fruit*. BioMed Central. 09 November 2011
6. Hendra R, Ahmad S, Sukari A, Shukor MY, Oskoueian E. 2011. *Flavonoid Analyses and Antimicrobial Activity of Various Parts of Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl Fruit*. International Journal of Molecular Sciences 2011, 12:3422-3431
7. Dahlan, Sopiudin. 2011. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan Edisi 5*. Jakarta: Salemba Medika.
8. Karmana, Oman. 2008. *Biologi*. Jakarta: PT Grafindo Media Pratama.
9. Simatupang, Magdalena. 2009. *Candida albicans*. Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara. Medan
10. Bitar, Ibrahim., Khalaf, Roy A., Harastani, Houda., Tokajian, Sima. 2014. *Identification, Typing, Antifungal Resistance Profile, and Biofilm Formation of Candida albicans Isolates*

- from *Lebanes Hospital Patiens*. BioMed Researche International 931372, 1-10
11. Xie Z, Thompson A, Sobue T, Kashleva H, Xu H, Vasilakos J, Dongari-Bagtzoglou A. 2012. *Candida Albicans Biofilms Do Not Trigger Reactive Oxygen Species And Evade Neutrophil Killing*. The Journal of Infectious Diseases. 206(12):1936-45.
 12. Brock M. 2009. *Fungal metabolism in host niches*. Current Opinion in Microbiology. 12(4):371-6.
 13. Cushnie, T.P.T.; Lamb, A.J. *Antimicrobial Activity Of Flavonoids*. Int. J. Antimicrob. Agents 2005, 26, 343–356
 14. Damayanti, NA. 2013 *Eek Daya Anti Bakteri Ekstrak Buah Mahkota Dewa (Phaleria Macrocarpa(Scheff) Boerl) Terhadap Perumbuhan Bakteri Streptococcus Sanguinis (Kajian In Vitro)*. Tugas Akhir. Fakultas Kedokteran gigi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta
 15. Dzen, S.M, Roekistiningsih, Sanarto, S dan Winarsih, S. 2010. *Bakteriologi Medik*. Tim Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Malang
 16. Fanning S, Mitchell AP. 2012. *Fungal Biofilms*. PLoS Pathog. 8(4): e1002585.
 17. Seely, Harry W. and Paul J.V. 1965. *Microbes in Action*. San Fransisco and London: W.H. Freeman And Company.
 18. Wächtler B, Citiulo F, Jablonowski N, Förster S, Dalle F, Schaller M. 2012. *Candida Albicans-Epithelial Interactions: Dissecting The Roles Of Active Penetration, Induced Endocytosis And Host Factors On The Infection Process*. PLoS One. 7:e36952.
 19. Wächtler B, Wilson D, Haedicke K, Dalle F, Hube B. 2011. *From Attachment to Damage: Defined Genes of Candida albicans Mediate Adhesion, Invasion and Damage during Interaction with Oral Epithelial Cells*. PLoS One. 6(2): e17046.

