



Research article

Efek Sinergis Vitamin C dan Madu *Apis dorsata* Terhadap Biofilm *Candida albicans*

FATIMATUZ ZAHRA¹, DWI PUTRI AGUSTIN ANGRAENI², FIRDAUSI NUZULA³,
IZRANIA TRIA AMANDA⁴, MASFUFATUN^{5*}

^{1,2,3,4}Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

⁵Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Alamat email penulis korespondensi : masfufatun@uwks.ac.id

Abstract

Honey is a natural ingredient produced by bees from flower nectar that has antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, good wound healing effects, and bacteriostatic. This study aims to determine the synergistic effect of vitamin C in improving the antifungal performance of *Apis dorsata* honey against *Candida albicans* biofilm for candidiasis therapy. This research design is true experimental with a post-test-only control group design approach using the microtiter plate assay method to measure the biofilm matrix's Optical Density (OD) value. The synergistic effect of Vitamin C on Honey was tested by adding vitamin C to honey concentrations of 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, and 50%. Furthermore, the MBIC₅₀ value between honey and the combination of honey and vitamin C was compared. The results showed that honey and combining honey and vitamin C could decrease the growth of *C. albicans* biofilm matrix against *A. dorsata* honey at various concentrations. The results of the Minimum Biofilm Inhibitory Concentration 50% (MBIC₅₀) value in *A. dorsata* honey and the combination of *A. dorsata* honey and vitamin C were 84.27% and 63.56%, respectively. Based on this study, it can be concluded that vitamin C can increase the antifungal performance of *A. dorsata* by lowering the MBIC₅₀ value. Thus, the combination of vitamin C and *Apis dorsata* honey has the potential to be an alternative therapy in the treatment of *Candida albicans* infections, especially those related to biofilms.

Keywords : *Biofilm, Candida albicans, Apis dorsata Honey, Vitamin C*

Abstrak

Madu merupakan bahan alami yang dihasilkan oleh lebah dari nektar bunga yang memiliki sifat antimikroba, antioksidan, antiinflamasi, efek penyembuh luka yang baik, dan bakteriostatik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek sinergis vitamin C dalam meningkatkan kinerja antijamur madu *Apis dorsata* terhadap biofilm *Candida albicans* untuk terapi kandidiasis. Desain penelitian ini *true experimental* dengan pendekatan *post-test only control group design* menggunakan metode *microtiter plate assay* untuk mengukur nilai *Optical Density* (OD) matriks biofilm. Uji efek sinergis Vitamin C terhadap Madu dilakukan dengan menambahkan vitamin C pada madu konsentrasi 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, dan 50%. Selanjutnya Nilai MBIC₅₀ antara madu dan kombinasi madu dan vitamin C dibandingkan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa baik madu maupun kombinasi madu dan vitamin C masing-masing mampu menurunkan pertumbuhan matriks biofilm *C. albicans* terhadap madu *A. dorsata* pada berbagai konsentrasi. Hasil nilai *Minimum Biofilm Inhibitory Concentration* 50% (MBIC₅₀) pada madu *A. dorsata* dan kombinasi madu *A. dorsata* dan vitamin C masing-masing 84,27% dan 63,56%. Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa vitamin C mampu menaikkan kinerja antijamur *A. dorsata* dengan menurunkan nilai MBIC₅₀. Dengan demikian, Kombinasi vitamin C dan madu *Apis dorsata* berpotensi menjadi terapi alternatif dalam pengobatan infeksi *Candida albicans*, khususnya yang terkait biofilm.

Kata kunci : Biofilm, *Candida albicans*, Madu *Apis dorsata*, Vitamin C

PENDAHULUAN

Kandidiasis vulvovaginitis (KVV) yang disebabkan oleh infeksi jamur *Candida* berperan atas sepertiga kasus KVV pada wanita usia subur. Selama hidup, 70% wanita dilaporkan setidaknya satu episode menderita KVV dan 8% di antaranya akan mengalami kekambuhan (Jeanmonod R. *et al.*, 2023). Di Indonesia, sekitar 50-75% wanita pernah mengalami KVV (Harnindya dan Agusni, 2016). Gejala KVV yakni meliputi rasa gatal, terbakar, dan leukorrhea atau keputihan (Mbatu *et al.*, 2018). Patogen penyebab kandidiasis vulvovaginitis yang paling umum adalah *Candida albicans*. *C. albicans* merupakan flora normal dan bisa menjadi patogen ketika keseimbangannya terganggu, sehingga akan mempercepat perkembangbiakan dan menyebabkan (Masfufatun *et al.*, 2014).

Terjadinya kekambuhan KVV berhubungan dengan patogenisitas dari *C. albicans*, salah satunya didukung oleh kemampuan dalam pembentukan biofilm. Tahapan pembentukan biofilm meliputi tahap perlekatan, pembentukan mikrokoloni, pembentukan biofilm, pematangan, dan dispersi sel (Purbowati, 2016). Biofilm *C. albicans* tersusun dari berbagai jenis sel (berbentuk ragi memiliki tunas bulat, sel pseudohyphal oval, dan sel hifa yang panjang), melekat di permukaan biotik maupun abiotik serta tertanam pada lapisan yang disebut sebagai matriks eksopolisakarida (Gulati *et al.*, 2016). Matriks ini melindungi sel-sel di dalamnya dari penetrasi antijamur. Molekul seperti β -glukan di dalam matriks dapat memperlambat penetrasi obat, sehingga konsentrasi efektif obat di lokasi target berkurang. Di samping itu, sel-sel dalam biofilm menunjukkan perubahan ekspresi gen yang mendukung resistensi, seperti gen terkait pompa efluks (*CDR* dan *MDR*) yang memompa keluar obat antijamur sebelum mencapai target (Pierce *et al.*, 2017). Dengan demikian keberadaan matriks eksopolisakarida dapat menyebabkan *C. albicans* resisten terhadap antijamur dan menghalangi fagosit oleh sel inang (Tsui *et al.*, 2016). Resistensi biofilm terhadap obat antijamur membuat infeksi ini sulit ditangani, sehingga membutuhkan terapi kombinasi untuk meningkatkan penetrasi obat ke biofilm.

Antijamur yang banyak digunakan saat ini yaitu *azole*, *polien*, *echinocadin*, *allylamine*, dan *fluoropyrimidine* (Kabir dan Ahmad, 2013). Meskipun *azole* sudah lama memberikan pengobatan yang efektif, tetapi pada penelitian epidemiologi terbaru menunjukkan adanya resistensi *azole* di beberapa kasus kandidiasis (Whaley *et al.*, 2017). Resistensi antijamur terhadap biofilm diperkirakan 10.000 kali lipat dibanding dalam wujud planktonik (Rabin *et al.*, 2015). Resistensi antijamur terjadi karena adanya komponen pembentuk biofilm yang kompleks sehingga antijamur menjadi lebih sulit untuk bekerja (Sharma *et al.*, 2016). Hal ini perlu menjadi sorotan bahwa dibutuhkan suatu upaya untuk menghambat pertumbuhan *C. albicans* baik dalam wujud planktonik maupun biofilm. Salah satunya dengan menggunakan bahan alam.

Madu merupakan bahan alami yang dihasilkan oleh lebah dari nektar bunga yang memiliki sifat antimikroba, antioksidan, antiinflamasi, efek penyembuh luka

yang baik, dan bakteriostatik karena memiliki kandungan flavonoid, asam organik, dan fenoliknya (Suhartatik *et al.*, 2023). Selain itu, madu juga berpotensi dalam menghancurkan biofilm matur dan menyebabkan pelepasan sel planktonik (Liaqat *et al.*, 2022). Salah satu jenis madu yang mampu menghambat dan mendeGenerasi biofilm terhadap jamur yakni menggunakan madu *Apis dorsata*. Madu *Madu A. dorsata* dapat mencegah dan menghambat pembentukan biofilm *C. albicans*. Madu. *Madu A. dorsata* mengandung komponen fenolik yang berperan sebagai antioksidan dan menghambat pertumbuhan mikroba (Suhartatik *et al.*, 2023).

Vitamin C atau asam askorbat merupakan salah satu vitamin yang hampir ditemukan di semua jenis madu dengan kadar konsentrasi yang berbeda. Meskipun vitamin C merupakan zat pereduksi yang mampu dengan cepat menghilangkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), vitamin C juga berperan sebagai molekul antibakteri pro-oksidan (Majtan., 2020). Sebagai Pro-Oksidan, Vitamin C dapat memperkuat efek oksidatif madu dengan meningkatkan kadar ROS di lingkungan biofilm. Kombinasi ini menyebabkan stres oksidatif yang lebih besar pada sel *C. albicans*, sehingga meningkatkan kerusakan struktur biofilm dan matriks ekstraseluler (ECM). Disamping itu Vitamin C murah, tersedia, dan memiliki sedikit atau tidak ada efek samping. Vitamin C sering diresepkan sebagai suplemen gizi, dan telah digunakan sebagai adjuvan dalam kemoterapi kanker. Vitamin C adalah asam glukonat lakton yang berasal dari asam glukuronat dan ketolakton yang larut dalam air dengan dua gugus hidroksil yang dapat terionisasi (Balázs *et al.*, 2023). Menurut penelitian sebelumnya yakni oleh Liaqat (2022) diamati bahwa madu *Madu A. dorsata* secara signifikan ($p < 0,05$) menghambat pembentukan biofilm pada konsentrasi 2% dan 5% sehingga dapat dianggap sebagai antibiofilm. Penelitian lain oleh, Abdelraheem (2022) menunjukkan bahwa efek antimikroba vitamin C menghambat pertumbuhan isolate klinis *Pseudomonas aeruginosa* dengan MIC₅₀ dan MIC₉₀ masing-masing 312,5 dan 625 µg/ml.

Dengan adanya kombinasi bahan alami yang dianggap sebagai pendekatan yang cocok untuk mengatasi resistensi mikroba dan menonaktifkan mikroba yang resisten terhadap berbagai obat, suplementasi vitamin C dapat memperkuat aktivitas antibiofilm madu *A. dorsata*.

METODE PENELITIAN

Penelitian merupakan penelitian *true experimental* dengan pendekatan *post-test only control group design* dengan metode *microtiter plate assay*. Tahapan penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.

Alat dan Bahan

Alat penelitian meliputi *microplate well* 96, kulkas, inkubator, *autoclave*, kawat ose, neraca analitik, tabung reaksi, rak tabung reaksi, mikropipet, kapas, mikrotube, mikroplate reader atau *ELISA reader*, laminar, cawan petri, pembakar spiritus, labu erlenmeyer, pengaduk kaca.

Bahan penelitian meliputi jamur *Candida albicans*, akuades steril, *Phosphate Buffered Saline* (PBS), media *Sabouraud Dextrose Broth* (SDB), media *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), kristal violet 1%, alkohol, media RPMI, dan spiritus.

Pembuatan Inokulum *C. albicans*

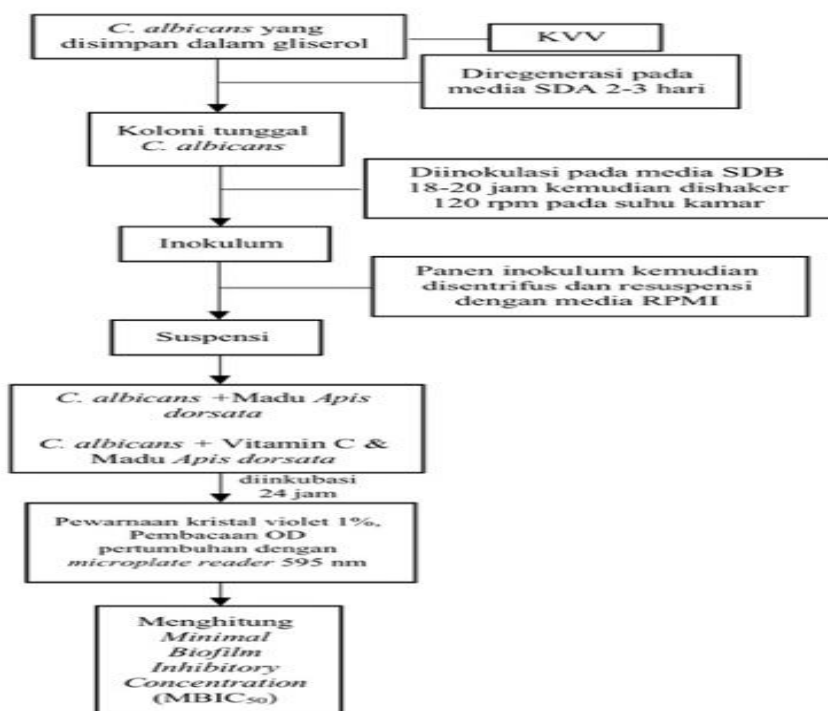
Sebelum digunakan penelitian, isolat *C. albicans* yang disimpan dalam gliserol harus diregenerasi terlebih dahulu. Isolat *C. albicans* diinokulasi sebanyak 1 ose dengan metode *streak plate* atau menggoreskan koloni. Selanjutnya, media SDA baru diinkubasi menggunakan inkubator selama 2-3 hari sehingga akan terbentuk koloni tunggal *C. albicans*. Selanjutnya, dilakukan inokulasi *C. albicans* pada media SDB selama 18-20 jam pada suhu kamar menggunakan *shaker* dengan kecepatan 120 rpm menghasilkan inokulum (Naitullah *et al.*, 2014).

Pembentukan Biofilm *C. albicans*

Suspensi *C. albicans* sebanyak 200 µl dimasukkan ke dalam sumuran microplate pertama pada baris A-D, kolom 1-11 dan 12, selanjutnya ditambahkan dengan madu *A. dorsata* dalam konsentrasi 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, kontrol positif (flukonazol 1 mg/ml) serta kontrol negatif (media RPMI). Kemudian, juga dilakukan pada sumuran mikroplate kedua juga dilakukan hal yang sama dengan kombinasi vitamin C dan madu *A. dorsata*. Untuk uji pertumbuhan maka dilakukan inkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Selanjutnya, setiap sumuran dicuci sebanyak 2 kali menggunakan PBS. Sel planktonik *C. albicans* yang

tidak menempel dibuang dengan dibalik dan dituangkan di atas tisu sehingga didapatkan *C. albicans* yang menempel pada microplate. Biofilm difiksasi menggunakan metanol selama 15 menit kemudian dikeringkan pada suhu kamar.

Pemilihan konsentrasi madu yang berbeda diperlukan karena komposisi kimiawi madu dapat bervariasi secara signifikan tergantung pada asal botani dan geografisnya. Kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, fenol, dan enzim, yang berperan penting dalam aktivitas antibakteri dan antibiofilm, dapat berbeda di setiap jenis madu (Balázs *et al.*, 2023). Sedangkan, pemilihan konsentrasi vitamin C dalam penelitian antibiofilm bertujuan untuk menentukan tingkat penghambatan yang optimal tanpa merusak jaringan sehat. Vitamin C berfungsi sebagai antioksidan dan memiliki efek modulasi pada sistem imun yang dapat memengaruhi respons tubuh terhadap infeksi dan perbaikan jaringan, sehingga konsentrasi yang digunakan harus disesuaikan dengan tingkat keamanan serta efikasi yang diinginkan (Fuentes *et al.*, 2020).



Gambar 1. Tahapan Penelitian

(OD: Optical Density, SDB: Sabouraud Dextrose Broth, RPMI: Roswell Park Memorial Institute)

Uji Matriks Biofilm *C. albicans*

Selanjutnya, ditambahkan larutan 0,1% kristal violet sebanyak 200 µl pada setiap sumuran untuk perwarnaan selama 30 menit pada suhu kamar. Selanjutnya, dicuci sebanyak 3 kali menggunakan PBS. Menambahkan etanol 96% pada setiap sumuran kemudian diinkubasi selama 1 jam pada suhu kamar dan *optical density* diukur pada λ 595 menggunakan microplate reader (Zhu *et al.*, 2023).

Penentuan MBIC₅₀

Untuk menentukan nilai MBIC₅₀ dilakukan dengan menghitung persentase penghambatan menggunakan nilai *Optical Density* (OD) matriks, biofilm dengan rumus dibawah ini

$$\% \text{ penghambatan} = \left(\frac{OD \text{ sampel} - OD \text{ RPMI}}{OD \text{ kontrol} - OD \text{ RPMI}} \right) \times 100\%$$

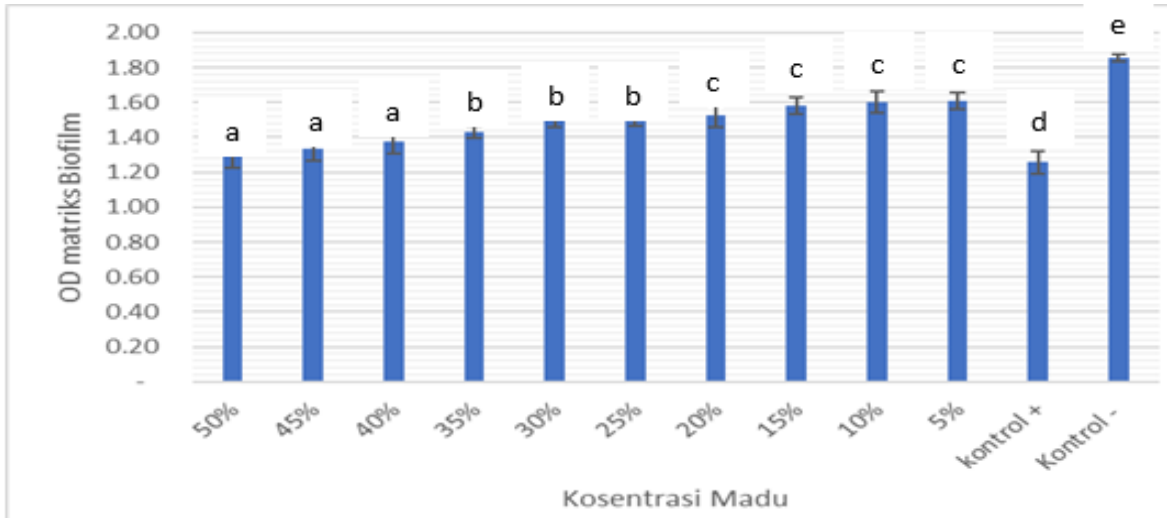
Data persentase hambatan kemudian dianalisis dengan SPSS probit untuk menentukan nilai *Minimum Biofilm Inhibitory Concentration* 50% (MBIC₅₀) yang merupakan konsentrasi minimal madu *A. dorsata* dan kombinasi vitamin C dengan madu *A. dorsata*.

Analisis Data

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek sinergis vitamin C dalam meningkatkan kinerja antijamur madu *Apis dorsata* terhadap biofilm *Candida albicans* untuk terapi kandidiasis dengan cara membandingkan beberapa perlakuan dan menggunakan lebih dari 2 sampel sehingga menggunakan uji ANOVA Satu Arah dengan syarat data yang diperoleh berdistribusi normal dan homogen. Selanjutnya, dilakukan uji *Post Hoc* dengan menggunakan *Games-Howell*. Untuk mengetahui efek sinergis vitamin C dengan madu terhadap pembentukan biofilm *Candida* pada berbagai konsentrasi madu, maka dilakukan uji t. sedangkan Nilai MBIC ditentukan menggunakan analisis probit.

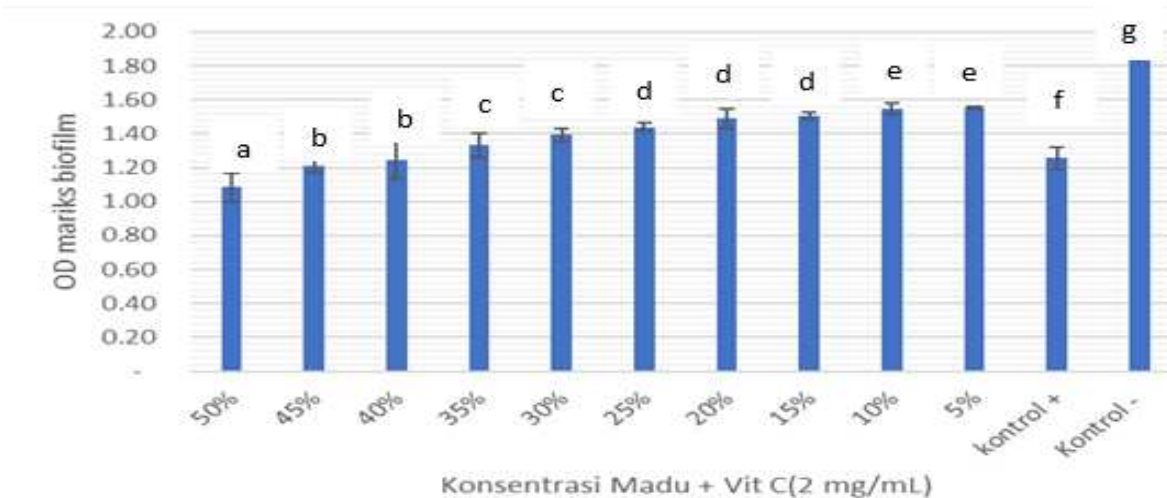
HASIL PENELITIAN

Hasil uji matriks biofilm *C. albicans* setelah diberi perlakuan madu pada berbagai konsentrasi disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2. Pengaruh madu pada pembentukan biofilm di mikroplate 96 well. Hasil dinyatakan sebagai rata-rata ± SD. Huruf superscript yang berbeda menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Hasil uji matriks biofilm *C. albicans* setelah diberi perlakuan kombinasi madu dengan vitamin C disajikan pada Gambar 3.



Gambar 3. Pengaruh kombinasi madu dengan vitamin C pada pembentukan metriks biofilm di mikroplate 96 well. Hasil dinyatakan sebagai rata-rata ± SD. Huruf superscript yang berbeda menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Hasil persentasi hambatan biofilm *C. albicans* oleh madu *A. dorsata* dan kombinasi madu *A. dorsata* dengan vitamin C persen pada berbagai konsentrasi

madu disajikan pada Tabel 1. Sedangkan nilai MIC dan MBIC dihitung menggunakan analisis probit. Hasil analisis probit disajikan pada Tabel 2.

Tabel 1. Persentase Penghambatan Biofilm *C. albicans*

konsentrasi Madu (%)	rerata % hambatan madu	rerata % hambatan madu dan vitamin C	p value
50	31.44	43.5	0.019*
45	29.26	36.29	0.036*
40	26.93	34.34	0.14
35	23.94	29.55	0.08
30	20	26.08	0.15
25	18.79	23.6	0.06
20	18.65	20.69	0.05
15	15.23	19.83	0.06
10	14.11	17.42	0.23
5	13.99	17.01	0.12

Tabel 2. Hasil Analisis probit

Antifungi	Estimate	Lower Bound	Upper Bound	inhibisi dorsata	Estimate	Lower Bound	Upper Bound	inhibisi dorsata + vit C	Estimate	Lower Bound	Upper Bound			
PROBITa	.010	-5.157	-21.961	4.149	PROBIT	0.01	-77.729	-159.491	-45.045	PROBIT	.010	-68.010	-117.583	-43.210
	.020	0.428	-14.061	8.549		0.02	-58.746	-126.163	-31.701		.020	-52.592	-94.420	-31.607
	.030	3.972	-9.069	11.361		0.03	-46.702	-105.039	-23.213		.030	-42.810	-79.738	-24.232
	.040	6.638	-5.329	13.491		0.04	-37.642	-89.167	-16.809		.040	-35.452	-68.704	-18.672
	.050	8.807	-2.298	15.236		0.05	-30.272	-76.272	-11.584		.050	-29.466	-59.738	-14.141
	.060	10.653	0.271	16.731		0.06	-23.999	-65.313	-7.12		.060	-24.371	-52.115	-10.276
	.070	12.271	2.514	18.052		0.07	-18.499	-55.722	-3.189		.070	-19.904	-45.440	-6.878
	.080	13.720	4.513	19.244		0.08	-13.574	-47.152	0.35		.080	-15.904	-39.472	-3.826
	.090	15.038	6.323	20.336		0.09	-9.095	-39.379	3.589		.090	-12.267	-34.054	-1.042
	.100	16.251	7.980	21.350		0.1	-4.972	-32.247	6.593		.100	-8.918	-29.075	1.530
	.150	21.274	14.722	25.668		0.15	12.097	-3.229	19.543		.150	4.945	-8.632	12.347
	.200	25.266	19.874	29.306		0.2	25.663	17.756	31.911		.200	15.963	7.155	21.406
	.250	28.690	24.065	32.656		0.25	37.302	31.107	47.175		.250	25.416	19.671	30.205
	.300	31.766	27.591	35.902		0.3	47.754	40.048	63.931		.300	33.905	29.129	39.889
	.350	34.616	30.636	39.133		0.35	57.439	47.467	80.325		.350	41.771	36.410	50.345
	.400	37.320	33.338	42.385		0.4	66.629	54.226	96.161		.400	49.235	42.650	60.936
	.450	39.936	35.808	45.676		0.45	75.521	60.646	111.602		.450	56.457	48.414	71.456
	.500	42.511	38.132	49.022		0.5	84.271	66.901	126.863		.500	63.564	53.957	81.939

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian pada Gambar 2, menunjukkan bahwa madu *A. dorsata* mampu menurunkan pertumbuhan matriks biofilm *C. albicans* pada berbagai konsentrasi. Pertumbuhan matriks biofilm paling rendah ketika diberikan perlakuan madu *A. dorsata* dengan konsentrasi 50%. Kemampuan madu *A. dorsata* ini disebabkan karena adanya senyawa antimikroba, termasuk hidrogen peroksida, asam lemak, dan senyawa fenolik, yang dapat membantu menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang bertanggung jawab atas pembentukan biofilm (Lin *et al.*, 2022).

Kadar air yang rendah dalam madu menciptakan kondisi lingkungan yang tidak ideal untuk pertumbuhan dan pembentukan biofilm oleh mikroorganisme. sifat asam yang dapat mengganggu proses pembentukan biofilm oleh mikroorganisme. Kandungan antioksidan dalam madu *A. dorsata* dapat membantu mengurangi stres oksidatif di sekitar area infeksi, yang dapat menghambat pembentukan biofilm (Margaoan *et al.*, 2021). Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ananta (2024) bahwa madu *A. cerana* dapat menghambat pertumbuhan biofilm *C. albicans*, sehingga dapat digunakan sebagai antibiofilm.

Berdasarkan data hasil pengukuran nilai OD matriks biofilm *C. albicans* pada Gambar 2, kombinasi madu *A. dorsata* dengan vitamin C menunjukkan bahwa nilai OD tertinggi terdapat pada kontrol yang menunjukkan pertumbuhan biofilm *C. albicans* paling tinggi dan mempunyai daya hambat yang rendah. Sebaliknya, nilai OD terendah yaitu terletak pada konsentrasi 50% yang menunjukkan pertumbuhan biofilm paling rendah dan memiliki daya hambat yang tinggi. Keberadaan suplemen vitamin C pada madu menghasilkan efek sinergis pada madu dalam menghambat pembentukan biofilm *C. albicans* dibandingkan tanpa adanya vitamin C. Hal ini dapat dilihat dari rata-rata persentase penghambatan biofilm oleh kombinasi madu *A. dorsata* dan vitamin C menghasilkan nilai lebih besar dibandingkan dengan madu *A. dorsata* tanpa vitamin C.

Berdasarkan data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa makin besar konsentrasi madu semakin besar prosentase penghambatannya. Hal ini disebabkan makin besar

konsentrasi, kadar senyawa aktifnya makin tinggi. Hasil analisis probit menunjukkan, *Minimum Biofilm Inhibitory Concentration* 50% (MBIC₅₀) pada madu *A. dorsata* dan kombinasi madu *A. dorsata* dan vitamin C masing-masing diperoleh 84,271% dan 63,56%. Hasil penelitian ini nilai MBIC₅₀ madu *A. dorsata* jauh lebih tinggi dibandingkan madu *A. cerana* yang memiliki MBIC₅₀ sebesar 1,686% (Ananta, 2022). Hal ini menunjukkan bahwa potensi madu *A. dorsata* dalam menghambat biofilm *C. albicans* jauh lebih rendah dibandingkan madu *A. cerana*. Selain itu, penelitian oleh Ansari (2017) juga menunjukkan bahwa madu jujube memiliki MBIC 40% yang berarti memiliki daya hambatan yang lebih tinggi dibandingkan madu *A. dorsata*. Oleh karena itu, perlu adanya suplemen untuk meningkatkan nilai hambatan pada madu *A. dorsata*.

Pada penelitian ini, adanya Suplemen vitamin C pada madu *A. dorsata* dapat menurunkan nilai MBIC₅₀. Hal ini menunjukkan bahwa vitamin C dan madu bersinergis dalam menghambat pembentukan matriks biofilm *C. albicans*. Vitamin C terbukti sebagai inhibitor enzim Bgl2 dalam pembentukan matriks ekstrasel biofilm *C. albicans* dan menentukan kemampuannya dalam meningkatkan kinerja flukonazol terhadap biofilm *C. albicans* (Arvinda, 2019). Sebuah studi *docking in silico* menggunakan *AutoDock Vina* dan *AutoDock4*, melaporkan aktivitas vitamin C sebagai antibiofilm dengan nilai energi bebas masing-masing yaitu -6,4 dan -3,31 (Safinah, 2011). Kemiripan struktur antara gugus pada vitamin C dengan glukosa sebagai substrat enzim Bgl2 menyebabkan vitamin C bersaing pada sisi aktifnya (Safinah, 2011). Enzim Bgl2 memiliki aktifitas glukanosiltransferase pada matriks biofilm, yang menjadi salah satu strategi kelangsungan hidup *C. albicans*.

Keterbatasan dalam penelitian ini, belum banyak penelitian lain yang mengangkat topik ini sehingga masih sedikit referensi yang bisa dicantumkan. Selain itu, penelitian masih bersifat *in vitro* yang hanya dilakukan dalam kondisi laboratorium terkontrol sehingga hasilnya belum tentu mencerminkan efektivitas di lingkungan tubuh manusia (*in vivo*). Oleh karena itu penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi ini pada uji klinis manusia, menentukan dosis optimal dan keamanan jangka panjang dan mempelajari mekanisme sinergis secara mendalam untuk aplikasi klinis yang lebih spesifik.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh kesimpulan bahwa vitamin C memiliki efek sinergis dalam meningkatkan kinerja antijamur terhadap biofilm *C. albicans*. Adanya tambahan vitamin C pada madu *A. dorsata* ini menurunkan nilai MBIC₅₀. Oleh karena itu, Kombinasi vitamin C dan madu *Apis dorsata* berpotensi menjadi terapi adjuvan atau alternatif dalam pengobatan infeksi *Candida albicans*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelraheem, W. M., Refale, M., Yousef, M., Fatah, A., Mousa, Y., dan Rashwan, R. 2022. Assesment of Antibacterial and Antibiofilm Effects of Vitamin C Against *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates. *Frontiers in Microbiology*. 13,1-19.
- Ananta, Z. Masfufatun, Setijowati, E., dan Utami, S. 2022. Efektivitas Madu *Apis cerana* sebagai Antibiofilm terhadap *Candida albicans*. *Jurnal ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma Surabaya*,1-8.
- Arvinda, Anny Mercury.,2019, *Uji Vitamin C sebagai Antibiofilm Candida albicans Selama Perlakuan Flukonazol*, Thesis, Universitas Airlangga Surabaya
- Balasz, V., Nagy-Radvanyi, L., Filep, R., Kerekes, E., Koscis, B., Kocsis, M., dan Farkas, A. 2021. In Vitro Antibacterial and Antibiofilm Activity of Hungarian Honeys against Respiratory Tract Bacteria. *Foods*. 10, 7, 1-16.
- Gulati, M. dan Nobile, C. 2016. *Candida albicans* Biofilms: Development, Regulation, and Molecular Mechanisms. *Microbes and Infection*. 18, 5, 310–21. doi: 10.1016/j.micinf.2016.01.002.
- Harnindya, D. dan Agusni, I. 2016. Studi Retrospektif: Diagnosis Dan Penatalaksanaan Kandidiasis Vulvovaginalis. *Jurnal Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin*. 28, 1, 42–48.
- Jeanmonod, R. Chippa, V. dan Jeanmood, D. 2023. Vaginal Candidiasis. *Treasure Island (FL)*.
- Kabir, M. A. dan Ahmad, Z. 2013. *Candida* Infections and Their Prevention. *ISRN Preventive Medicine* 2013(Vvc). 1–13. doi: 10.5402/2013/763628.
- Liaqat, I. Gulab, B. Hanif, U. Sultan, A. Sadiqa, A. Zafar, U. 2022. Honey Potential as Antibiofilm, Antiquorum Sensing and Dispersal Agent against Multispecies Bacterial Biofilm. *Journal of Oleo Science*. 71, 3, 425-443.
- Lin, T., Huang, L., Cheng, N., Wang, Y., Ning, Z., Huang, S., Wu, Y., Chen, T., Su, S. and Lin, Y., 2022. The in vitro and in vivo antibacterial activities of uniflorous honey from a medicinal plant, *Scrophularia ningpoensis* Hemsl., and characterization of its chemical profile with UPLC-MS/MS. *Journal of*

Ethnopharmacology, 296, 115499.

- Masfufatun, Setiawan, B., Purbowati, R., Tjandra, L., Indahsari, N. K., Ratnasari, D. T., Narottama, dan H., Arimbi, M. R., 2024. Anti-biofilm properties of clover honey againts *Candida albicans*. *Healthcare in Low-resource Settings*. 1-17.
- Masfufatun, Sudibya, A. dan Indahsari, N. 2014. Potensi Ekstrak Protein *Candida albicans* sebagai Bioreseptor pada Imunosensor untuk Diagnosa Kandidiasis. *Ilmiah Kedokteran*. 3, 2, 26–39.
- Majtan, J., Sojka, M., Palenikova, H., Bucekova, M., dan Majtan, V. 2020. Vitamin C Enhaces the Antibacterial Activity of Honey against Planktonic and Biofilm-Embedded Bacteria. *Molecules*. 25, 1-13.
- Margaoan, R., Topal, E., Balkanska, R., Yucel, B., Oravecsz, T., Kornea-Cipcigan, M., dan Vodnar, D. 2021. Monofloral Honeys as a Potential Source of Natural Antioxidants, Minerals and Medicine. *Antioxidants*. 7, 10, 1-48.
- Mbatu, R, Kenanda, I, Suharta, I, dan Rita, W. 2018. Aktivitas Minyak Atsiri Daun Cengkeh Sebagai Antijamur Terhadap *Candida albicans*. *Jurnal Media Sains*. 2, 1, 61–65.
- Naitullah, N. Jamin, F. Frengki, dan Dewi, M. 2014. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Pacar Air (*Impatiens balsamina* Linn) Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* Secara In Vitro. *Jurnal Medika Veterinaria*. 8, 2, 125–27.
- Pierce CG, Vila T, Romo JA, Montelongo-Jauregui D, Wall G, Ramasubramanian A, et al. The *Candida albicans* Biofilm Matrix: Composition, Structure and Function. *Journal of Fungi* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Nov 11];3(1). Available from: /pmc/articles/PMC5431293/
- Purbowati, R. 2016. Hubungan Biofilm dengan Infeksi : Implikasi pada Kesehatan Masyarakat dan Strategi Mengontrolnya. *Ilmiah Kedokteran*. 5, 1, 1-11
- Rabin, N. Zheng, Y. Temeng, C. Du, Y. Bonsu, E. dan Sintim H. 2015. Biofilm Formation Mechanisms and Targets for Developing Antibiofilm Agents. *Future Medicinal Chemistry*. 7, 4, 493–512. doi: 10.4155/fmc.15.6.
- Safinah, Merry.,2011, *Desain dan Bioassay Inhibitor Protein Bgl2 Penyusun Biofilm Pada Candida albicans*, Thesis, Universitas Airlangga Surabaya.
- Sharma, G. Sharma, S. Sharma, P. Chandola, D. Dan, S. Gupta, S. et al. 2016. *Escherichia coli* Biofilm: Development and Therapeutic Strategies. *Journal of Applied Microbiology*. 121(2):309-319.
- Suhartatik, N. Karyantina, M. dan Lestari, E. 2023. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of four types of honey against several bacteria. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 1-7.
- Tsui, C, Kong, E. dan Jabra-Rizk M. 2016. Pathogenesis of *Candida albicans* Biofilm.

Pathogens and Disease. 74(4):18. doi: 10.1093/femspd/ftw018.

Whaley, S. Berkow, E. Rybak, J. Nishimoto, A. Barker, K. dan Rogers, P. 2017. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging *Non- Candida albicans* Species. *Frontiers in Microbiology*. 7(JAN):1–12. doi: 10.3389/fmicb.2016.02173.

Zhu, X. Wang, A. Zheng, Y. Li, D. Wei, Y. Gan, M. 2023. Anti-Biofilm Activity of Cocultimycin A. against *Candida albicans*