

UJI AKTIVITAS ANTI JAMUR NANOPARTIKEL KITOSAN TERHADAP JAMUR CANDIDA ALBICANS SECARA IN VITRO

Giftania Wardani Sudjarwo¹, Maghvira Septa Rosalia², Mahmiah³

^{1,2,3}Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Hangtuah Surabaya
Korespondensi, giftania.wardani@hangtuah.ac.id

Abstrak : Negara beriklim tropis seperti Indonesia cenderung beresiko terhadap terjadinya penyakit kulit yang disebabkan oleh jamur misalnya kandidiasis yang disebabkan oleh jamur *Candida albicans*. Tingginya angka kejadian kandidiasis menyebabkan meningkatnya resistensi terhadap suatu antijamur yang disebabkan seperti penggunaan antijamur yang tidak sesuai indikasi dan tidak sampai tuntas. Meningkatnya kejadian resistensi terhadap antijamur ini perlu dilakukan pencarian alternatif antijamur dari bahan alami, yang memiliki efek samping relatif kecil dan lebih aman, seperti kitosan yang diolah dari limbah cangkang kulit udang. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antijamur nanopartikel kitosan terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans*. Kitosan memiliki kelarutan yang buruk dalam air sehingga perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dengan melakukan pengecilan ukuran menjadi nanopartikel. Kitosan memiliki banyak manfaat dan lebih sering dimanfaatkan daripada kitin, salah satunya sebagai antijamur dikarenakan kitosan memiliki enzim kitinase yang dapat menekan pertumbuhan jamur. Untuk mengetahui aktivitas antijamur nanopartikel kitosan terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans* dilakukan penelitian eksperimental dengan masa inkubasi jamur 24 jam dengan suhu 37 °C dan pengujian dilakukan dengan metode *well diffusion* dengan konsentrasi 1000 ppm, 2000 ppm, 25000 ppm, dan 40000 ppm serta menggunakan kontrol positif nystatin dan kontrol negatif asam asetat 1%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nanopartikel kitosan dapat menghasilkan zona hambat sebesar 0,06 cm, 0,25cm, 0,25 cm, dan 0,92 cm. Dari data tersebut dilakukan uji analisis statistik dengan *One way anova* yang memperoleh signifikansi <0,05 yang menunjukkan bahwa terdapat pengaruh perlakuan konsentrasi nanopartikel kitosan terhadap pertumbuhan jamur dan dapat disimpulkan bahwa nanopartikel kitosan dapat menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans*.

Kata Kunci : Kandidiasis, Nanopartikel kitosan, *Candida albicans*, Antijamur.

PENDAHULUAN

Jamur adalah salah satu penyebab dari timbulnya penyakit kulit yang terjadi di negara-negara dengan iklim tropis, seperti Indonesia. Penyebabnya ialah iklim tropis ialah iklim yang mendukung pertumbuhan jamur karena memiliki tingkat kelembaban tinggi (Kurniawan, 2009 dalam Asri dkk, 2017). Meningkatnya prevalensi kejadian kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS masih tinggi, hal ini karena pasien mengalami penurunan imunitas tubuh (Khan, P dkk, 2012). *Candida albicans* juga dapat menginduksi terjadinya kanker karena dapat menghasilkan senyawa karsinogenik sehingga, semakin membahayakan kondisi pasien dengan penyakit *immunocompromised* utamanya pada pasien kanker (Chung dkk, 2017). Penelitian yang telah dilakukan Morace Giulia, dkk (2014) menunjukkan bahwa kemampuan *Candida albicans* yang mengalami peningkatan resistensi tingkat tinggi terhadap antijamur golongan azole seperti : fluconazole, itraconazole, posaconazole, dan voriconazole. Frekuensi terjadinya resistensi sehingga dapat menimbulkan kegagalan selama masa pengobatan. Terapi antijamur seperti golongan azole, terjadi resistensi yang dengan adanya mutasi gen dan sering terjadi secara bersamaan atau yang sering kali berperan dengan resistensi lainnya. Resistensi terhadap anti jamur ini, menimbulkan beberapa masalah misalnya seperti yang sering terjadi pada penyakit kulit yang disebabkan oleh jamur (Spampanito, Claudia dan Dario Leonardi, 2013). Mencari alternatif pengobatan selain

dengan antijamur dapat pula diperoleh dari bahan lain yang lebih aman, seperti : bahan alam. Pemilihan terapi dari bahan alam disamping lebih aman, dan memiliki efek samping yang relatif kecil juga lebih mudah diperoleh, misalnya : kitosan yang diperoleh dari limbah kulit udang dan melalui proses deasetilasi (Kong, M 2010). Kitosan telah banyak dimanfaatkan sebagai bahan pengawet untuk berbagai macam produk olahan. Penelitian yang dilakukan oleh Rogis dkk (2007) mengenai efek fungisida dari kitosan terjadi karena adanya aktifitas enzim kitinase yaitu enzim β -1,3 glukonase yang dihasilkan oleh kapang serta adanya senyawa-senyawa kimia yang terurai dari kitosan seperti polimer D-glukosamin yang bersifat toksin bagi kapang tersebut. Enzim β -1,3 glukonase mengakibatkan kitosan terurai menjadi senyawa D-glukosamin yang akan mengurai kitin pada dinding hifa dan sporangium kapang sehingga pertumbuhan koloni kapang terhambat. Kitosan memiliki kelarutan yang buruk sehingga bioavailabilitasnya juga buruk, perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan bioavailabilitas obat, maka salah satu solusinya yakni dengan menjadikan ke dalam bentuk nanopartikel. Nanopartikel lebih menguntungkan karena mampu menembus berbagai ruang yang tidak dapat ditembus oleh partikel yang berukuran lebih besar, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas. Hasil diharapkan mampu membawa obat dalam jumlah yang optimal sehingga lebih efisien dalam aplikasinya karena hanya memerlukan dosis yang lebih kecil (Martin, Ronny dkk, 2012). Aktivitas antijamur yang meningkat dengan penurunan ukuran dari nanopartikel kitosan dengan berat molekul rendah. Kemudian pengujian kitosan dilakukan kembali dengan media potato dextrose agar dengan metode sumuran (*well diffusion*) sebagai antijamur hasil menunjukkan adanya daya hambat dari kitosan terhadap kedua jamur tersebut (Kurniasih dkk, 2018) . Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai uji aktivitas nanopartikel kitosan, dengan menggunakan jamur *Candida albicans* yang diujikan dengan kontrol positif dari antijamur untuk Candidiasis yakni nystatin, dan kontrol negatif dengan asam asetat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan zona hambat pada nanopartikel kitosan terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans*.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan ialah metode well diffusion. Metode ini dapat digunakan untuk menentukan zona hambat nanopartikel kitosan terhadap jamur *Candida albicans*. Pada penelitian ini menggunakan kontrol positif dari antijamur untuk Candidiasis yakni nystatin, dan kontrol negatif dengan asam asetat. konsentrasi nanopartikel kitosan yang digunakan yakni 10000 ppm, 15000 ppm, 20000 ppm, 25000, dan 40000 ppm.

Alat dan Bahan Penelitian

Seperangkat alat gelas, pinset, mikropipet, mikrotab, batang pengaduk, kertas perkamen, vortex, *cotton swab*, incubator, jangka sorong, LAF, sarung tangan, masker, *nurse cap*, alat *centrifuge*, nanopartikel kitosan, aquadest, PDA, nystatin, *Candida albicans*.

Analisis Data

Uji Anava

Uji ANAVA dilakukan untuk mengetahui beda rerata antar kelompok yang terdapat aktivitas antijamur pada nanopartikel kitosan yang berasal dari limbah kulit udang (*Litopenaeus vanamei*). Data diameter zona hambat diperoleh dari uji aktivitas menggunakan lima konsentrasi yang berbeda, diolah dengan menggunakan bantuan program komputer SPSS, untuk menguji perbedaan yang bermakna dari konsentrasi tersebut. Selanjutnya untuk melihat adanya perbedaan perlakuan antar perlakuan dilakukan uji Duncan.

Klasifikasi Daya Hambat Terhadap Pertumbuhan Jamur

Hasil penelitian yang berupa diameter hambatan dilakukan pengukuran untuk menentukan kekuatan daya hambat pada nano-partikel kitosan dari limbah kulit udang (*Litopenaeus vanamei*) pada pertumbuhan jamur *Candida albicans*.

Tabel 1. Klasifikasi Respon Hambatan Pertumbuhan Jamur (Alfiyah, 2015)

Diameter Zona Bening (Cm)	Respon Hambatan Pertumbuhan
>2	Sangat kuat
1,6 – 2	Kuat
1 – 1,5	Sedang
<1	Lemah

Prosedur Kerja

Pembuatan Media Jamur

Media yang digunakan dalam penelitian uji aktivitas antijamur ini adalah media PDA (*Potato Dextrose Agar*). Pembuatan media dilakukan dengan mencampurkan 4g kentang, 1,5g agar, 2g dekstrosa yang dilarutkan dalam 1L aquadest. Setelah itu dilakukan sterilisasi pemanasan basah menggunakan autoklaf dengan suhu 121°C selama 15 menit.

Pembiakan Jamur *C. albicans*

Diambil satu mata ose biakan jamur *Candida albicans* yang berumur 24 jam, kemudian digoreskan ke dalam tabung reaksi yang berisi media PDA dengan posisi miring.

Pembuatan Suspensi *C. albicans*

Satu ose kultur jamur dari agar miring PDA dipindahkan kedalam media cair sebanyak 10ml yang sudah di sterilisasi. Tabung biakan kemudian diinkubasi selama 24jam pada suhu 37°C (Alfiyah, R. R. dkk., 2015).

Uji Aktivitas Antijamur Dengan Metode Difusi Sumuran (Well diffusion Method)

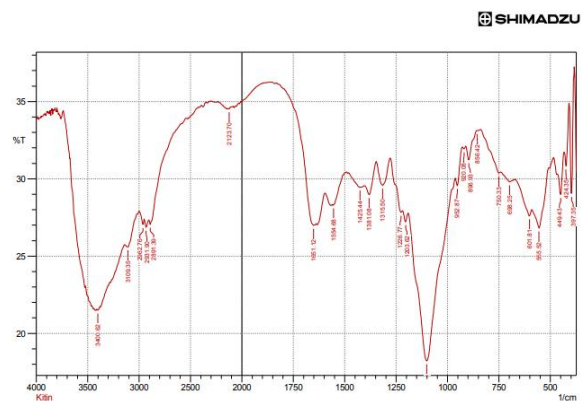
Perlakuan untuk uji aktivitas antijamur dengan menggunakan metode lubang sumuran dengan diameter lubang 6 mm (Balouiri, 2016). Setelah dilakukan pengukuran kekeruhan yang sesuai dengan standar, kemudian *Candida albicans* diinokulasikan ke media PDA dengan cara mencelupkan kapas lidi steril ke dalam inokulum. Kemudian ditiriskan dengan cara ujung kapas lidi ditekan dan diputar pada dinding dalam tabung untuk membuang kelebihan cairan. Inokulum dioles keseluruhan permukaan media sebanyak 3 kali dengan memutar cawan dengan sudut 60° untuk setiap pengolesan. Kemudian oleskan kapas lidi steril ke sekeliling pinggiran permukaan agar. Biarkan inokulum mengering selama beberapa menit pada suhu ruang dengan cawan tertutup. Media PDA yang telah diinokulasikan suspensi *Candida albicans* dibiarkan selama 5-15 menit supaya suspensi jamur meresap ke dalam media. Selanjutnya dibuat lubang pada media PDA dengan diameter 6 mm menggunakan cork borer yang telah disterilkan. Pada lubang ditetaskan masing- masing sebanyak 20µl dengan konsentrasi 10000 ppm, 15000 ppm, 20000 ppm, 25000, dan 40000 ppm. Nystatin sebagai kontrol positif dan asam asetat 1% sebagai kontrol negatif. Kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 1x24 jam dan diukur zona bening yang terbentuk (WHO, 2009).

Manajemen Data

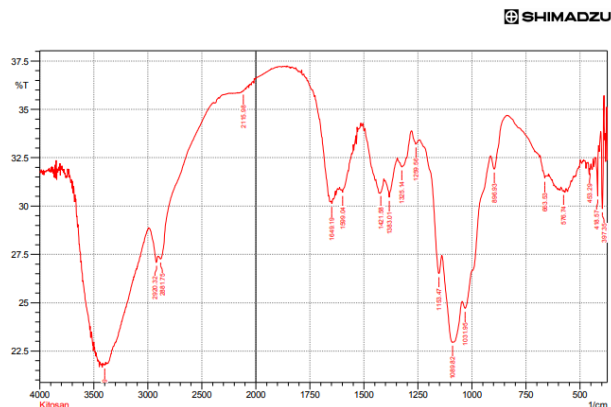
Data hasil rata-rata diameter zona hambat dianalisis menggunakan Shapiro Wilk untuk uji normalitas dan homogenitas. Data dikatakan normal apabila mempunyai nilai sig >0,05. Setelah itu dilakukan uji homogenitas dan data dikatakan homogen apabila mempunyai nilai sig >0,05. Apabila data normal dan homogen maka dilakukan dengan uji *one-way ANOVA*, sedangkan apabila data dikatakan tidak normal dan tidak homogen maka dilakukan uji dengan kruskal wallis

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis FTIR ini bertujuan untuk mengetahui gugus fungsi yang khas dari kitosan yakni dengan adanya rantai amina. Hasil analisis FTIR kitosan yang diperoleh ialah berupa derajat deasetilasi yang dapat mengetahui kemurnian dari kitosan yang diperoleh. Hasil analisis FTIR pada kitin yakni untuk mengetahui banyak atau sedikitnya gugus asetil yang hilang selama proses deasetilasi. Dari rumus tersebut, derajat deasetilasi yang diperoleh untuk kitin yakni 79,6% dan derajat deasetilasi yang diperoleh kitosan yakni sebesar 84,9%. Besar kecilnya derajat deasetilasi akan mempengaruhi kualitas daripada kitosan maupun kitin, yang mana akan menunjukkan keberhasilan terhadap proses deasetilasi pada kitosan dan kitin. Menurut literatur, panjang gelombang yang diperoleh dari spektra hasil FTIR memasuki rentang yang sudah sesuai dengan gugus fungsinya. Untuk mengetahui kitin telah sempurna menjadi kitosan dapat diamati dengan adanya gugus fungsi amina (-NH) dan ditemukannya gugus amida (NHCOCH₃).



Gambar 1. Spektra FTIR Kitin

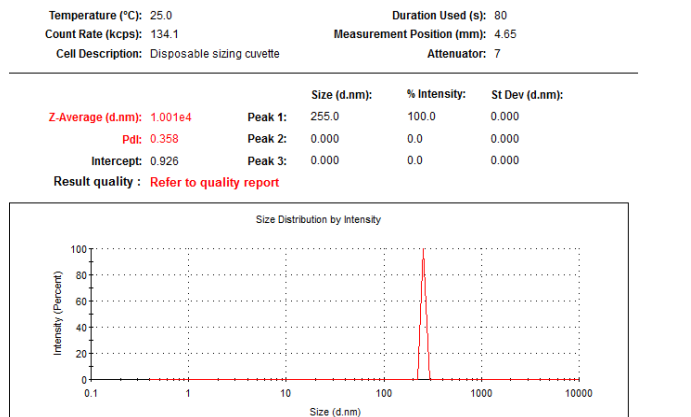


Gambar 2. Spektra FTIR Kitosan

Ukuran nanopartikel yakni berkisar 100-1000 nm. Untuk karakterisasi nanopartikel kitosan, ukuran dan distribusinya akan dianalisis menggunakan *Particle Size Analyzer (PSA)* dengan prinsip *Photon Correlation Spectroscopy* dan *Electrophoretic Light* (Coulter, 2008). Dari hasil yang diperoleh sampel nanopartikel kitosan telah memasuki rentang untuk ukuran nanopartikel. Ukuran nanopartikel diharapkan dapat meningkatkan kelarutan kitosan dalam air dan memperbaiki bioavailabilitasnya. Ukuran partikel yang kami peroleh sudah sesuai dan memasuki rentang untuk ukuran nanopartikel yakni 100 – 1000 nm. Hasil ukuran partikel yang kami peroleh yakni 255 nm.

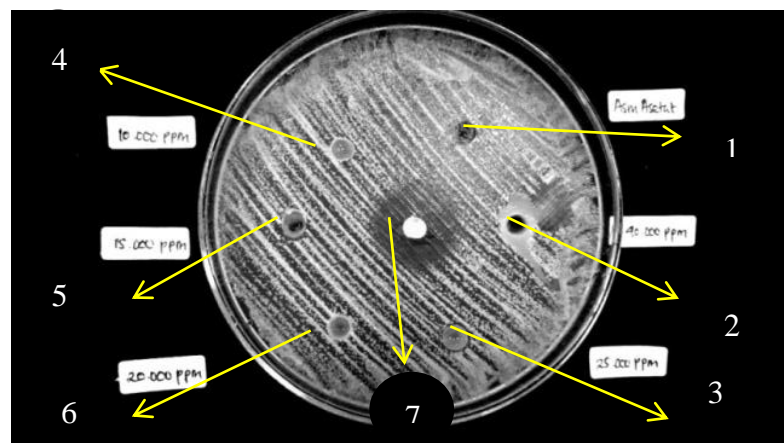
Seminar Nasional Kelautan XIV

" Implementasi Hasil Riset Sumber Daya Laut dan Pesisir Dalam Peningkatan Daya Saing Indonesia"
Fakultas Teknik dan Ilmu Kelautan Universitas Hang Tuah, Surabaya 11 Juli 2019



Gambar 3. Hasil PSA Nanopartikel Kitosan

Pada penelitian ini, menggunakan jamur *Candida albicans* dengan metode *Well diffusion* atau sumuran. Pelarut yang digunakan yakni menggunakan pelarut asam asetat 1% dan kontrol positif yang digunakan nystatin. Adanya aktivitas enzim kitinase yang akan menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans* akan mempengaruhi zona hambat atau zona bening yang diperoleh. Semakin besar daya hambat kitosan maka zona hambat atau zona bening yang diperoleh juga akan semakin besar. Selain itu, konsentrasi juga mempengaruhi aktivitas antijamur nanopartikel kitosan dalam menghambat jamur *Candida albicans*. Pada penelitian ini menggunakan kontrol positif nystatin dan kontrol negatif dengan pelarut yakni asam asetat. Kitosan lebih larut dalam asam sehingga dipilih pelarut asam asetat sehingga kelarutan kitosan lebih baik dan aktivitas antijamur yang dihasilkan lebih optimal. Selain itu, dikarenakan asam asetat tidak berpengaruh dalam menghambat jamur *Candida albicans*. Jamur *Candida albicans* dapat tumbuh di rentang pH yang luas. Sedangkan nystatin ialah antijamur yang biasa digunakan pada masyarakat untuk efektif untuk mengatasi kandidiasis. Nystatin akan mengikat ergosterol pada membran sel, sehingga lisis dan pertumbuhan jamur terhambat. Kitosan memiliki aktivitas antijamur dengan adanya enzim kitinase yang akan membantu dalam menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans*



Gambar 4. Hasil Analisis Antijamur Nanopartikel Kitosan

Keterangan Gambar 4 :

- | | |
|---------------------------|---------------------------|
| 4. Asam asetat 1% | 4. Nanokitosan 20.000 ppm |
| 5. Nanokitosan 40.000 ppm | 5. Nanokitosan 15.000 ppm |
| 6. Nanokitosan 25.000 ppm | 6. Nanokitosan 10.000 ppm |
| | 7. Nystatin |

Tabel 2. Diamteter Hasil Uji Antijamur Nanopartikel Kitosan

Konsentrasi Sampel	Ulangan	Diameter sumuran (cm)	Diameter zona hambat (cm)	Selisih (cm)
Kontrol positif	1	0,48	1,93	1,45
	2	0,48	1,91	1,43
	3	0,48	1,7	1,22
asam asetat 1%	1	0,48	0	0,00
	2	0,48	0	0,00
	3	0,48	0	0,00
10000 ppm	1	0,48	0,58	0,10
	2	0,48	0,55	0,07
	3	0,48	0,48	0,00
15000 ppm	1	0,48	0,53	0,05
	2	0,48	0,48	0,00
	3	0,48	0,48	0,00
20000 ppm	1	0,48	0,77	0,29
	2	0,48	0,73	0,25
	3	0,48	0,72	0,24
25000 ppm	1	0,48	0,8	0,32
	2	0,48	0,79	0,31
	3	0,48	0,62	0,14
40000 ppm	1	0,48	1,49	1,01
	2	0,48	1,45	0,97
	3	0,48	1,25	0,77

Dari Gambar 4 menunjukkan bahwa adanya aktivitas antijamur nanopartikel kitosan dalam menghambat jamur *Candida albicans* hal ini ditunjukkan dengan adanya zona hambat yang terbentuk di sekitar lubang sumuran, yang mana juga menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi nanopartikel kitosan yang digunakan maka aktivitas antijamur nanopartikel kitosan yang diperoleh juga akan semakin baik. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa konsentrasi antijamur nanopartikel kitosan yang paling baik terdapat pada konsentrasi tertinggi yakni 40000 ppm. Pada uji One way Anova, telah diperoleh signifikansi $<0,05$ (Gambar 5.3.4.) yang menunjukkan bahwa terdapat pengaruh perlakuan konsentrasi nanopartikel kitosan terhadap pertumbuhan jamur *candida albicans* sehingga dapat diartikan bahwa terdapat aktivitas antijamur nanopartikel kitosan terhadap pertumbuhan jamur *candida albicans*. Dari grafik juga dapat diketahui bahwa aktivitas antijamur nanopartikel kitosan paling baik pada konsentrasi 40000 ppm, dan paling lemah di 10000 ppm sehingga dapat diketahui bahwa konsentrasi juga berpengaruh dalam aktivitas antijamur nanopartikel kitosan dalam menghambat pertumbuhan jamur *candida albicans*. Nystatin akan bekerja pada jalur biosintesis sterol, sehingga senyawa ergosterol akan terikat dan pertumbuhan jamur terhambat. Sedangkan kitosan akan menghambat jamur dengan bantuan enzim kitinase pada membran sel jamur yang akan terurai dengan bantuan senyawa d-glukosamin yang toksik pada jamur sehingga pertumbuhan jamur dihambat. Aktivitas antijamur kitosan dalam menghambat jamur masuk dalam kategori yang sedang dan lemah karena zona bening atau zona hambat yang terbentuk berada di kisaran 1,5-1 cm pada konsentrasi 40000 ppm, dan konsentrasi lainnya >1 cm. Sehingga, berdasarkan literatur yang digunakan pada Tabel 1, dapat diartikan bahwa nanopartikel kitosan memiliki aktivitas yang sedang sebagai antijamur.

Seminar Nasional Kelautan XIV

" Implementasi Hasil Riset Sumber Daya Laut dan Pesisir Dalam Peningkatan Daya Saing Indonesia"
Fakultas Teknik dan Ilmu Kelautan Universitas Hang Tuah, Surabaya 11 Juli 2019

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa adanya zona hambat di sekitar sumuran menunjukkan adanya aktivitas antijamur nanopartikel kitosan dalam menghambat jamur *Candida albicans* maksimal pada konsentrasi 40000 ppm, dari data zona hambat tersebut diperoleh hasil analisis statistik dengan nilai signifikansi $>0,05$ yang artinya bahwa terdapat zona hambat yang menunjukkan adanya aktivitas antijamur nanopartikel kitosan dengan berbagai konsentrasi dalam menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans*.

DAFTAR REFERENSI

- Abdasaah, Marline. 2017. Nanopartikel dengan Gelasi Ionik. Universitas Padjajaran.
- Alfiyah, Raniyanti Rieska dkk. 2015. Efektivitas Ekstrak Metanol Daun Sembung Rambat (*Mikania micrantha Kunth*) Terhadap Pertumbuhan Jamur *Candida albicans* Jurnal Protobiont (4). Program Studi Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Tanjungpura, Jl. Prof. Dr. H. Hadari Nawawi, Pontianak.
- Balouiri, Mounyr dkk. 2016. *Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review*. Available Online at : e: www.elsevier.com/locate/jpa www.sciencedirect.com. Laboratory of Microbial Biotechnology, Faculty of Sciences and Techniques, University Sidi Mohamed Ben Abdellah, B.P. 2202 Imouzzer Road, Fez, Morocco.
- Coulter, Beckman. 2008. Delsa™Nano – The Solution to Your Nanoparticle Size and Zeta Potential Analysis Needs. Available Online at : https://www.aphys.kth.se/polopoly_fs/1.190116.1397150310!/Menu/general/column-content/attachment/catalogo_DelsaNano.pdf
- Claudia Spampinato, dan Darío Leonardi. 2013. *Candida Infections, Causes, Targets, and Resistance Mechanisms: Traditional and Alternative Antifungal Agents*. BioMed Research International, vol. 2013, pp. 1–13, 2013. Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmaceuticas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Suipacha 531, 2000 Rosario, Argentina.
- Gomes, Laidson P dkk. 2016. *Chitosan Nanoparticles: Production, Physicochemical Characteristics and Nutraceutical Applications*. Available Online at : <http://rvq.sbj.org.br>. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Av. Athos da Silveira 149, Cidade Universitária, CEP 21949-909, Rio de Janeiro-RJ, Brazil.
- Hernández-Lauzardo, A. N dkk. 2010. *Current status of action mode and effect of chitosan against phytopathogens fungi*. Available online at <https://www.academicjournals.org/AJMR> Academic Journals Centro de Desarrollo de Productos Bio-ticos del IPN, Km 8.5 carr, Yautepec-Jojutla, colonia San Isidro, apartado postal 24, 62731 Yautepec, Morelos, Mexico.
- Kabir, M. Anaul dkk. 2012. *Candida albicans: A Model Organism for Studying Fungal Pathogens*, International Scholarly Research Network ISRN Microbiology, doi:10.5402/2012/538694. Molecular Genetics Laboratory, School of Biotechnology, National Institute of Technology Calicut, Calicut 673601, Kerala, India.
- Kaimudin, Marni dan Maria F. Leonopun. 2016. Karakterisasi Kitosan Dari Limbah Udang Dengan Proses Bleaching Dan Deasetilasi Yang Berbeda. Balai Riset Dan Standardisasi Industri Ambon.

Seminar Nasional Kelautan XIV

" Implementasi Hasil Riset Sumber Daya Laut dan Pesisir Dalam Peningkatan Daya Saing Indonesia"
Fakultas Teknik dan Ilmu Kelautan Universitas Hang Tuah, Surabaya 11 Juli 2019

- Kurniasih, M dkk. 2018. *Toxicity tests, antioxidant activity, and antimicrobial activity of chitosan*. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering 349 (2018) 012037 doi:10.1088/1757-899X/349/1/012037. Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Jenderal Soedirman University.
- Kong, Ming dkk. 2010. *Antimicrobial Properties Of Chitosan And Mode Of Action: A State Of The Art Review*, International Journal of Food Microbiology available online at : journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijfoodmicro. College of Marine Life Science, Ocean University of China, Qingdao, 266003, Shandong, PR China.
- and Technology of Para'iba (IFPB), 58780-000 Itaporanga, PB, Brazil.
- Martien, Ronny Dkk. 2012. *Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat*. Universitas Gadjah Mada.
- Morace, Giulia dkk. 2014. *Antifungal drug resistance in Candida species*, Journal of Global Antimicrobial Resistance available online at :www.elsevier.com/locate/jgar. Department of Health Sciences, Universita` degli Studi di Milano, Blocco C, via A.di Rudini`8, 20142 Milan, Italy.
- Widyasanti, Asri Dkk. 2016. Aktivitas Antijamur Ekstrak Teh Putih (Camelia Sinensis) Terhadap Jamur *Candida albicans* (Antifungal Activity Of White Tea Extract To *Candida albicans*), Jurnal Teknotan Vol. 10 No. 2, November 2016 P - ISSN :1978-1067; E - ISSN : 2528-6285.