



## Laporan Penelitian

### Efektivitas daya hambat gel kitosan kepiting hitam (*Scylla serrata*) terhadap pertumbuhan *Candida albicans* secara *in vitro* : studi eksperimental

Muhammad Naufal Pradiva<sup>1\*</sup>  
Hendry Rusdy<sup>2\*</sup>  
Harry Agusnar<sup>3</sup>

\*Korespondensi:  
[hendry.rusdy@usu.ac.id](mailto:hendry.rusdy@usu.ac.id)

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Sumatera Utara, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Bedah Mulut dan Maksilofasial, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Sumatera Utara, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara, Indonesia

Submisi: 01 Januari 2025

Revisi : 11 Februari 2025

Penerimaan: 20 Februari 2025

Publikasi Online: 27 Februari 2025

DOI: [10.24198/pjdrs.v9i2.61696](https://doi.org/10.24198/pjdrs.v9i2.61696)

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Kitosan merupakan biomaterial polimer yang diperoleh dengan deasetilasi kitin yang banyak dimanfaatkan untuk berbagai macam produk olahan. Kitosan dapat menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans* yaitu salah satu jamur yang berperan dalam proses terjadinya karies gigi. Tujuan Penelitian ini adalah untuk menganalisis efektivitas gel kitosan kepiting hitam (*Scylla serrata*) dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium dengan desain kelompok kontrol *post-test only*. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sediaan *Candida albicans* ATCC 10231. Penelitian dilakukan menggunakan metode *disc diffusion method* untuk menguji daya hambat gel kitosan kepiting hitam 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5% terhadap *Candida albicans*. Teknik analisis data yang digunakan yaitu *One-way ANOVA*. **Hasil:** Daya hambat gel kitosan *Scylla serrata* dengan konsentrasi 0,5% tidak memiliki daya hambat terhadap *Candida albicans*. Namun berbeda dengan gel kitosan *Scylla serrata* dengan konsentrasi 1%, 1,5 %, 2 %, 2,5 % memiliki daya hambat terhadap *Candida albicans*. Daya hambat kelompok kontrol positif (*ketoconazole*) lebih efektif dalam menghambat *Candida albicans* dibandingkan dengan gel kitosan pada konsentrasi 1%, 1,5%, 2%, dan 2,5%. **Simpulan:** Gel kitosan yang berasal dari *Scylla serrata* memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Temuan ini mengindikasikan potensi gel kitosan sebagai agen antijamur yang efektif, yang dapat digunakan dalam pengembangan terapi untuk mengatasi infeksi jamur.

**KATA KUNCI:** Antijamur, *Candida albicans*, kitosan kepiting hitam (*scylla serrata*), kitin, karies

### Effectiveness of black crab (*Scylla serrata*) chitosan gel in inhibiting the growth of *Candida albicans in vitro*: experimental study

#### ABSTRACT

**Introduction:** Chitosan is a polymer biomaterial obtained by deacetylation of chitin which is widely used for various processed products. Chitosan can inhibit the growth of *Candida albicans*, which is one of the fungi that play a role in the process of dental caries. The purpose of this study was to analyze the effectiveness of black crab (*Scylla serrata*) chitosan gel in inhibiting the growth of *Candida albicans*. **Methods:** This study used a laboratory experimental method with a posttest only control group design. The sample used in this study was *Candida albicans* ATCC 10231 preparation. The study was conducted using a *disc diffusion method* to test the inhibition of black crab chitosan gel 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5% against *Candida albicans*. The data analysis technique used was *One-way ANOVA*. **Results:** The inhibition of *Scylla serrata* chitosan gel with a concentration of 0.5% has no inhibition against *Candida albicans*. However, it is different with *Scylla serrata* chitosan gel with a concentration of 1%, 1.5%, 2%, 2.5% has inhibition against *Candida albicans*. The inhibition of the positive control group (*ketoconazole*) was more effective in inhibiting *Candida albicans* than the chitosan gel at concentrations of 1%, 1.5%, 2%, and 2.5%. **Conclusion:** Chitosan gel derived from *Scylla serrata* has the ability to inhibit the growth of *Candida albicans*. This finding indicates the potential of chitosan gel as an effective antifungal agent, which can be used in the development of therapies to treat fungal infections.

**KEY WORDS:** Antifungal, *Candida albicans*, black crab chitosan (*scylla serrata*), chitin, caries

## PENDAHULUAN

Rongga mulut berperan sebagai pintu gerbang bagi berbagai jenis mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh, sehingga menyebabkan peningkatan permasalahan kesehatan gigi dan mulut pada masyarakat setiap tahunnya.<sup>1</sup> Menurut Riskesdas 2018, salah satu permasalahan gigi yang paling umum di Indonesia adalah kasus karies yang mencapai prevalensi 45,3% dari total kasus.<sup>2</sup> Karies adalah kerusakan jaringan pada lapisan keras gigi akibat bakteri yang terdapat dalam plak. Proses inilah yang selanjutnya menjadi penyebab demineralisasi gigi.<sup>3</sup> Wasfi *et al.*,<sup>4</sup> menjelaskan bahwa bakteri *Streptococcus mutans* dan *Lactobacillus* berkontribusi secara signifikan terhadap perkembangan kerusakan gigi, terutama melalui produksi asam yang dihasilkan dari fermentasi gula, yang dapat merusak enamel gigi.

Selain itu, jamur *Candida albicans* juga ditemukan menjadi penyebab karies seperti yang ditemukan pada penelitian Eidt *et al* bahwa individu yang memiliki *Candida* memiliki prevalensi karies gigi yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak terdapat mikroorganisme ini di rongga mulut.<sup>5</sup> Hal dapat disebabkan oleh kemampuan *Candida albicans* dan *Streptococcus mutans* dalam membentuk *biofilm* yang lebih resisten terhadap pembersihan mekanis dan lingkungan asam di rongga mulut. Interaksi antara kedua mikroorganisme ini mempercepat proses demineralisasi enamel gigi, sehingga meningkatkan risiko terbentuknya karies. Menurut Nobile dan Johnson, pertumbuhan *Candida albicans* yang berlebihan dapat menyebabkan berbagai macam infeksi, mulai dari mukosa superfisial hingga kandidiasis yang menyebar secara hematogen.<sup>6</sup> Hal yang sama juga disampaikan Vila *et al.*,<sup>7</sup> bahwa *Candida albicans* menjadi agen penyebab utama terjadinya *Oral candidiasis* yaitu mencapai 95 persen kasus.<sup>7</sup>

*Candida albicans* berkontribusi dalam proses adhesi bakteri *Streptococcus mutans* pada permukaan gigi, yang pada gilirannya memfasilitasi perkembangan karies gigi. Peran ini sangat penting karena adhesi yang kuat antara bakteri dan gigi dapat meningkatkan kemungkinan pembentukan plak, yang merupakan faktor utama dalam terjadinya kerusakan gigi.<sup>2</sup> Mikroba hidup berdampingan dengan berbagai mikroba lain yang juga merupakan bagian dari flora mulut, dalam suatu kondisi yang seimbang.

Keberadaan keseimbangan ini sangat penting untuk menjaga kesehatan mulut, karena dapat mencegah pertumbuhan mikroba patogen yang dapat menyebabkan infeksi atau gangguan kesehatan mulut lainnya.<sup>8</sup> Gangguan pada sistem imun atau perubahan dalam keseimbangan mikroba, organisme ini dapat berinteraksi dengan bakteri oral lainnya, yang berkontribusi pada pembentukan biofilm. Proses pembentukan biofilm ini sangat berbahaya karena dapat menyebabkan akumulasi bakteri patogen, yang pada akhirnya meningkatkan risiko terjadinya karies gigi. Menjaga keseimbangan mikroba dan kesehatan sistem imun dengan demikian sangat penting, untuk mencegah masalah gigi yang serius.<sup>5,9,10</sup>

Salah satu spesies yang paling umum adalah *Candida albicans*, yang merupakan jamur patogen oportunistik yang sering menginfeksi manusia. Infeksi yang ditimbulkan oleh *Candida albicans* dapat bersifat superfisial seperti kandidiasis oral dan kandidiasis vagina, hingga infeksi sistemik yang serius, terutama pada individu dengan sistem imun yang lemah.<sup>11</sup> Kandidiasis harus diwaspadai karena sering kali menjadi tanda awal kanker di rongga mulut atau penyakit sistemik, berfungsi sebagai lesi sekunder atau infeksi oportunistik. Jika tidak ditangani, kandidiasis mulut dapat berkembang menjadi bentuk yang lebih serius dan menyebar ke faring atau paru-paru, yang dapat berakibat fatal.<sup>12</sup> Kehadiran *Candida albicans* sebagai flora normal dapat berkontribusi pada perkembangan kanker mulut. Di antara spesies *Candida* lainnya, *Candida albicans* paling sering ditemukan pada kanker sel skuamosa mulut.<sup>13</sup> *Candida albicans* dapat dikultur dengan mudah dan memiliki kemampuan membentuk biofilm yang sangat sesuai untuk pengujian antijamur dan model uji laboratorium.<sup>14</sup>

Kepiting adalah hewan air invertebrata berkulit keras yang termasuk dalam kelompok *crustacea* dan kaya akan kitin. Cangkang kepiting mengandung sekitar 70% kitin dari total kandungan *crustacea* lainnya atau 20%-30% dari total beratnya. Kitin yang terdapat pada kepiting adalah yang tertinggi dibandingkan dengan *krustasea* lainnya, serangga, cacing, dan fungi. Kitin ini dapat diolah menjadi kitosan melalui proses *deasetilasi*, yang merupakan langkah penting dalam pemanfaatan limbah ini.

Kitosan dapat membentuk ikatan dengan komponen seluler, yang dapat mengganggu fungsi normal sel-sel mikroba tersebut. Hal ini menciptakan lapisan pelindung yang menghambat transportasi zat-zat penting ke dalam sel, sehingga merusak pertumbuhan dan reproduksi, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel.<sup>8</sup> Kitosan merupakan biomaterial polimer yang diperoleh melalui proses deasetilasi kitin. Penggunaan kitosan telah meluas sebagai bahan pengawet untuk berbagai jenis produk olahan, berkat sifat-sifatnya yang efektif dalam memperpanjang masa simpan olahan.<sup>15</sup>

Kitosan menunjukkan aktivitas antimikroba yang signifikan, mampu melawan bakteri Gram positif dan negatif, serta jamur. Sifat ini menjadikan kitosan sebagai bahan yang berpotensi untuk digunakan dalam berbagai aplikasi kesehatan.<sup>16,17</sup> Hal ini terlihat dari hasil penelitian Sudjarwo *et al.*,<sup>15</sup> tahun 2019 telah membuktikan bahwa kitosan dapat menghambat *Candida albicans*. Kitosan memiliki efek *fungisida* yang berasal dari aktivitas enzim *kitinase*, terutama enzim  $\beta$ -1,3 *glukanase* yang dihasilkan oleh jamur. Selain itu, senyawa kimia yang terurai dari kitosan, seperti polimer *D-glukosamin*, juga memiliki sifat racun yang dapat merugikan jamur. Enzim  $\beta$ -1,3 *glukanase* berfungsi dalam menguraikan kitosan menjadi *D-glukosamin*, yang kemudian berperan dalam memecah kitin yang terdapat pada dinding hifa dan sporangium jamur. Dengan demikian, proses ini secara efektif menghambat pertumbuhan koloni jamur, menjadikan kitosan sebagai agen pengendali jamur yang potensial dalam berbagai aplikasi pertanian dan kesehatan.<sup>15</sup>

Sularsih pada tahun 2013 melakukan penelitian yang mengungkapkan bahwa kitosan memiliki potensi yang sangat baik dalam mendukung pengembangan sediaan obat. Kitosan dapat digunakan dalam berbagai bentuk, seperti tablet, hidrogel, mikropartikel, dan nanopartikel, yang menunjukkan fleksibilitas dan efektivitasnya dalam aplikasi farmasi.<sup>18</sup> Sediaan yang paling banyak digunakan untuk pengobatan antijamur yaitu berbentuk gel dan gel dapat diserap dengan baik oleh membran mukosa, sehingga memungkinkan zat antijamur mencapai target dengan lebih efektif dibandingkan dengan beberapa formulasi lainnya.<sup>18</sup> Studi yang dilakukan Feng *et al.*,<sup>19</sup> pada tahun 2020 menemukan bahwa kitosan yang diambil dari kepiting air tawar *Aegla cholchol* memiliki efektivitas dalam menghambat pertumbuhan berbagai spesies jamur, termasuk *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, dan *Candida parapsilosis*.<sup>19</sup>

Temuan ini menegaskan potensi kitosan sebagai agen antijamur yang dapat digunakan dalam pengendalian infeksi yang disebabkan oleh jamur dari genus *Candida*. Studi oleh Gondim *et al.*,<sup>20</sup> juga menyatakan hal yang sama bahwa kitosan efektif dalam menghambat pembentukan biofilm *Candida albicans* pada resin.<sup>20</sup> Mekanisme kerja kitosan dalam menghambat biofilm ini diduga berkaitan dengan kemampuannya dalam merusak dinding sel jamur serta mengganggu adhesi mikroorganisme pada substrat. Oleh karena itu, kitosan berpotensi digunakan sebagai agen antimikroba dalam bidang kedokteran gigi untuk mencegah pertumbuhan biofilm patogenik. Selain itu, Yan *et al.*,<sup>21</sup> membahas sifat antimikroba dari kitosan dan turunannya, termasuk efektivitasnya terhadap *Candida albicans*. Hasilnya menunjukkan bahwa kitosan memiliki potensi yang signifikan dalam menghambat pertumbuhan jamur ini, menjadikannya kandidat yang menjanjikan untuk pengobatan infeksi jamur.<sup>21</sup>

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hakim tahun 2024 juga menunjukkan potensi kitosan dari berbagai sumber dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Nanopartikel kitosan memiliki aktivitas antimikroba yang kuat terhadap *Candida albicans*.<sup>22</sup> Hasil uji statistik dari penelitian Swastirani dan Marsudi dkk.,<sup>23</sup> tahun 2022 menunjukkan bahwa kitosan gelfoam dengan dosis 1,6% dan 15% mampu menggantikan efektivitas asam traneksamat. Dosis 15% memiliki signifikansi yang lebih baik dibandingkan dengan dosis 1,6%.

Berdasarkan paparan tersebut, penelitian yang spesifik mengenai efektivitas gel kitosan yang berasal dari kepiting hitam (*Scylla serrata*) dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans* masih sangat minim. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menganalisis efektivitas gel kitosan *Scylla serrata* dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans* serta untuk menentukan konsentrasi yang paling efektif dalam proses penghambatan tersebut.

## METODE

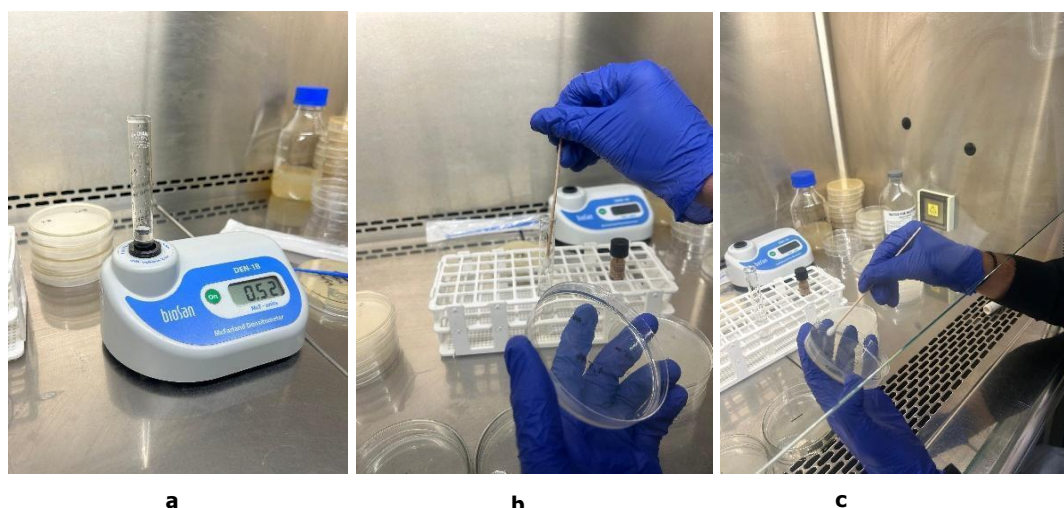
Penelitian ini menggunakan pendekatan *post-test only control group* yang memungkinkan perbandingan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Pengukuran atau observasi dilakukan setelah perlakuan diberikan, memungkinkan peneliti untuk mengevaluasi efek dari perlakuan yang diterapkan terhadap variabel yang diteliti. Penelitian dilaksanakan pada bulan Oktober-November 2024 di dua lokasi yakni pembuatan gel kitosan dan Uji viskositas gel kitosan dilakukan di Laboratorium Farmasi Fisik Fakultas Farmasi USU dan pembiakan jamur serta pengujian efektivitas gel kitosan dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran USU.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian meliputi masker, sarung tangan, neraca analitik, tabung reaksi, pipet tetes, *beaker glass*, alat tulis, *magnetic stirrer*, cawan petri, tempat tabung reaksi, ose loop, spuit, jangka sorong, pinset, kasa steril, kertas cakram, inkubator, dan spidol. Bahan-bahan yang digunakan terdiri dari bubuk kitosan *Scylla serrata*, CMC-Na, asam asetat 1%, NaOH 2%, akuades, *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), *Candida albicans* ATCC 10231, dan pH meter.

Penelitian ini menggunakan sediaan *Candida albicans* yang diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran, *Universitas Sumatera Utara (USU)*. Sampel penelitian yang digunakan adalah *Candida albicans* ATCC 10231. Media yang digunakan adalah *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA) yang dibuat dengan melarutkan 28 gr SDA dalam aquades dan disterilkan menggunakan autoklaf. Pemiakan jamur *Candida albicans* dilakukan dengan menginokulasi media SDA dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24-48 jam untuk mengukur zona hambat, yang menunjukkan aktivitas antijamur dari gel kitosan.

Bubuk kitosan cangkang *Scylla serrata* diperoleh dari Pusat Unggulan IPTEK Kitosan dan Material di Departemen FMIPA USU. Pembuatan gel kitosan dilakukan dengan melarutkan bubuk kitosan dalam asam asetat pada berbagai konsentrasi (0,5%, 1%, 1,5%, 2%, dan 2,5%) hingga terbentuk gel, lalu pH-nya disesuaikan dengan menambahkan NaOH untuk mencapai pH netral. Evaluasi viskositas gel dilakukan menggunakan *viskometer Brookfield* untuk mengetahui kekentalan gel, dengan standar viskositas yang baik berada dalam rentang 2.000-4.000 cPs.

Hasil inokulasi jamur *Candida albicans* pada media *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA) menunjukkan pertumbuhan koloni berwarna putih hingga krem dengan permukaan halus, tekstur menyerupai lilin, dan pinggiran rata. Pengamatan mikroskopis setelah pewarnaan Gram memperlihatkan sel berbentuk oval hingga bulat, berwarna ungu (Gram positif), dengan beberapa sel memperlihatkan tunas (*budding*) dan *pseudohifa*.



**Gambar 1. Proses pembiakan jamur pada media agar yang telah diinokulasi dengan *Candida albicans*. (a) Pengukuran kekeruhan suspensi *Candida albicans*, (b) Inokulasi ke media SDA, (c) Pemerataan *Candida albicans* pada media SDA**

Gambar 1 menunjukkan proses pembiakan jamur pada media agar untuk selanjutnya dapat diamati pertumbuhannya, uji efektivitas antijamur dilakukan dengan menggunakan



metode *disc diffusion method*, yaitu dengan cara menempatkan kertas cakram steril yang telah diresapi dengan gel kitosan yang telah dilarutkan terlebih dahulu sebanyak 0,1 ml (2 tetes) pada media yang sudah diinokulasi *Candida albicans*, kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24-48 jam untuk mengukur zona hambat, yang menunjukkan aktivitas antijamur dari gel kitosan.

Zona hambat merupakan area di sekitar cakram yang tidak menunjukkan adanya pertumbuhan jamur, ditandai dengan terbentuknya zona bening (*clear zone*) yang mengindikasikan aktivitas antijamur dari gel kitosan. Pengukuran zona hambat dilakukan dengan cara menghitung jarak zona hambat dari kertas cakram ke zona hambat terluar menggunakan jangka sorong dengan mengukur diameter vertikal dan horizontal dan diambil diameter terbesarnya. Pada penelitian ini, penentuan perhitungan diameter zona hambat gel kitosan keping hitam 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5% dan kontrol positif (*Ketokonazole*) dan kontrol negatif (*Carboxymethyl Cellulosa Natrium*) terhadap *Candida albicans*. Setiap kelompok dilakukan replikasi pengujian antijamur sebanyak 4 kali dengan perlakuan yang sama setiap kelompok berdasarkan konsentrasinya masing-masing.

Teknik analisis data yang digunakan dalam menganalisis diameter zona hambat gel kitosan *Scylla serrata* 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, kontrol positif (*ketokonazole*) dan kontrol negatif (*Carbomethyl cellulosa natrium*) terhadap *Candida albicans* yaitu *One-way ANOVA*. Sebelum melakukan analisis tersebut, pengolahan dan analisis uji normalitas untuk seluruh kelompok dilakukan terlebih dahulu menggunakan uji Shapiro-Wilk, serta uji homogenitas dengan Levene Test. Pengolahan data secara statistik dilakukan secara komputerisasi dengan memanfaatkan *software IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)*, yang memungkinkan analisis yang lebih akurat dan efisien.

## HASIL

Diameter Zona Hambat Gel Kitosan *Scylla serrata* 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, Kontrol Positif (*Ketokonazole*) dan Kontrol Negatif (*Carboxymethyl Cellulosa Natrium*) terhadap *Candida albicans*, hasil pengujian yang dilakukan menunjukkan bahwa gel kitosan yang berasal dari keping hitam mampu untuk menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans*. Temuan ini mengindikasikan bahwa gel kitosan dapat berfungsi sebagai agen antijamur yang efektif, memberikan potensi untuk digunakan dalam pengembangan produk yang dapat mengatasi infeksi jamur.

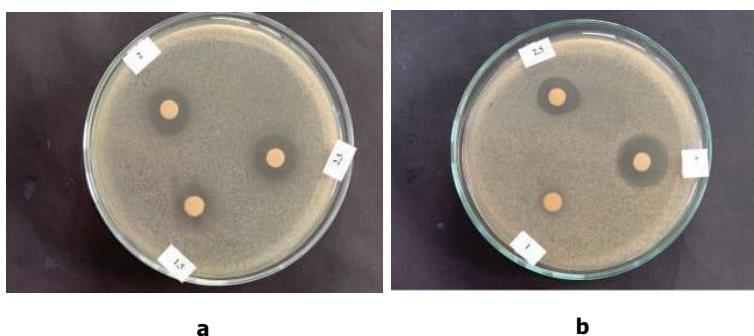
**Tabel 1. Diameter zona hambat gel kitosan *Scylla serrata* 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, kontrol positif (*ketokonazole*) dan kontrol negatif (*Carbomethyl cellulosa natrium*) terhadap *Candida albicans*.**

Kelompok	Diameter hambat				$\bar{x} \pm SD$
	Replikasi				
	1	2	3	4	
K 0,5%	0	0	0	0	0±0
K 1%	7,5	7,7	7,4	9,2	7,950±0,8426
K 1,5%	12,7	10,8	13,7	13,1	12,575±1,2527
K 2%	15,2	16	14,7	15,6	15,375±0,5560
K 2,5%	16,6	21	17,7	19,5	18,800±2,0083
K+	27,5	21,9	22,4	21,1	23,225±2,8999
K-	0	0	0	0	0±0

Tabel 1 menunjukkan bahwa gel kitosan dari *Scylla serrata* mampu menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans*, yang diukur melalui diameter zona hambat pada berbagai konsentrasi. Pada konsentrasi 0,5%, gel kitosan tidak menunjukkan efek hambatan dengan nilai rata-rata dan standar deviasi sebesar 0±0 mm. Namun, pada konsentrasi 1%, diameter zona hambat meningkat menjadi 7,950±0,8426 mm. Selanjutnya, pada konsentrasi 1,5%, nilai rata-rata zona hambat mencapai 12,575±1,2527 mm, dan pada konsentrasi 2%, nilai ini meningkat lagi menjadi 15,375±0,5560 mm. Pada konsentrasi 2,5%, diameter zona hambat tercatat sebesar 18,800±2,0083 mm.

Sebagai perbandingan, kontrol positif (*ketoconazole*) menunjukkan nilai sebesar 23,225±2,8999 mm, sementara kontrol negatif (*Carboxymethyl Cellulose Natrium*) tidak menunjukkan efek hambatan dengan nilai 0±0 mm. Data ini mengindikasikan bahwa semakin tinggi konsentrasi gel kitosan, semakin besar diameter zona hambat yang

dihasilkan, menegaskan efektivitas kitosan dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans*.



**Gambar 2.** Diameter zona hambat gel kitosan *Scylla serrata* terhadap *Candida albicans*. (a) Konsentrasi 1,5%, 2%, 2,5%, (b) Konsentrasi 1%, 2,5% dan kontrol (+)

Gambar 2 menunjukkan diameter zona hambat dari gel kitosan dengan konsentrasi 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, serta kontrol positif. Kemudian diinkubasi dalam inkubator pada suhu 37°C selama 24–48 jam hingga koloni *Candida albicans* tumbuh. Setelah masa inkubasi selesai, dilakukan pengukuran zona hambat di sekitar disk kertas.

Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Penelitian, Setelah didapatkan data hasil pengujian aktivitas gel kitosan keping hitam konsentrasi 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, kontrol positif (*Ketokonazol*), dan kontrol negatif (*Carboxymethyl Cellulosa Natrium*) dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans*, selanjutnya dilakukan uji normalitas, pada uji ini, data terdistribusi normal apabila semua kelompok memiliki  $p$  value > 0,05.

**Tabel 2.** Hasil uji normalitas gel kitosan *Scylla serrata* konsentrasi 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, kontrol positif (*ketokonazole*), dan kontrol negatif (*carboxymethyl cellulosa natrium*)

Perlakuan	Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	
Pertumbuhan	1%	0,758	4	0,045
	1,5%	0,901	4	0,437
	2%	0,994	4	0,975
	2,5%	0,950	4	0,714
	K +	0,796	4	0,096

Tabel 2 menunjukkan bahwa data efektivitas gel kitosan *Scylla serrata* dengan konsentrasi 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, dan 2,5%, serta kontrol positif (*ketokonazol*) dan kontrol negatif (*Carboxymethyl Cellulose Natrium*), data tidak terdistribusi normal dan homogen ( $p < 0,05$ ). Oleh karena itu, analisis data dilakukan menggunakan uji non-parametrik, yaitu Kruskal-Wallis untuk membandingkan efektivitas antijamur antar kelompok, serta uji Mann-Whitney sebagai uji lanjut untuk mengetahui perbedaan spesifik antar pasangan kelompok. Hasil Uji Statistik Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney Hasil pengujian Kruskal Wallis dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 3.** Hasil uji kruskal wallis daya hambat gel kitosan *Scylla serrata* 0.5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, kontrol positif (*ketokonazole*) dan kontrol negatif (*carboxymethyl cellulosa natrium*) dalam menghambat *Candida albicans*.

Perlakuan	n	Mean Rank	p value
0.5%	4	4,50	0,001
1%	4	10,50	
1.5%	4	14,50	
2%	4	18,50	
2.5%	4	22,50	
Kontrol Positif	4	26,50	
Kontrol Negatif	4	4,50	
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>101,5</b>	

Hasil Uji Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa nilai signifikan  $p=0,000$  ( $p < 0,05$ ). Hal ini menyatakan bahwa  $H_0$  ditolak atau terdapat efektivitas gel kitosan *Scylla serrata* dalam

menghambat pertumbuhan *Candida albicans* secara *in vitro*. Selanjutnya, untuk melihat kelompok perlakuan ada atau tidaknya perbedaan yang bermakna dari dua kelompok dilakukan analisis *Post Hoc*. Untuk non-parametrik uji Kruskal Wallis, analisis *Post Hoc* yang digunakan adalah uji Mann-Whitney untuk membandingkan satu kelompok uji dengan yang lainnya.

**Tabel 4. Hasil uji *mann-whitney* gel kitosan *Scylla serrata* 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5% kontrol positif (*ketokonazole*), dan kontrol negatif (*carboxymethyl cellulosa natrium*) dalam menghambat *Candida albicans***

Kelompok	K 2,5%	K 2%	K 1,5%	K 1%	K 0,5%	K+	K-
K 2,5%		0,021*	0,021*	0,021*	0,014*	0,021*	0,014*
K 2%			0,021*	0,021*	0,014*	0,021*	0,014*
K 1,5%				0,021*	0,014*	0,021*	0,014*
K 1%					0,014*	0,021*	0,014*
K 0,5%						0,014*	1,000
K+							0,014*
K-							

Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa gel kitosan dari *Scylla serrata* pada konsentrasi 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, serta kontrol positif (*ketokonazole*) dan kontrol negatif (*Carboxymethyl Cellulose Sodium*) memiliki perbedaan yang signifikan dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans*, dengan nilai  $p < 0,05$ . Namun, pengecualian terjadi pada gel kitosan kepiting hitam dengan konsentrasi 0,5% yang dibandingkan dengan kontrol negatif, di mana nilai  $p$  tercatat sebesar 1,000 ( $p > 0,05$ ), menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan. Maka disimpulkan bahwa gel kitosan kepiting hitam pada berbagai konsentrasi menunjukkan efek antijamur yang signifikan, kecuali pada konsentrasi 0,5% yang tidak memberikan hasil yang berarti dibandingkan dengan kontrol negatif.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, gel kitosan dengan konsentrasi 0,5% tidak memberikan efek antijamur dari kitosan. Hal ini sejalan dengan temuan Arias *et al.*,<sup>24</sup> yang melaporkan bahwa pada konsentrasi rendah, kitosan tidak memberikan efek antijamur yang signifikan, dan hanya konsentrasi yang lebih tinggi yang menunjukkan aktivitas yang efektif. Semakin tinggi konsentrasi kitosan maka semakin memberikan efek penghambat yang lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi kitosan rendah. Hasil pada penelitian ini menunjukkan konsentrasi kitosan yang digunakan bervariasi, dengan konsentrasi tertinggi mencapai 2,5% dan terendah 0,5%. Hasil penelitian ini konsisten dengan temuan yang dilaporkan oleh Costa *et al.*,<sup>25</sup> yang mengungkapkan bahwa kitosan dengan konsentrasi 1% menunjukkan tingkat penghambatan tertinggi terhadap pertumbuhan mikroorganisme dibandingkan dengan konsentrasi yang lebih rendah, yakni 0,25% dan 0,5%.

Efektivitas kitosan pada konsentrasi lebih tinggi kemungkinan disebabkan oleh peningkatan interaksi molekuler dengan dinding sel jamur, yang mengganggu integritas membran dan menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Aktivitas antijamur dari gel kitosan berasal dari kandungan gugus amina bebas yang mampu mengganggu struktur dan fungsi membran sel jamur, mengikat DNA, dan menghambat penyerapan nutrisi penting. Efektivitasnya sangat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan seperti pH dan bentuk formulasi gel yang digunakan. Menurut Rabea *et al.*,<sup>26</sup> modifikasi kimia kitosan melalui aminasi reduktif dengan berbagai *aldehida* aromatik dapat meningkatkan aktivitas antimikroba terhadap patogen tanaman tertentu. Gong *et al* menyebutkan bahwa kitosan dapat menghambat *Penicillium expansum* melalui pengikatan pada DNA dan memicu apoptosis.<sup>27</sup> Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi kitosan berpengaruh signifikan terhadap efektivitasnya dalam menghambat pertumbuhan jamur.

Pengujian ini juga menggunakan kelompok kontrol positif yaitu dengan menggunakan *ketoconazole* dan kelompok kontrol negatif yaitu *Carboxymethyl Cellulosa Natrium* (CMC Na). Hasilnya menunjukkan bahwa penggunaan *ketoconazole* sebagai kelompok kontrol positif memiliki efektivitas yang lebih tinggi dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Hal ini sesuai dengan sifat *ketoconazole* yang mengganggu struktural dan fungsional pada sel

*Candida albicans*. Di sisi lain, kelompok kontrol negatif yang menggunakan Carboxymethyl Cellulosa Natrium (CMC Na) tidak menunjukkan efek antijamur terhadap *Candida albicans*.

Hasil daya hambat yang dihasilkan kelompok gel kitosan dengan berbagai konsentrasi belum mampu secara efektif jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang menggunakan *ketokonazole*.<sup>28,29</sup> *Ketokonazole* dipilih sebagai pembanding karena memiliki kemampuan antijamur yang signifikan terhadap berbagai jamur, salah satunya *Candida albicans*. *Ketokonazol*, sebagai kontrol positif, mampu secara efektif menghambat pertumbuhan jamur dan dikategorikan sebagai sangat kuat. Efektivitas *ketokonazol* sebagai agen antifungi dapat dikaitkan dengan sifatnya sebagai turunan imidazol sintetis yang larut dalam air pada kondisi pH asam.

Cara kerja *ketokonazol* adalah dengan menghambat sintesis ergosterol, yang merupakan komponen krusial dalam membran sel jamur. Dengan mengganggu proses ini, *ketokonazol* dapat merusak integritas membran sel jamur, sehingga menghambat pertumbuhan dan reproduksi jamur tersebut. Proses ini dilakukan dengan mengganggu biosintesis ergosterol dalam sel jamur melalui penghambatan enzim tertentu. Akibatnya, terjadi ketidakteraturan pada membran sel, yang mengubah permeabilitas dan fungsi membran tersebut. Perubahan ini mempengaruhi transportasi senyawa esensial ke dalam dan keluar sel, serta menyebabkan ketidakseimbangan metabolit. Semua efek ini berkontribusi pada gangguan sintesis ergosterol, yang sangat penting bagi integritas membran sel jamur. *Ketokonazol* terbukti efektif sebagai antifungi, baik dalam penggunaan sistemik maupun nonsistemik, terutama terhadap jamur *Candida albicans*.<sup>30</sup>

Hasil pengujian menemukan adanya perbedaan signifikan antara masing-masing kelompok perlakuan, kecuali pada gel kitosan *Scylla serrata* konsentrasi 0,5% terhadap kontrol negatif. Oleh karena itu, hasil gel kitosan *Scylla serrata* dalam berbagai konsentrasi sudah memberikan efek antijamur karena terdapat perbedaan yang signifikan kecuali konsentrasi 0,5% dan kontrol negatif, namun tidak lebih efektif dibandingkan kemampuan kontrol positif (*ketoconazole*). Hal ini dapat dilihat dari diameter zona hambat yang dihasilkan dari gel kitosan dalam berbagai konsentrasi lebih kecil dibandingkan dari diameter zona hambat kontrol positif (*ketoconazole*). Hal ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Samudra *et al* mengungkapkan bahwa kitosan secara signifikan dapat menghambat perlekatan biofilm *A. Actinomycescomitans*. Konsentrasi yang paling efektif ditemukan pada tingkat 0,6%, meskipun demikian, efektivitasnya masih belum melebihi kontrol positif.<sup>31</sup>

Kontrol negatif (*Carboxymethyl Cellulose Natrium*) yang merupakan kontrol negatif dalam penelitian ini, terbukti tidak memiliki efek antijamur. Hal ini dapat dilihat dari tidak adanya zona hambat yang dihasilkan pada cawan petri. Diameter zona hambat pada setiap ulangan berbeda karena homogenitas bahan uji, jika gel kitosan tidak tercampur dengan baik atau tidak homogen. Distribusi kitosan yang tidak merata mempengaruhi konsentrasi bahan aktif yang tersedia untuk difusi di media agar, sehingga zona hambat yang terbentuk akan berbeda.<sup>32,33</sup> Difusi bahan aktif dari gel ke media agar tergantung pada konsentrasinya. Difusi yang lebih tinggi biasanya terjadi pada konsentrasi bahan aktif yang lebih tinggi, menghasilkan zona hambat yang lebih besar.

Variasi biologis merupakan faktor penyebab perbedaan hasil dalam eksperimen dengan mikroorganisme seperti *Candida albicans*.<sup>34</sup> Meskipun kondisi eksperimen dijaga sebaik mungkin, mikroorganisme hidup dapat menunjukkan variasi dalam respons terhadap perlakuan karena faktor biologis yang melekat. Karena beberapa hal yakni 1) Heterogenitas populasi *Candida albicans* memiliki populasi yang heterogen, terdiri dari sel-sel dengan tingkat sensitivitas yang berbeda terhadap bahan antimikroba.<sup>35</sup> 2) Adaptasi dan resistensi artinya mikroorganisme dapat menunjukkan adaptasi jangka pendek terhadap bahan antimikroba.<sup>36</sup> 3) Perubahan Fisiologis seperti faktor lingkungan seperti pH, suhu, dan ketersediaan nutrisi dapat memengaruhi fisiologi *Candida albicans*, meskipun kondisi eksperimen dikontrol. Perubahan kecil ini dapat memengaruhi metabolisme sel dan responsnya terhadap bahan uji.<sup>37</sup> 4) *Candida albicans* memiliki kemampuan genetik yang tinggi untuk beradaptasi dan menunjukkan variasi genetik.<sup>6</sup>

Berdasarkan pemaparan tersebut, salah satu strategi untuk meningkatkan efektivitas kitosan sebagai agen antijamur adalah dengan melakukan modifikasi kimia atau kombinasi dengan senyawa lain. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa derivat kitosan, seperti kitosan nanopartikel atau kitosan yang dimodifikasi dengan gugus fungsional tertentu, dapat meningkatkan daya hambat terhadap *Candida albicans*.<sup>21,38</sup> Modifikasi ini dapat



meningkatkan kelarutan dan penetrasi kitosan ke dalam membran sel jamur, sehingga efektivitasnya lebih tinggi dibandingkan dengan kitosan murni. Selain itu, kombinasi kitosan dengan senyawa antijamur lain, seperti ekstrak tumbuhan atau senyawa bioaktif alami yang juga berpotensi meningkatkan efektivitas penghambatan dengan mekanisme kerja yang sinergis.<sup>21,38</sup>

Lebih lanjut, dalam aplikasi praktis, efektivitas gel kitosan juga dapat dipengaruhi oleh faktor stabilitas formulasi dan metode aplikasinya. Stabilitas gel harus dijaga agar senyawa aktif tetap tersedia dalam bentuk yang efektif selama penyimpanan dan penggunaan. Faktor seperti pH, viskositas, dan interaksi dengan bahan tambahan dalam formulasi dapat mempengaruhi pelepasan kitosan serta daya difusinya ke area infeksi.<sup>39-41</sup> Oleh karena itu, penelitian lanjutan dapat difokuskan pada pengembangan formulasi gel kitosan yang lebih stabil dan efektif, serta evaluasi aplikasinya dalam kondisi yang lebih menyerupai lingkungan klinis untuk memastikan efektivitasnya dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans*.

Keterbatasan dalam penelitian ini meliputi cakupan sampel yang terbatas pada strain *Candida albicans* ATCC 10231, sehingga hasilnya belum tentu dapat digeneralisasikan untuk strain lain yang mungkin memiliki respons berbeda terhadap gel kitosan *Scylla serrata*. Selain itu, penelitian ini hanya menggunakan metode pengukuran zona hambat sebagai indikator efektivitas, tanpa meneliti mekanisme kerja kitosan secara lebih mendalam, seperti interaksi molekuler atau efeknya pada struktur sel jamur. Faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil, seperti pH, suhu, dan durasi paparan, juga belum dieksplorasi secara komprehensif. Penelitian ini dilakukan dalam lingkungan laboratorium yang terkontrol, sehingga efektivitas gel kitosan dalam kondisi klinis nyata masih perlu diteliti lebih lanjut untuk memastikan aplikabilitasnya dalam pengobatan infeksi *Candida albicans* pada rongga mulut.

Berdasarkan hal tersebut saran berikut ini dapat diberikan untuk penelitian lebih lanjut: Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang efek antijamur dari kitosan *Scylla serrata* dalam menghambat *Candida albicans* dalam bentuk sediaan lain sehingga dapat digunakan dalam pengobatan penyakit gigi dan mulut. Perlu dilakukan pengujian toksisitas gel kitosan *Scylla serrata* terkait keamanannya sebagai bahan alternatif pengobatan antijamur.

## SIMPULAN

Gel kitosan dari *Scylla serrata* memiliki potensi sebagai agen antijamur. Konsentrasi gel sebesar 1%, 1,5%, 2%, dan 2,5% mampu menghambat pertumbuhan *Candida albicans*, sementara konsentrasi 0,5% tidak menunjukkan efek penghambatan. Implikasi penelitian adalah adanya pengembangan produk antijamur berbasis kitosan, terutama dalam bidang kesehatan dan farmasi. Temuan bahwa gel kitosan *Scylla serrata* efektif dalam menghambat *Candida albicans* menunjukkan potensi penggunaannya sebagai alternatif alami dalam pengobatan infeksi jamur. Produk ini dapat dikembangkan sebagai bahan tambahan dalam produk perawatan gigi dan mulut, seperti pasta gigi atau obat kumur, guna mencegah karies gigi akibat infeksi *Candida albicans*. Selain itu, hasil penelitian ini juga memberikan peluang bagi industri farmasi dan kosmetik untuk memformulasikan gel antijamur berbasis bahan alami. Produk berbahan dasar kitosan dapat menjadi alternatif yang lebih aman dan ramah lingkungan dibandingkan dengan obat antijamur berbahan kimia sintetis.

**Kontribusi Penulis:** Konseptualisasi, MNP, HR, HA; metodologi, MNP, HR, HA; perangkat lunak, MNP, HR, HA; validasi, MNP, HR, HA; analisis formal, MNP, HR, HA; investigasi, MNP, HR, HA; sumber daya, MNP, HR, HA; kurasi data, MNP, HR, HA; penulisan penyusunan draft awal, MNP, HR, HA; penulisan tinjauan dan penyuntingan, MNP, HR, HA; visualisasi, MNP, HR, HA; supervise, MNP, HR, HA; administrasi proyek, MNP, HR, HA; perolehan pendanaan, MNP, HR, HA.

**Pendanaan:** Penelitian tidak menggunakan pendanaan dari luar.

**Persetujuan Etik:** Penelitian ini telah mendapat persetujuan komite etik pelaksanaan penelitian kesehatan No. 1370/KEPK/USU/2024.

**Pernyataan Persetujuan Data:** Tidak terdapat

**Pernyataan Ketersediaan Data:** Ketersediaan data dapat diperoleh korespondensi dengan penulis".

**Konflik Kepentingan:** Tidak terdapat konflik kepentingan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Iyer P. Oral Cavity is the Gateway to the Body: Role of Oral Health Professionals: A Narrative Review. J Calif Dent Assoc. 2023 Dec 31;51(1). DOI: <https://doi.org/10.1080/19424396.2023.2193372>
2. Yanto AF, Octavia M, Situmorang EUM. Perbandingan Efektivitas Antimikroba Nanopartikel Seng Oksida terhadap *Candida albicans* dengan *Streptococcus mutans*: Telaah Sistematis. Jurnal Kedokteran Meditek. 2023 May 22;29(2):203–9. DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v29i2.2575>
3. Anil A, I. Ibraheem W, A. Meshni A, Preethanath R, Anil S. Demineralization and Remineralization Dynamics and Dental Caries. In 2022. DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.105847>
4. Wasfi R, Abd El-Rahman OA, Zafer MM, Ashour HM. Probiotic *Lactobacillus* sp. inhibit growth, biofilm formation and gene expression of caries-inducing *Streptococcus mutans*. J Cell Mol Med. 2018 Mar 8;22(3):1972–83. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13496>
5. Eidt G, Waltermann EDM, Hilgert JB, Arthur RA. *Candida* and dental caries in children, adolescents and adults: A systematic review and meta-analysis. Arch Oral Biol. 2020 Nov;119:104876. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104876>
6. Nobile CJ, Johnson AD. *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. Annu Rev Microbiol. 2015 Oct 15;69(1):71–92. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104330>
7. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. Journal of Fungi. 2020 Jan 16;6(1):15. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof6010015>
8. Baharuddin S. Uji Efektivitas Antijamur Kitosan Cangkang Kepiting Bakau (*Scylla* sp) Terhadap Pertumbuhan Epidermophyton floccosum dan *Candida albicans*. Lumbung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian. 2021 Jul 5;2(2):103. DOI: <https://doi.org/10.31764/lf.v2i2.5492>
9. Di Stefano M, Polizzi A, Santonocito S, Romano A, Lombardi T, Isola G. Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. Int J Mol Sci. 2022 May 5;23(9):5142. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23095142>
10. Lyng Pedersen AM, Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. J Dent. 2019 Jan;80:S3–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.08.010>
11. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. Journal of Fungi. 2020 Jan 16;6(1):15. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof6010015>
12. Mutiawati VK. Pemeriksaan mikrobiologi pada *Candida albicans*. Jurnal kedokteran syiah kuala [Internet]. 2016 [cited 2025 Jan 31];16(1):53–63. DOI: <https://jurnal.usk.ac.id/JKS/article/view/5013>
13. Mäkinen A, Nawaz A, Mäkitie A, Meurman JH. Role of Non-*Albicans* *Candida* and *Candida Albicans* in Oral Squamous Cell Cancer Patients. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2018 Dec;76(12):2564–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.06.012>
14. Gulati M, Lohse MB, Ennis CL, Gonzalez RE, Perry AM, Bapat P, et al. *In Vitro* Culturing and Screening of *Candida albicans* Biofilms. Curr Protoc Microbiol. 2018 Aug 11;50(1). DOI: <https://doi.org/10.1002/cpmc.60>
15. Sudjarwo GW, Rosalia MS. Uji Aktivitas Anti Jamur Nanopartikel Kitosan Terhadap Jamur *Candida albicans* secara *In Vitro*. Prosiding Seminakel [Internet]. 2019 [cited 2025 Jan 31];50–7.
16. Ningsih SNR, Tania E, Azizah NN, Lutfiah SL, Gunarti NS. Aktivitas Antibakteri Kitosan dari Berbagai Jenis Bahan Baku Hewani: Review Journal. Jurnal Buana Farma. 2022 Dec 31;2(4):25–30. DOI: <https://doi.org/10.36805/jbf.v2i4.576>
17. Supotngarmkul A, Panichuttra A, Ratisoontorn C, Nawachinda M, Matangkasombut O. Antibacterial property of chitosan against *E. faecalis*; standard strain and clinical isolates. Dent Mater J. 2020;39(3):456–63. DOI: <https://doi.org/10.4012/dmj.2018-343>
18. Sularsih S. Pengaruh viskositas kitosan gel terhadap penggunaannya di proses penyembuhan luka. J Mat Ked Gigi. 2013;2(1):60–7.
19. Feng P, Luo Y, Ke C, Qiu H, Wang W, Zhu Y, et al. Chitosan-Based Functional Materials for Skin Wound Repair: Mechanisms and Applications. Front Bioeng Biotechnol. 2021;9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.650598>
20. Gondim BLC, Castellano LRC, de Castro RD, Machado G, Carlo HL, Valença AMG, et al. Effect of chitosan nanoparticles on the inhibition of *Candida* spp. biofilm on denture base surface. Arch Oral Biol. 2018 Oct;94:99–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.07.004>
21. Yan D, Li Y, Liu Y, Li N, Zhang X, Yan C. Antimicrobial Properties of Chitosan and Chitosan Derivatives in the Treatment of Enteric Infections. Molecules. 2021 Nov 25;26(23):7136. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26237136>
22. Hakim E. Kitosan sebagai Bahan Potensial Antikaries. Jurnal Material Kedokteran Gigi [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 31];11(1):1–6.
23. Swastirani A, Marsudi FDM. The Effect of Chitosan-Gelfoam Cacao Pod Husk on Wound Epithelial Thickness in the Post-Extraction Tooth with Anticoagulant Therapy. Insisiva Dental Journal: Majalah Kedokteran Gigi Insisiva. 2022 May 28;11(1):26–33. DOI: <https://doi.org/10.18196/dj.v11i1.14408>
24. Arias LS, Butcher MC, Short B, McKlound E, Delaney C, Kean R, et al. Chitosan Ameliorates *Candida auris* Virulence in a *Galleria mellonella* Infection Model. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Jul 22;64(8). DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00476-20>
25. Costa E, Silva S, Tavaría F, Pintado M. Antimicrobial and Antibiofilm Activity of Chitosan on the Oral Pathogen *Candida albicans*. Pathogens. 2014 Dec 11;3(4):908–19. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens3040908>
26. Rabea EI, Badawy MEI, Steurbaut W, Stevens C V. *In vitro* assessment of N-(benzyl)chitosan derivatives against some plant pathogenic bacteria and fungi. Eur Polym J. 2009 Jan;45(1):237–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2008.10.021>
27. Gong W, Sun Y, Tu T, Huang J, Zhu C, Zhang J, et al. Chitosan inhibits *Penicillium expansum* possibly by binding to DNA and triggering apoptosis. Int J Biol Macromol. 2024 Feb;259:129113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.129113>
28. Permatasari FA, Yunita MN, Plumeriastuti H, Arimbi, Fikri F, Wibawati PA. Effect of shrimp shell chitosan on re-epithelialization of healing processes of excision wounds in white rats (*Rattus norvegicus*). In 2023. p. 040001. DOI: <https://doi.org/10.1063/5.0118064>
29. Zaid A, Sharshar A, Gaber M, AbdelRahman H. Effect of Chitosan Gel on Wound Healing: Experimental Study in Donkeys. Alex J Vet Sci. 2017;53(1):63. DOI: <https://doi.org/10.5455/ajvs.259376>
30. Zats JI, Gregory PK. Pharmaceutical Dosage Forms [Internet]. Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS, editors. Vol. 2, Journal of Pharmacy Science. CRC Press; 2020. DOI: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781000105209>
31. Samudra KAG, Soulissa AG, Widyanarman AS. Antibiofilm Efficacy of Black Tiger Shrimp (*Penaeus monodon*) Chitosan against Aggregatibacter actinomycetemcomitans and *Treponema denticola*. e-Gigi. 2022 Jun 6;10(2):162. DOI: <https://doi.org/10.35790/eg.v10i2.39052>
32. Magani AK, Tallei TE, Kolondam BJ. Uji Antibakteri Nanopartikel Kitosan terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. J Bios Logos. 2020 Jan 25;10(1):7. DOI: <https://doi.org/10.35799/jbl.10.1.2020.27978>

33. Akbar AF, Cahyaningrum SE. Characterization and Anti-Bacterial Activity Testing of the Nano Hydroxyapatite-Clove (*Eugenia Caryophyllus*) Against *Streptococcus Mutans* Bacteria. Indonesian Journal of Chemical Science. 2022 May 1;11(1):1–8. DOI: <https://doi.org/10.15294/iics.v11i1.51037>
34. Rabea EI, Badawy MET, Stevens C V., Smaghe G, Steurbaut W. Chitosan as Antimicrobial Agent: Applications and Mode of Action. Biomacromolecules. 2003 Nov 1;4(6):1457–65. DOI: <https://doi.org/10.1021/bm034130m>
35. Wheeler RT, Kombe D, Agarwala SD, Fink GR. Dynamic, Morphotype-Specific *Candida albicans*  $\beta$ -Glucan Exposure during Infection and Drug Treatment. PLoS Pathog. 2008 Dec 5;4(12):e1000227. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000227>
36. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, López-Ribot JL. *Candida* Biofilms: an Update. Eukaryot Cell. 2005 Apr;4(4):633–8. DOI: <https://doi.org/10.1128/EC.4.4.633-638.2005>
37. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. Virulence. 2013 Feb 15;4(2):119–28. <https://doi.org/10.4161/viru.22913>
38. Brasselet C, Pierre G, Dubessay P, Dols-Lafargue M, Coulon J, Maupeu J, et al. Modification of Chitosan for the Generation of Functional Derivatives. Applied Sciences. 2019 Mar 29;9(7):1321. DOI: <https://doi.org/10.3390/app9071321>
39. Khan MUA, Iqbal I, Ansari MNM, Razak SIA, Raza MA, Sajjad A, et al. Development of Antibacterial, Degradable and pH-Responsive Chitosan/Guar Gum/Polyvinyl Alcohol Blended Hydrogels for Wound Dressing. Molecules. 2021 Sep 30;26(19):5937. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26195937>
40. Ata S, Rasool A, Islam A, Bibi I, Rizwan M, Azeem MK, et al. Loading of Cefixime to pH sensitive chitosan based hydrogel and investigation of controlled release kinetics. Int J Biol Macromol. 2020 Jul;155:1236–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.091>
41. Iglesias N, Galbis E, Valencia C, De-Paz MV, Galbis J. Reversible pH-Sensitive Chitosan-Based Hydrogels. Influence of Dispersion Composition on Rheological Properties and Sustained Drug Delivery. Polymers (Basel). 2018 Apr 1;10(4):392. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym10040392>