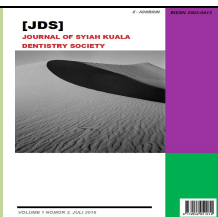




[JDS]
**JOURNAL OF SYIAH KUALA
DENTISTRY SOCIETY**

Journal Homepage : <http://jurnal.unsyiah.ac.id/JDS/>
E-ISSN : 2502-0112



EFEKTIVITAS SIFAT BAKTERIOSTATIK *Porphyromonas Gingivalis* DAN *Lactobacillus Acidophilus* SEBAGAI KONTROL BIOLOGI PERTUMBUHAN *Candida Albicans* DALAM BERBAGAI PH SALIVA BUATAN

Basri A. Gani^{1*}, Abdillah Imron Nasution¹, Ridha Andayani¹, Vivi Zayanti², Ratih Asrina Fitri²

¹ Staf pengajar Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Syiah Kuala

² Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Syiah Kuala

Abstract

Oral candidiasis caused by *Candida albicans* as a result of an imbalance of oral biology activities, preventive therapy with using chemical, biological as well one of them to increasing the effectiveness of the role of the bacteriostatic properties of normal oral flora such as *Lactobacillus* species and *Porphyromonas* species that helps maintain the regulation of carbohydrate fermentation activity of saliva in the form acid and alkaline pH. The purpose of this study evaluated the effectiveness of the bacteriostatic properties of *P. gingivalis* and *L. Acidophilus* in influencing the growth of *C. albicans*. While the materials used in this study are *C. albicans* and *L. acidophilus* strains of the laboratory, *P. gingivalis* ATCC 33 277 and artificial saliva. The results obtained by the method of SDA and NA media culture, pH saliva test interactions, the calculation of the bacteria colony by colony counter, and a slide culture for *C. albicans*. The results showed a change leads to an alkaline pH of saliva after interacted by *C. albicans* with *P. gingivalis* ($p > 0.05$) and *C. albicans* with *L. acidophilus* ($p < 0.05$) using pH control of 4,5,6,7,8, and 9. Further, the colony of *P. gingivalis* growth is more dominant compared to *C. albicans* ($p < 0.05$), but on the contrary, *C. albicans* colonies growth was more dominant than the *L. acidophilus* ($p > 0.05$). Nevertheless, the those bacteria are capable of inhibiting the growth of hypha from *C. albicans* as a virulence factor that most affects the host mucosal infection. From the research results can be concluded that the interaction of *C. albicans*, *P. gingivalis* and *L. acidophilus* in artificial saliva can increase the degree leading to an alkaline pH, while *P. gingivalis* and *L. acidophilus* can be reduced of colonies of *C. albicans* hypha and able to inhibit the growth of *C. albicans*. Nevertheless, both bacteria can be bacteriostatical against *C. albicans*.

Keywords: *Candida albicans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Lactobacillus acidophilus*, saliva pH and Oral candidiasis

PENDAHULUAN

Kandidiasis, periodontitis kronis, dan karies akar merupakan penyakit infeksi pada rongga mulut yang masing-masing disebabkan oleh *Candida albicans*, *Porphyromonas gingivalis*, dan *Lactobacillus acidophilus*. Ketiga mikroorganisme ini merupakan flora normal rongga mulut.^{1,2,3}

Pada rongga mulut, spesies *Candida* yang paling dominan ditemukan adalah *C. albicans* dan dapat mencapai 50% pada kondisi abnormal, namun dalam kondisi normal jamur ini hanya ditemukan berkisar 200 sel/ml saliva. *Candida albicans* dapat tumbuh pada variasi pH yang luas, tetapi pertumbuhannya akan lebih baik pada pH antara 4,5 - 6,5.⁴

Virulensi dari jamur ini ditentukan oleh kemampuan jamur tersebut melakukan invasi dan infeksi sampai merusak jaringan, diantara faktor virulen yang berperan adalah

* Corresponding author

Email address : basriunoe@gmail.com

enzim hidrolitik seperti proteinase, lipase, dan fosfolipase.^{4,5} *Candida albicans* membutuhkan karbohidrat sebagai sumber karbon dan sumber energi untuk pertumbuhan dan proses metabolismenya. Manan, manoprotein dan kitin merupakan molekul-molekul *C. albicans* yang mempunyai aktivitas adhesif.⁴ Basri (2011) melaporkan bahwa faktor virulen *C. albicans* yang berperan pada patogenesis oral kandidiasis selain hifa, klamidospora, juga blastospora (hifa semu).⁶ Semua aktivitas dari komponen virulen dari *C. albicans* ini akan melakukan penetrasi ke mukosa *host* sampai menyebabkan oral kandidiasis.²

Aktivitas seluler dan molekuler dari faktor virulensi *C. albicans* dapat dihambat dengan berbagai anti jamur, namun efek medikal dari terapi tersebut cenderung menimbulkan infeksi sekunder akibat terganggunya sistem metabolisme dan aktivitas biologi flora normal rongga mulut satu dengan lainnya.⁷ Kendati faktor predisposisi menjadi penentu pemicu berkembangnya jamur ini, namun faktor pencetus sebagai penyebab utama perlu diperhatikan, salah satunya keseimbangan pH saliva (asam dan basa).⁸ Faktor ini dilaporkan mempunyai pengaruh penting terjadinya oral kandidiasis.⁴ Pendekatan preventif berbasis kontrol biologi menjadi solusi penting untuk menghambat aktivitas faktor virulensi dari *C. albicans*. *Porphyromonas gingivalis* dan *L. acidophilus* adalah dua bakteri flora normal rongga mulut, sekalipun bersifat patogen, juga dilaporkan mampu mempengaruhi pertumbuhan *C. albicans* melalui jalur fermentasi karbohidrat dan asam amino saliva.^{3,9}

Porphyromonas gingivalis sekalipun sebagai patogen pada periodontitis kronis juga mampu berperan pada metabolisme pH saliva⁹ karena bakteri ini mampu melakukan metabolisme asam amino dan menghasilkan berbagai asam seperti amonia sebagai penetral kondisi asam serta menghasilkan *cytotoxic* yang dapat merusak jaringan mukosa mulut.^{9,10} Selain itu, *L. acidophilus* sekalipun patogen pada karies akar juga mampu meningkatkan fungsi *gastro-intestinal*, sistem imun, dan mengurangi frekuensi infeksi jamur pada vagina, usus dan rongga mulut,¹¹ selain

diare dan menurunkan kolesterol.³ Kemampuannya menghambat pertumbuhan *C. albicans* karena *L. acidophilus* memproduksi asam laktat, hidrogen peroksida (H₂O₂) dan beberapa produk sampingan yang membuat suasana/ lingkungan yang tidak bersahabat untuk organisme yang tidak diinginkan.³

Beberapa informasi diatas menjadi penting sebagai penentu penelitian ini, dimana tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi efektivitas sifat bakteriostatik *P. gingivalis* dan *L. acidophilus* dalam mempengaruhi pertumbuhan *C. albicans* dalam berbagai pH saliva buatan. Dengan harapan hasil penelitian ini memberikan informasi dasar tentang penanganan penyakit oral kandidiasis menggunakan kontrol siklus biologi aktivitas fermentasi saliva oleh bakteri dengan pengaturan pH sebagai indikator tindakan.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan saliva buatan dari Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Mikroorganisme yang digunakan adalah *C. albicans* dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas MIPA Universitas Sumatera Utara, dan *P. gingivalis* ATCC 33277 dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, serta isolat *L. acidophilus* dari Laboratorium Susu Fakultas Pertanian Universitas Syiah Kuala.

Kultur dan Pembuatan Suspensi

Isolat *C. albicans* dikultur pada media *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA) dan diinkubasi selama 48 jam pada suhu 37°C. Selanjutnya dibuat suspensi *C. albicans* dalam 10 ml pepton kemudian dibandingkan tingkat kekeruhannya dengan larutan *Mc. Farland* 0.5 yang setara dengan 1x 10⁶ CFU/ml. selanjutnya dilakukan kultur *P. gingivalis* dan *L. acidophilus* pada media NA, dimana biakkan *P. gingivalis* dimasukkan ke dalam *anerobic jar* untuk mendapatkan suasana anaerob, sementara *L. acidophilus* dimasukkan ke dalam inkubator dan diinkubasi selama 48 jam. Kemudian dibuat suspensi *P. gingivalis* dan *L. acidophilus* pada media cair TSB dan dibandingkan tingkat

kekeruhannya dengan larutan *Mc Farland* 0,5 ($1,5 \times 10^8$ CFU/ml).

Uji Interaksi Perubahan pH Saliva Buatan

Terhadap saliva buatan yang menjadi bahan katalis dalam penelitian ini dilakukan pengukuran pH awal, dan kepadanya diperlakukan pH asam dan basa untuk keperluan pengujian reaktifitas *C. albicans*, *P. gingivalis*, dan *L. acidophilus*. Penyesuaian pH saliva buatan ke arah asam dengan menambahkan larutan HCl dan NaOH ke arah basa. Nilai pH yang diperoleh diukur dengan pH meter. Kemudian kedalam masing-masing tabung yang telah berisikan saliva buatan masing-masing 10 ml dengan pH 4, 5, 6, 7, 8, dan 9 dimasukkan masing *C. albicans* dengan *P. gingivalis* dan dimasukkan dalam *anaerobic jar* kemudian diinkubasi selama 72 jam sedangkan *C. albicans* dengan *L. acidophilus* setelah dimasukkan dalam tabung tersebut dilakukan perlakuan yang sama. Setiap 24 jam dilakukan pengukuran perubahan pH saliva.

Kultur Media Bakteri dan Jamur

Setelah campuran suspensi diinkubasi selama 72 jam, kemudian diambil 0,1 ml dari masing-masing tabung menggunakan pipet *ependorf* dan ditetaskan suspensi ke media NA untuk bakteri dan dan SDA untuk jamur. Kemudian kepadanya dilakukan perataan dari permukaan media suspensi menggunakan *hockey stick* dan diinkubasikan selama 24 – 48 jam dengan suhu 37° C. untuk *C. albicans* dan *L. acidophilus* diinkubasi di dalam inkubator, sedangkan untuk *P. gingivalis* diinkubasi di dalam *anaerobic jar*. Setelah diinkubasi kemudian dihitung jumlah koloni dari masing-masing media tersebut menggunakan *colony counter*.

Kultur Slide *C. albicans*

Koloni jamur *Candida albicans* yang tumbuh pada media SDA hasil interaksi dengan kemudian ditanam pada *culture slide* dengan cara memotong SDA 1x1 cm dan diletakkan di atas *object glass* kemudian ditutup dengan cover glass dan diambil satu biakan jamur dengan *osse* dan dioleskan pada ke empat sisi media SDA, selanjutnya diletakkan dalam Petri dish steril dan dganjal dengan pipet/lidi. Untuk menjaga kelembaban, diletakkan kapas yang telah

dibasahi dengan aquades di kiri dan kanan *slide* dan diinkubasi selama 3-4 hari pada suhu kamar kemudian diamati morfologi jamur.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian yang diperoleh dari penelitian ini terdiri atas tiga hal aspek penting yaitu perubahan pH saliva buatan, pertumbuhan jumlah koloni, dan gambaran faktor virulen *C. albicans*. Berdasarkan hasil dari pengukuran perubahan pH saliva buatan seperti terlihat pada tabel 1. Baik interaksi *C. albicans* dengan *P. gingivalis* dan dengan *L. acidophilus* memperlihatkan terjadi perubahan pH saliva yang begitu signifikan dari pH kontrol (4, 5, 6,7, 8, dan 9). Secara umum semua perubahan pH mengarah ke kondisi basa (alkalis). Secara statistik perubahan pH akibat interaksi *C. albicans* dengan *P. gingivalis* dalam saliva buatan tidak berbeda bermakna ($p>0,05$) sedangkan *C. albicans* dengan *L. acidophilus* berbeda bermakna ($p<0,05$).

Tabel 1. Hasil pengukuran perubahan pH dari interaksi *C. albicans* bersama *P. gingivalis* dan *C. albicans* bersama *L. acidophilus*

pH	24 jam		48 jam		72 jam	
	Ca dan Pg	Ca dan La	Ca dan Pg	Ca dan La	Ca dan Pg	Ca dan La
4	7,6	8,7	7,6	10,1	7,9	10,4
5	8,9	8,7	9,4	10,1	9,7	10,3
6	9,3	8,7	9,6	9,9	9,8	10,4
7	9,4	9,3	9,7	10,1	9,9	10,4
8	9,6	9,4	9,8	10,2	10,0	10,5
9	9,6	9,6	9,8	10,3	9,9	10,4

Hasil interaksi *C. albicans* bersama *P. gingivalis* dan *C. albicans* bersama *L. acidophilus* kemudian dikultur pada media SDA dan NA, lalu koloninya dihitung

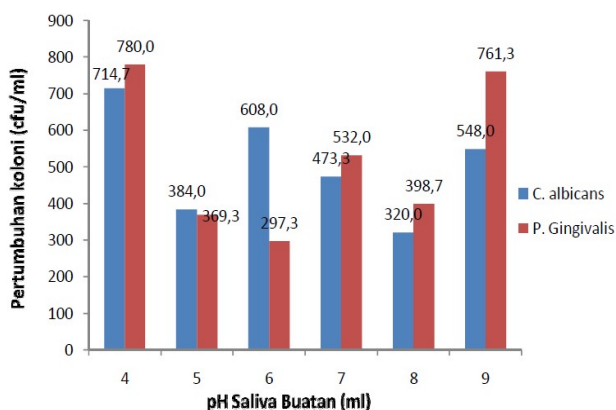
menggunakan colony counter. Secara statistik pertumbuhan koloni interaksi antara *C. albicans* dengan *P. gingivalis* berbeda bermakna ($p < 0,05$) sedangkan *C. albicans* dengan *L. acidophilus* tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Berikut diagram hasil penghitungan jumlah koloni tersebut:

Hasil kultur slide *Candida albicans* yang diamati dibawah mikroskop dengan pembesaran 1000 kali memperlihatkan kondisi pertumbuhan *C. albicans* pada berbagai pH kontrol. Pada pH 4, interaksi antara *C. albicans* dengan *P. gingivalis* (Gambar 1a) dan *C. albicans* dengan *L. acidophilus* (gambar 2a) memperlihatkan hifa *C. albicans* masih tumbuh sebagai faktor virulen penting pada patogenisis oral kandidiasis. Namun pada pH 5, 6, 7, 8, dan 9 (gambar 1 dan 2. b,c,d,e,f) pada interaksi *C. albicans* dengan *P. gingivalis* maupun dengan *L. acidophilus* tidak memperlihatkan hifa namun pertumbuhan faktor virulen *C. albicans* hanya terbatas pada blastospora saja sebagai fase awal terbentuknya klamidospora (Gambar 1, dan 2).

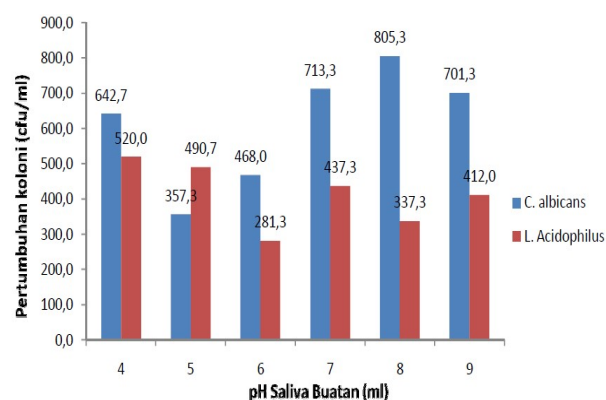
infeksi pada mukosa mulut tergantung pada ketidakseimbangan antara faktor virulen dan sistem imun *host*. Manifestasi kandidiasis rongga mulut, pada dasarnya disebabkan oleh adanya kesempatan yang memungkinkan jamur ini secara selektif dapat mengekspresikan faktor - faktor virulen yang diperlukannya untuk eksis sebagai patogen. Artinya, keberhasilan *C. albicans* untuk eksis sebagai patogen di dalam mulut terkait erat dengan ekspresi gen tertentu, yang dibutuhkan untuk beradaptasi pada berbagai fase infeksi di dalam mulut.¹²

PEMBAHASAN

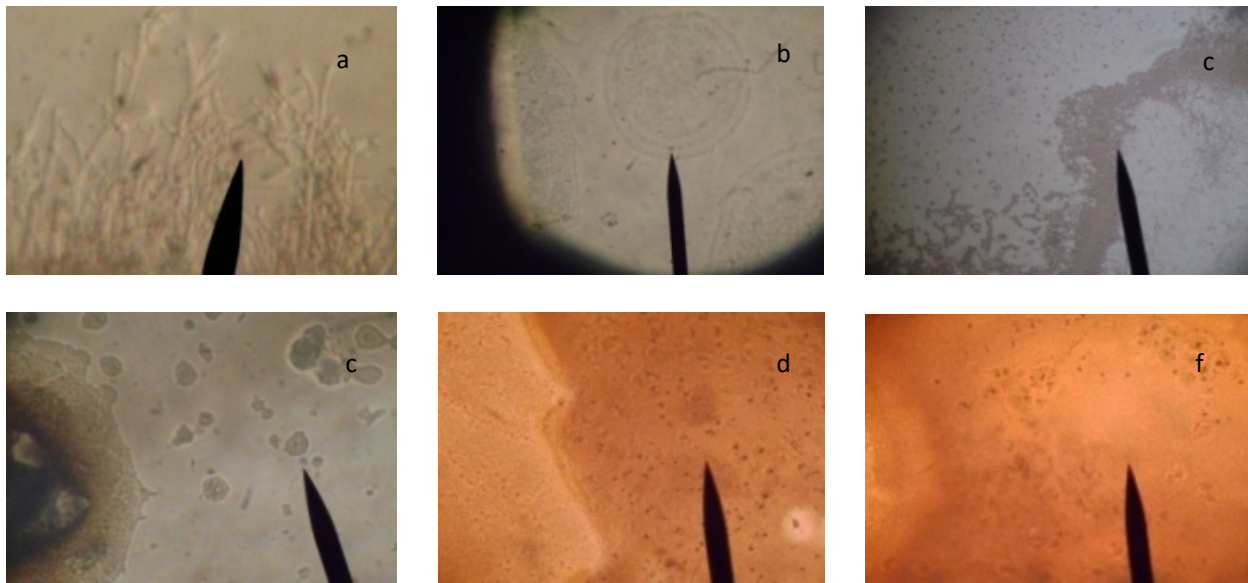
Potensi *Candida albicans* membentuk koloni, berpenetrasi, dan menyebabkan



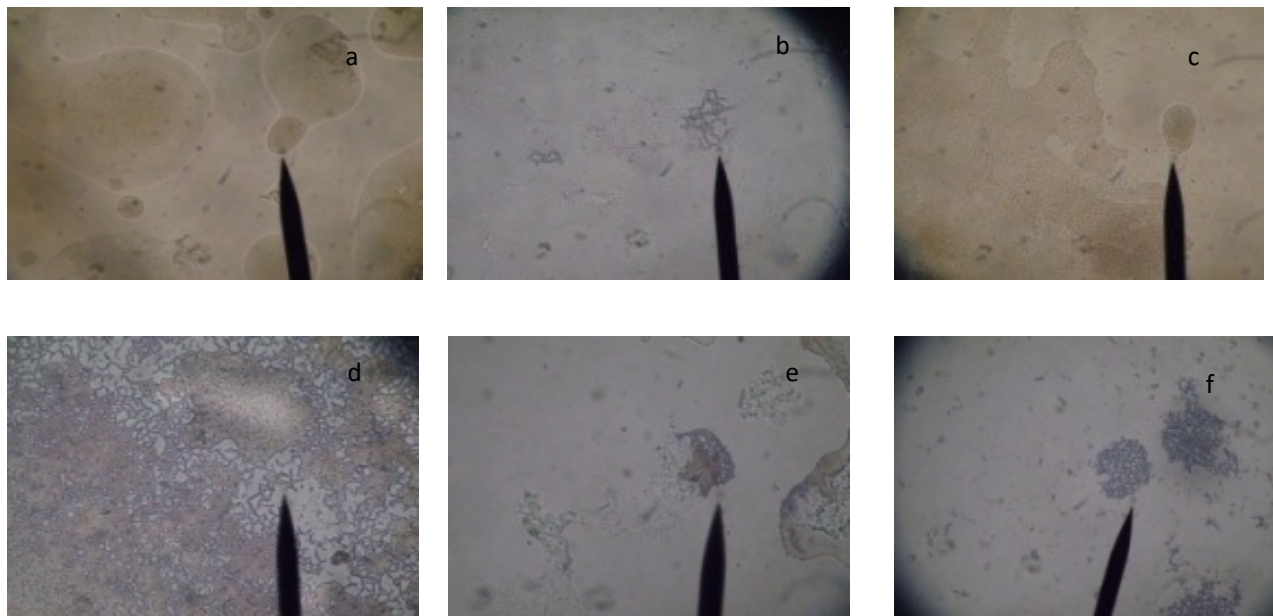
Grafik 1. Penghitungan jumlah koloni antara *C. albicans* dan *P. gingivalis* setelah di interaksikan dalam saliva buatan dan dibiakkan pada media NA selama 24 jam



Grafik 2. Penghitungan jumlah koloni antara *C. albicans* dan *L. acidophilus* setelah di interaksikan dalam saliva buatan dan dibiakkan pada media NA selama 24 jam



Gambar 1. Hasil Pengamatan Kultur Slide *Candida albicans* di bawah Mikroskop pembesaran 1000 kali setelah diinteraksikan dengan *P. gingivalis* pada variasi pH. Gambar (a). pH 4, (b). pH 5, (c). pH 6, (d). pH 7, (e). pH 8, dan (f). pH 9.



Gambar 2. Hasil Pengamatan Kultur Slide *Candida albicans* di bawah Mikroskop pembesaran 1000 kali setelah diinteraksikan dengan *L. acidophilus* pada variasi pH. Gambar (a). pH 4, (b). pH 5, (c). pH 6, (d). pH 7, (e). pH 8, dan (f). pH 9.

Pada gambar 1 dan 2 memperlihatkan gambar *C. albicans* yang telah direaksikan dengan *P. gingivalis* dan dengan *L. acidophilus*. Masing-masing gambar dari pH 5,6,7,8, dan 9 mampu menghambat pertumbuhan hypha dan kladospora sebagai penentu infeksi, namun blastospora yang hidup dapat diartikulasikan bahwa *C. albicans* yang telah dipengaruhi oleh pH kontrol tersebut tidak mampu mengekspresikan faktor virulen lainnya selain blastospora (hifa semu). Blastospora disebut juga dengan pseudohifa, namun tidak mampu melakukan penetrasi infeksi pada mukosa host.² Sehingga memberikan indikasi bahwa *P. gingivalis* dan *L. acidophilus* mampu menekan pertumbuhan *C. albicans* kecuali pada pH 4, dimana hifa tetap eksis tumbuh, sehingga untuk kepentingan pencegahan oral kandidiasis, maka keberadaan dua bakteri tersebut menjadi penting guna mengontrol regulasi perubahan pH pada saliva, sebagai inisiasi *C. albicans* untuk tumbuh dan berkembang pada mukosa oral.^{3,9}

Sebagai jamur yang senang dalam suasana asam (pH 4), ternyata *C. albicans* tidak mampu mempengaruhi perubahan pH saliva (Tabel 1) sekalipun pada pH 4, dimana interaksinya dengan *P. gingivalis* dan *L. acidophilus* justru meningkatkan perubahan pH saliva mengarah ke pH alkalis dari pH 4, 5, 6, 7, 8, dan 9. Kemampuan ini erat kaitannya dengan kemampuan protein fimbrae lipopolisakarida dari bakteri tersebut mengikat atau menghambat sel protein permukaan *C. albicans*, selain itu bakteri ini mampu melakukan fermentasi karbohidrat dan asam amino saliva untuk menyeimbangkan suasana pH saliva.^{3,9} Secara statistik perubahan *C. albicans* terhadap *P. gingivalis* tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) sedangkan *C. albicans* terhadap *L. acidophilus* berbeda bermakna ($p < 0,05$).

Perubahan pH menjadi lebih alkalis (basa) disebabkan karena *P. gingivalis* memiliki kemampuan memfermentasi asam amino menjadi amonia dan asam lemah seperti asam butirat, asam asetat, asam propionat dan asam suksinat, sehingga pH lingkungan menjadi basa dan *P. gingivalis* dapat menetap serta berkoloni dengan baik dalam saliva (Takashi, 2003).⁹ Fenomena

tersebut justru melemahkan aktivitas sel *C. albicans*.⁸ Nelson et al (2003) juga melaporkan beberapa jalur katabolik *P. gingivalis* yang pada akhirnya akan menghasilkan amonia yang merupakan respon *P. gingivalis* dalam menghadapi stres pH asam. Kondisi pH basa tersebut tidak mendukung pertumbuhan *Candida albicans*.⁹ Hal ini disebabkan karena *C. albicans* bersifat meningkatkan reaktivitas polisakarida dinding sel dengan komponen saliva pada pH asam. Sehingga pertumbuhan *C. albicans* lebih baik pada pH asam.⁸

Pada grafik 1 memperlihatkan *P. gingivalis* mampu menekan pertumbuhan koloni *C. albicans* ($p < 0,05$) dan sebaliknya pada Grafik 2. *L. acidophilus* tidak mampu menekan pertumbuhan *C. albicans* ($p > 0,05$), hal ini berkaitan dengan sifat *C. albicans* dan *L. acidophilus* yang memiliki kesamaan hidup dalam suasana asam^{3,4,16} namun hanya pada pH 5, *L. acidophilus* mampu menekan pertumbuhan koloni *C. albicans*. Sedangkan pada pH lain *C. albicans* menekan pertumbuhan *L. acidophilus*, dimana bakteri ini tidak mampu mempertahankan kondisi pH saliva dalam keadaan asam, sehingga mengakibatkan terjadi perubahan pH pada sitoplasma sel dan terjadi fermentasi polisakarida yang mengakibatkan asam,¹⁷ sehingga sitoplasma tidak mampu mempertahankan dinamika pH intraseluler dan ekstraseluler.¹⁸ Sebagaimana diketahui pH yang rendah tergantung pada H^+ dan komposisi membran sitoplasmanya yang didapat dari proses glikolisis *Lactobacillus*.¹⁸ Terbentuknya lingkungan basa tergantung ion Na^+ , K^+ atau H^+ yang memberikan kontribusi terhadap alkalin. Namun, *Lactobacillus* tetap dapat bertahan hidup dalam lingkungan yang asam, maupun basa sekalipun tidak maksimal.¹⁹

KESIMPULAN

Interaksi *C. albicans*, *P. gingivalis* dan *L. acidophilus* dalam saliva buatan mampu meningkatkan derajat pH saliva mengarah ke basa (alkalis). Disamping itu, pada berbagai pH kontrol 4, 5,6,7,8, dan 9, *P. gingivalis* mampu menurunkan pertumbuhan jumlah koloni *C. albicans* sedangkan *L. acidophilus*

hanya pada pH 4 mampu menghambat pertumbuhan *C. albicans*. Namun demikian kedua bakteri tersebut pada pH 5,6,7,8, dan 9 mampu menghambat pertumbuhan hypha dari *C. albicans*. Hal ini mengindikasikan bahwa *P. gingivalis* dan *L. acidophilus* dapat bekerja sebagai bakteriostatik terhadap pertumbuhan *C. albicans*.

DAFTAR PUSTAKA

- Jenkinson H. F. and Douglas L. J. (2002). *Polymicrobial Diseases*. Brogden KA, Guthmiller JM, editors. Washington (DC): ASM Press.
- Calderone, R. A. & Fonzi, W. A. (2007). *Virulence Factors of Candida*. Georgetown University Medical Center, Departement of Microbiology and Immunology.
- Lomantoro J, Hadi P, Soebadi B. (2009) Peran Bakteri Probiotik *Lactobacillus acidophilus* Dalam Menghambat Pertumbuhan *Candida albicans* pada Kandidiasis Oral. *Oral Medicine Dental Journal*, 1:15-30
- Tjampakasari Conny, Riana. (2006). Karakteristik *Candida albicans*. *Cermin Dunia Kedokteran* 151, 33-36.
- Takahashi, N. and Scachtele, C.F. (1990). Effect of pH on The Growth and Proteolytic Activity of *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides intermedius*. *J Dent Rest*, 69: 1266-1269.
- Basri AG , Hayati Z, Nasution AI, Soraya Cuta, Darniati. (2011). Faktor Virulensi *Aspergillus niger* dan *C. albicans*. *Dentika Dental Journal* 16;1:4-8.
- Van Wyk. (2009). In vitro Antimicrobial Activity of Medical Plants against Oral *Candida Albicans* Isolates. *International Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 3, 26-30.
- Bikandi, J., Moragues, M. D., Ponelli, L., & Ponton, J. (2000). Influence of Environmental on The Reactivity of *Candida albicans* with Salivary IgA. *J Dent Rest*, 79: 1439-1442.
- Scott N M. (2007). Effect of pH The Transcriptional Profile of *Porphyromonas gingivalis* W83. Associate Professor, Philips Institute of OCMB School of Dentistry.4. (Thesis).
- Takahashi, N. (2005). *Microbial Ecosystem in The Oral Cavity: Metabolic Diversity in an Ecological Niche and Its Relationship with Oral Diseases*. Division of Oral Ecology and Biochemistry, Department of Oral Biology, Tohoku University Graduate School of Dentistry. International Congress Series 1284: 103-112.
- Subakir, Sofia. (2006). Uji Banding Efektifitas Perasan Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) 6% secara Invitro Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* pada Kandidiasis Vaginalis. *The Journal of Applied Research*, 17:5:3-5.
- Tyasrini, E, Winata, T & Susantina. (2006). Hubungan antara Sifat dan Metabolit *Candida spp* dengan Patogenesis Kandidiasis. 1 Juli 2006. Universitas Kristen Maranatha, Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran.
- Maenza, J. R. and Merz, W. G. (2004). *Candida albicans* and related species. In: Gorbach SL, Bartlett JG, and Blacklow NR. Editors. Infectious Diseases. 3rd edition (pp. 2197- 2206). Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins.
- Mohan, V & Ballal, M. (2008). Proteinase and Phospholipase Activity As Virulence in *Candida* Species Isolated from Blood. Dr. MGR University, Departement of Microbiology. *Rev Iberoam Micol* 25, 208-210.
- Karkowska, J, Raapala, M & Andrzej. (2009). *Fungi Pathogenic to Humans: Molecular Bases of Virulence of Candida albicans, Cryptococcus neoformans and Aspergillus fumigatus*. Jagiellonian University, Departement of Analytical Biochemistry Faculty of Biochemistry,

Biophysics and Biotechnology. *Acta Biochemica Polonica*, 56, 2, 211-224.

17. Mosilhey, S.H. (2003). Influence of Different Capsule Materials On The Physiological Properties of Microencapsulated *Lactobacillus acidophilus*. Inaugural – Dissertation. Department of Food Technology. University of Bonn. German.
18. Hardiningsih, R. Napitupulu, RNR., dan Yulinery, T. (2006). *Isolasi dan Uji Resistensi Beberapa Isolat Lactobacillus pada pH Rendah*, Biodiversitas. *The Journal of Applied Research*, 7:1:15-7.
19. Wiyana, Aip. (2011). Karakteristik Ketahanan Bakteri Asam Laktat *Indigenous* Kefir sebagai Kandidat Bakteri Probiotik pada Kondisi Saluran Pencernaan *in vitro*. Bogor. Institut Pertanian Bogor. (Skripsi).
20. Sawatari, Yuki., and Yokota, Atsushi. (2007). Diversity and Mechanisms of Alkali Tolerance in Lactobacilli. *The Journal of Applied Research*, 73:12.