Jurnal Ilmu Kedokteran (Journal of Medical Science), Jilid 20, Nomor 1, Maret 2026, Hal. 30-38
https://doi.org/10.26891/JIK.v20i1.2026. 30-38

Tinjauan Pustaka

Resistensi Flukonazol pada *Candida glabrata*: Mekanisme Molekuler Mutasi Gen *ERG11*

Astri Arri Febrianti[1], Robiatul Adawiyah[2,*], Ratika Rahmasari[3,4]

ABSTRACT

Candida glabrata is one of the leading causes of non-albicans Candida infections with an increasing prevalence worldwide. This species is associated with high mortality rates and a marked tendency to develop resistance to antifungal agents, particularly azoles such as fluconazole. A comprehensive understanding of its biological characteristics, pathogenic mechanisms, and resistance patterns is essential for improving diagnosis and therapeutic strategies. The genetic factor that plays an important role in this resistance mechanism is the ERG11 gene, which encodes the lanosterol 14-α-demethylase enzyme, the main target of fluconazole in the ergosterol biosynthesis pathway. This review was conducted based on an analysis of recent literature focusing on the biology, epidemiology, pathogenesis, antifungal resistance mechanisms, susceptibility testing methods, and molecular identification of Candida glabrata. Special emphasis was given to the role of the ERG11 gene in fluconazole resistance and the application of molecular tools such as ITS and D1/D2 rDNA sequencing for species-level identification. The findings indicate that Candida glabrata exhibits several virulence factors, including adhesins, biofilm formation, cell wall modifications, and iron acquisition strategies. Antifungal resistance is mediated through mutations in the ERG11 gene, overexpression of efflux pumps (CgCDR1, CgCDR2, CgSNQ2), alterations in sterol biosynthesis pathways, and mitochondrial dysfunction (petite mutants). Susceptibility testing methods following CLSI/EUCAST standards, as well as automated systems such as VITEK 2, have shown reliable and rapid results. Candida glabrata is an emerging pathogen with rising prevalence and complex antifungal resistance mechanisms. Accurate species identification and molecular analysis of the ERG11 gene are crucial for understanding local resistance patterns and supporting the development of more effective therapeutic strategies.

Keywords: Candida glabrata, ERG11, Fluconazole, Antifungal resistance.

Kandidiasis merupakan infeksi jamur oportunistik yang paling sering dijumpai pada manusia.[1] Jamur penyebab utamanya adalah *Candida albicans*, namun dalam dua dekade terakhir terjadi peningkatan signifikan kasus kandidiasis non-*albicans* yang disebabkan oleh spesies lain seperti *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, dan *Candida krusei*.[2] Di antara spesies tersebut, *Candida glabrata* menempati posisi kedua terbanyak pada kasus kandidiasis di Eropa dan Amerika, dengan prevalensi kandidemia mencapai 20–24% serta tingkat mortalitas lebih dari 45%.[3]

* Corresponding author: robiatul.adawiyah01@ui.ac.id
1. Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
2. Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
3. Laboratorium Mikrobiologi dan Bioteknologi, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia
4. Halal Center Universitas Indonesia, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

Tingginya mortalitas ini disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk keterlambatan terapi dan meningkatnya resistensi terhadap obat antijamur.[4] Flukonazol merupakan salah satu obat lini pertama untuk terapi kandidiasis yang banyak digunakan karena mudah didapatkan dan harga yang relatif terjangkau. Namun, *Candida glabrata* dikenal memiliki kecenderungan resistensi tinggi terhadap obat antijamur golongan *azole*. Data surveilans global seperti program ARTEMIS menunjukkan bahwa resistensi *Candida glabrata* terhadap flukonazol mencapai 9-14%, sedangkan terhadap echinocandin sekitar 3–12%.[5]

Mekanisme resistensi pada *Candida glabrata* sangat kompleks. Resistensi terhadap *azole*, khususnya flukonazol, dapat terjadi melalui ekspresi berlebih pompa efflux (misalnya CgCDR1, CgCDR2, dan CgSNQ2), perubahan jalur biosintesis sterol, hingga instabilitas kromosom.[6] Salah satu

 "©The author(s) 2026. This article is licensed under: Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License."

mekanisme paling penting adalah mutasi gen *ERG11* yang mengkode enzim *lanosterol 14-α-demetilase* merupakan target utama flukonazol pada jalur biosintesis ergosterol. Mutasi ini menurunkan afinitas enzim terhadap flukonazol, sehingga jamur tetap mampu mempertahankan integritas membran sel meskipun terjadi paparan obat.[2]

Tulisan ini disusun sebagai sarana pembelajaran untuk memperdalam pemahaman mengenai mekanisme resistensi flukonazol pada *Candida glabrata* dengan menitikberatkan pada peran gen *ERG11* sebagai target utama. Dengan demikian, diharapkan pembaca memperoleh wawasan yang lebih komprehensif mengenai implikasi mutasi genetik terhadap efektivitas terapi flukonazol, sekaligus menegaskan pentingnya pendekatan molekuler dalam studi resistensi antijamur.

BAHASAN UTAMA

Candida glabrata

Candida glabrata merupakan salah satu spesies khamir patogen oportunistik yang secara taksonomi termasuk dalam Kingdom *Fungi*, filum *Ascomycota*, kelas *Saccharomycetes*, ordo *Saccharomycetales*, dan famili *Saccharomycetaceae*.[7] Spesies ini awalnya dikenal sebagai *Torulopsis glabrata* karena tidak membentuk hifa atau pseudohifa, namun sejak 1978 dimasukkan ke dalam genus *Candida* seiring bukti peranannya sebagai patogen manusia.[8]

Secara morfologis, *Candida glabrata* berbentuk ragi haploid obligat dengan ukuran blastokonidia relatif kecil (1–4 µm), lebih kecil dibandingkan *Candida albicans* (4–6 µm). Spesies ini hanya berkembang dalam bentuk ragi tanpa membentuk hifa maupun pseudohifa pada suhu fisiologis. Pada media *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), koloni *Candida glabrata* tampak halus, mengilap, dan berwarna krem, sedangkan pada media kromogenik seperti CHROMagar™ *Candida* dapat menunjukkan variasi warna putih hingga ungu keunguan, berbeda dengan warna biru-hijau khas *Candida albicans*. Dari aspek biokimia, *Candida glabrata* hanya mampu memfermentasi glukosa dan trehalosa, sehingga membedakannya dari spesies *Candida* lain yang lebih luas kemampuan asimilasi gula.[9]

Secara filogenetik, *Candida glabrata* memiliki kedekatan genetik lebih tinggi dengan *Saccharomyces cerevisiae* dibandingkan *Candida albicans*.[10] Spesies ini umumnya ditemukan sebagai flora normal pada rongga mulut, traktus gastrointestinal, kulit, vagina, serta feses, dengan prevalensi meningkat seiring bertambahnya usia. Namun, pada kondisi imunosupresi misalnya pasien dengan HIV/AIDS, diabetes melitus, terapi antibiotik jangka panjang, atau terapi kortikosteroid *Candida glabrata* dapat menjadi patogen oportunistik penyebab kandidiasis.[9]

Kontribusi *Candida glabrata* dalam penyakit manusia cukup signifikan. Spesies ini dilaporkan sebagai penyebab 15–25% kasus kandidiasis, menempati urutan kedua setelah *Candida albicans* pada kasus kandidemia di Amerika Serikat dan Eropa, dengan angka mortalitas yang dapat mencapai >45%.[9] Infeksi yang ditimbulkan mencakup kandidiasis oral, orofaringeal, vulvovaginal, traktus urinaria, hingga kandidiasis sistemik yang berhubungan dengan mortalitas tinggi (sekitar 53,8%). Selain itu, laporan dari India menyebutkan prevalensi kandidemia oleh *Candida glabrata* sebesar 18,05%, menegaskan perannya sebagai patogen klinis utama.[11]

Di Indonesia, studi retrospektif di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada 2017–2020 melaporkan *Candida glabrata* menyebabkan 5,95% kandidemia.[12] Studi lain di Rumah Sakit Pendidikan Provinsi Banten melaporkan 123 kasus kandidemia dari tahun 2011–2022 dengan jumlah proporsi *Candida glabrata* sebesar 13,0%, *Candida parapsilosis* (37,4%), dan *Candida tropicalis* (17,1%).[13] Hasil ini menegaskan peran penting *Candida glabrata* sebagai spesies non-*albicans* dengan kontribusi signifikan terhadap epidemiologi kandidemia di Indonesia.

Peningkatan kolonisasi *Candida glabrata* sering berkaitan dengan koeksistensi bersama *Candida albicans*, terutama pada pasien yang menjalani terapi antijamur azol, seperti flukonazol. Tekanan selektif akibat penggunaan azol pada *Candida albicans* dapat memicu dominasi *Candida glabrata* yang memiliki resistensi intrinsik maupun adaptif terhadap golongan ini. Oleh karena itu, *Candida glabrata* dianggap sebagai spesies non-*albicans Candida* dengan signifikansi klinis tinggi, ditandai oleh kemampuan bertahan dalam kondisi lingkungan yang bervariasi serta kecenderungan resisten terhadap terapi antijamur azol seperti flukonazol.

Morfologi

Secara historis, *Candida glabrata* awalnya digolongkan ke dalam genus *Torulopsis* karena tidak membentuk struktur filamen. Namun, sejak tahun 1978 diketahui bahwa pembentukan hifa atau pseudohifa bukanlah kriteria utama dalam klasifikasi genus *Candida*, sehingga spesies ini kemudian direklasifikasi menjadi bagian dari genus tersebut berdasarkan signifikansi klinisnya sebagai patogen manusia.[8]

Berbeda dengan spesies *Candida* lain yang bersifat polimorfik, *Candida glabrata* hanya memiliki satu bentuk morfologi, yaitu blastokonidia berbentuk bulat hingga oval dengan ukuran relatif kecil, sekitar 1–4 µm. Ukuran ini lebih kecil dibandingkan dengan *Candida albicans* (4–6 µm), *C. tropicalis* (4–8 µm), dan spesies Candida non-*albicans* lainnya. Selain itu, *Candida glabrata* bersifat haploid, berbeda dengan *Candida albicans* yang umumnya diploid, sehingga menunjukkan perbedaan mendasar pada aspek genetik dan fisiologinya.[9]

Pada media kultur *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), koloni *Candida glabrata* tampak halus, mengkilap, dengan warna krem yang serupa dengan spesies *Candida* lainnya, sehingga sulit dibedakan hanya berdasarkan morfologi koloni. Perbedaan lebih jelas terlihat pada media kromogenik seperti CHROMagar™ *Candida*, pada media kromogenik tersebut koloni *Candida glabrata* muncul dengan warna bervariasi antara putih, merah muda, hingga ungu keunguan. Karakteristik ini membedakannya dari *Candida albicans* yang biasanya berwarna biru kehijauan pada media yang sama.[9]

Dari sisi biokimia, *Candida glabrata* hanya mampu memfermentasi dan mengasimilasi glukosa serta trehalosa, sedangkan *Candida albicans* memiliki spektrum fermentasi gula yang lebih luas. Fakta ini menjadi salah satu parameter penting dalam uji identifikasi laboratorium. Selain itu, kesamaan filogenetik yang lebih dekat dengan *Saccharomyces cerevisiae* dibandingkan *Candida albicans* menjelaskan mengapa *Candida glabrata* cenderung mempertahankan bentuk morfologi tunggal tanpa kemampuan polimorfisme.[9]

Epidemiologi

Candida spp. merupakan flora normal pada tubuh manusia, khususnya di rongga mulut, saluran gastrointestinal, kulit, dan mukosa genital. Namun, pada kondisi imunosupresi, penggunaan antibiotik spektrum luas, perawatan intensif, maupun prosedur medis invasif, spesies ini dapat berperan sebagai patogen oportunistik penyebab kandidiasis.[8]

Secara global, *Candida albicans* masih menjadi penyebab utama kandidiasis, dengan prevalensi sekitar 70–80% kasus. Meski demikian, dalam dua dekade terakhir, terjadi pergeseran epidemiologi dengan meningkatnya insiden kandidiasis yang disebabkan oleh *non-albicans Candida* (NAC), termasuk *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, dan *Candida krusei*. Pergeseran ini sebagian besar dikaitkan dengan meningkatnya penggunaan antijamur golongan azol, yang menimbulkan tekanan selektif terhadap spesies yang sensitif dan memungkinkan spesies resisten berkembang.[8]

Data surveilans internasional menunjukkan *Candida glabrata* sebagai salah satu penyebab utama kandidemia. Survei *European Confederation of Medical Mycology* melaporkan sekitar 14% kasus kandidiasis disebabkan oleh spesies ini, dengan mortalitas lebih tinggi dibandingkan spesies *Candida* lainnya. Di Amerika Serikat, program surveilans nasional (1995–1998) dan studi SENTRY melaporkan peningkatan konsisten kasus infeksi aliran darah akibat *Candida glabrata*, menempati posisi kedua setelah *Candida albicans*. Mortalitas akibat kandidemia oleh *Candida glabrata* dapat mencapai hampir 50%, mencerminkan signifikansi klinis infeksi ini.[9]

Di Indonesia, hasil surveilans retrospektif yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2020-2023, diperoleh 48 isolat *Candida* dari spesimen darah pasien dengan diagnosis kandidemia. Dari keseluruhan isolat tersebut, spesies *Candida glabrata* teridentifikasi sebanyak 2,1%, menunjukkan keterlibatan spesies non-*albicans Candida* dalam infeksi aliran darah pada pasien di RSUD Dr. Soetomo. Kandidemia yang disebabkan *Candida glabrata* relatif lebih rendah dibandingkan *Candida albicans*, tetapi menunjukkan relevansi klinis yang signifikan khususnya terkait profil kecenderungannya terhadap resistensi antijamur

golongan azol.[14]

Distribusi spesies juga menunjukkan variasi geografis. Di Eropa, *Candida glabrata* menempati urutan ketiga penyebab kandidemia setelah *Candida albicans* dan *Candida parapsilosis*. Sementara di India, prevalensi *Candida glabrata* pada kasus kandidemia dilaporkan sebesar 18,05%, menempati urutan kedua setelah *Candida albicans*.[11] Tingginya mortalitas yang berkaitan dengan infeksi *Candida glabrata* dipengaruhi oleh resistensi bawaan maupun adaptif terhadap flukonazol, serta keterlambatan diagnosis dan pengobatan.

Pasien dengan riwayat rawat inap berulang, penggunaan antibiotik jangka panjang, atau kondisi imunosupresi (misalnya pasien HIV/AIDS dan pasien di unit perawatan intensif) merupakan kelompok yang paling berisiko. Selain itu, *Candida glabrata* sering diidentifikasi sebagai penyebab kandidiasis oral, baik sebagai infeksi tunggal maupun bersamaan dengan *Candida albicans*, dan pada kondisi tertentu dapat berkembang menjadi kandidiasis sistemik dengan prognosis yang buruk.[9]

Patogenesis

Patogenesis *Candida glabrata* melibatkan interaksi kompleks antara faktor virulensi jamur dan mekanisme pertahanan inang. Tidak seperti *Candida albicans* yang memiliki kemampuan polimorfisme luas, *Candida glabrata* tetap dalam bentuk ragi (*yeast form*) tetapi mengembangkan strategi lain yang memungkinkan kolonisasi, invasi, serta resistensi terhadap sistem imun inang dan terapi antijamur.[3]

Salah satu faktor penting adalah kemampuan sekresi enzim, termasuk fosfolipase, protease, dan hemolisin, yang berfungsi merusak jaringan epitel inang dan memfasilitasi penetrasi sel jamur. Selain itu, protein dinding sel seperti *Cell Wall Protein 1* (Cwp1) turut berperan dalam menembus sel inang.[3]

Adhesi merupakan langkah awal kolonisasi yang disebabkan oleh protein *epithelial adhesin* (EPA). Protein adhesin ini memungkinkan *Candida glabrata* menempel kuat pada sel epitel, memulai pembentukan biofilm, dan mempertahankan keberlangsungan infeksi. Biofilm yang terbentuk berperan sebagai perisai pelindung terhadap sistem imun serta menurunkan efektivitas terapi antijamur, meskipun biofilm *Candida glabrata* relatif lebih tipis dibandingkan milik *Candida albicans*.[3]

Selain adhesi dan biofilm, dinding sel *Candida glabrata* juga memiliki kemampuan adaptif dengan meningkatkan kandungan kitin saat terpapar obat antijamur, menghasilkan struktur yang lebih tebal dan sulit ditembus. Dinding sel tidak hanya berfungsi sebagai pelindung, tetapi juga menjadi komponen penting resistensi terhadap terapi.[3]

Mekanisme pengambilan besi juga menjadi kunci patogenisitas. Meskipun inang membatasi ketersediaan besi melalui *nutritional immunity*, *Candida glabrata* mampu memperoleh besi dari hemoglobin melalui mekanisme siderofor atau reduksi ion Fe^{3+}, sehingga tetap dapat bertahan dalam kondisi lingkungan yang miskin nutrien.[3]

Faktor genetik turut memengaruhi virulensi. Mutasi pada gen *PDR1* atau *CHS2* diketahui meningkatkan kemampuan *Candida glabrata* dalam menghadapi tekanan lingkungan sekaligus meningkatkan resistensi terhadap obat antijamur. Adaptasi lingkungan lainnya, seperti kemampuan bertahan hidup dalam makrofag, perubahan pH, serta penggunaan alternatif substrat energi (laktat, etanol) ketika glukosa terbatas, semakin memperkuat daya tahan spesies ini.[3]

Dengan demikian, patogenesis *Candida glabrata* tidak hanya bergantung pada faktor virulensi konvensional, melainkan juga pada kombinasi antara mekanisme adhesi, biofilm, adaptasi metabolik, dan mutasi genetik yang menjadikannya patogen oportunistik penting dengan resistensi terapi yang signifikan.

Resistensi Obat Antijamur

Resistensi antijamur pada *Candida glabrata* merupakan tantangan klinis utama karena berkontribusi terhadap meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas pada kasus kandidiasis invasif. Spesies ini memiliki resistensi bawaan terhadap flukonazol dengan tingkat kepekaan yang lebih rendah dibandingkan *Candida albicans*, dan dalam beberapa dekade terakhir menunjukkan kecenderungan berkembangnya resistensi sekunder terhadap golongan azol maupun echinocandin.

Obat golongan azol, seperti flukonazol, bekerja dengan menghambat enzim *lanosterol 14-α-demethylase* yang dikode oleh gen *ERG11*. Enzim ini berperan dalam biosintesis ergosterol, komponen utama membran sel jamur. Mutasi pada gen *ERG11* mengurangi afinitas enzim terhadap azol, sehingga jalur biosintesis ergosterol tetap berjalan meskipun terjadi paparan obat. Selain itu, mutasi pada regulator transkripsi *PDR1* dapat menginduksi ekspresi berlebih dari pompa efluks, termasuk transporter ABC seperti *CgCDR1*, *CgCDR2*, dan *CgSNQ2*. Peningkatan aktivitas pompa efluks ini menurunkan konsentrasi intraseluler obat, sehingga efektivitas terapi berkurang.[3]

Selain mekanisme genetik, resistensi juga dapat melalui modifikasi jalur biosintesis sterol yang memungkinkan jamur mengurangi ketergantungan pada enzim target azol. Instabilitas kromosom, termasuk duplikasi segmen yang membawa gen transporter (misalnya *AUS1* dan *PDH1*), juga berkontribusi pada peningkatan kemampuan bertahan terhadap tekanan antijamur.[3]

Resistensi terhadap echinocandin, yang bekerja dengan menghambat sintesis β-1,3-glukan pada dinding sel, umumnya terkait dengan mutasi pada gen *FKS1* atau *FKS2*. Mutasi ini mengurangi ikatan obat terhadap target enzim, sehingga dinding sel tetap dapat dipertahankan meskipun terjadi paparan echinocandin.[15,16]

Selain faktor genetik, resistensi *Candida glabrata* juga dipengaruhi oleh disfungsi mitokondria. Fenomena *petite mutants*, yaitu defisiensi DNA mitokondria, meningkatkan ekspresi gen resistensi akibat mutasi *PDR1* dan berhubungan dengan peningkatan virulensi isolat. Faktor fisiologis dan lingkungan turut memodulasi respons terhadap terapi, misalnya kondisi pH rendah pada traktus genital wanita yang menurunkan efektivitas azol, serta penuaan sel yang meningkatkan aktivitas pompa efluks.[3]

Dengan demikian, resistensi antijamur pada *Candida glabrata* merupakan hasil interaksi kompleks antara mutasi genetik, regulasi ekspresi gen, perubahan metabolisme sterol, instabilitas kromosom, disfungsi mitokondria, serta faktor lingkungan. Kompleksitas ini menjadikan pengobatan infeksi *Candida glabrata* sulit ditangani dan seringkali membutuhkan pendekatan terapeutik yang lebih agresif serta pengembangan strategi antijamur baru.

Deteksi Kepekaan Jamur

Uji kepekaan antijamur merupakan komponen penting dalam penatalaksanaan kandidiasis, terutama pada kasus yang disebabkan oleh *Candida glabrata* yang memiliki kecenderungan resistensi tinggi. Tujuan utama pengujian ini adalah untuk menentukan profil sensitivitas isolat jamur terhadap agen antijamur tertentu serta memastikan efektivitas terapi. Standarisasi metode pengujian dilakukan berdasarkan pedoman *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) maupun *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).[17]

Metode yang umum digunakan meliputi *broth microdilution* dan *disk diffusion method*. *Broth microdilution* dilakukan dengan menumbuhkan isolat pada medium cair yang mengandung seri pengenceran bertingkat dari obat antijamur. Nilai yang diperoleh adalah *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC), yaitu konsentrasi terendah yang dapat menghambat pertumbuhan jamur. *Disk diffusion method* dilakukan dengan meletakkan cakram berisi agen antijamur pada permukaan media agar yang telah diinokulasi dengan jamur. Hambatan pertumbuhan ditandai dengan zona bening di sekitar cakram, yang kemudian diukur diameternya dan dibandingkan dengan nilai *breakpoint* untuk menentukan kategori sensitif, intermediet, atau resisten.[18,19]

Selain metode manual, sistem otomatis seperti VITEK 2 (bioMérieux) banyak digunakan untuk mempercepat proses identifikasi spesies sekaligus uji kepekaan. Sistem ini memanfaatkan kartu uji dengan sumur berisi berbagai konsentrasi agen antijamur, dan hasil MIC diperoleh melalui pembacaan spektrofotometrik. Akurasi metode ini telah menunjukkan kesesuaian lebih dari 95% dengan metode referensi CLSI maupun EUCAST, serta mampu menghasilkan laporan dalam waktu 12–18 jam.[17]

Interpretasi hasil uji kepekaan sangat bergantung pada nilai *breakpoint* yang ditetapkan. CLSI dan EUCAST memiliki perbedaan dalam penentuan nilai ambang, sehingga hasil pengujian

perlu dilaporkan sesuai standar yang digunakan. Penetapan *breakpoint* penting karena menentukan apakah suatu isolat dikategorikan sebagai sensitif, intermediet, atau resisten terhadap obat antijamur tertentu.[17]

Dengan meningkatnya prevalensi resistensi antijamur pada *Candida glabrata*, pemeriksaan kepekaan in vitro menjadi langkah esensial dalam memilih terapi yang tepat, mencegah kegagalan pengobatan, serta mengurangi risiko mortalitas.

Identifikasi Spesies

Identifikasi spesies *Candida* merupakan langkah penting dalam diagnostik laboratorium, mengingat perbedaan profil resistensi antijamur antar spesies dapat berdampak signifikan terhadap pilihan terapi. Pada *Candida glabrata*, identifikasi dilakukan melalui pendekatan makroskopik, mikroskopik, biokimia, hingga molekuler.

Makroskopik dan Mikroskopik

Secara makroskopik, koloni *Candida glabrata* pada media *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA) biasanya tampak berwarna krem hingga putih, halus, dan mengilap, dengan ukuran relatif kecil dibandingkan spesies *Candida* lainnya. Pada media kromogenik seperti CHROMagar™ *Candida*, koloni *Candida glabrata* muncul dalam variasi warna putih, merah muda, hingga ungu keunguan. Secara mikroskopik, *Candida glabrata* hanya berbentuk blastokonidia dengan ukuran 1–4 µm, tidak membentuk hifa maupun pseudohifa, sehingga berbeda dengan *Candida albicans* atau *Candida tropicalis*.[20]

VITEK 2

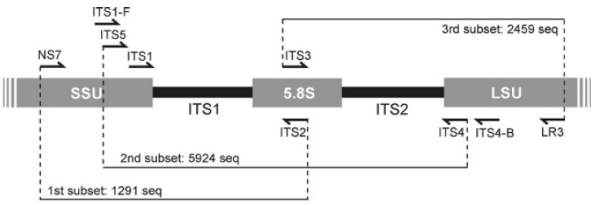
Sistem otomatis VITEK 2 (bioMérieux) memungkinkan identifikasi spesies *Candida* dengan cepat dan akurat melalui analisis biokimiawi menggunakan kartu YST. Kartu ini berisi 64 sumur dengan berbagai substrat yang mendeteksi aktivitas metabolik jamur.[21] Proses identifikasi berlangsung dalam waktu sekitar 18–24 jam dengan tingkat akurasi lebih dari 95%. Selain identifikasi, sistem ini juga dapat mengukur *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) terhadap berbagai agen antijamur, sehingga berfungsi ganda sebagai metode diagnostik dan uji kepekaan.[22]

Polymerase Chain Reaction (PCR)

Metode molekuler berbasis PCR digunakan untuk meningkatkan akurasi identifikasi. Berbagai target genetik dapat digunakan, namun yang paling umum adalah daerah *Internal Transcribed Spacer* (ITS) dan D1/D2 dari subunit besar rDNA. Teknik PCR menggunakan primer universal ITS1 dan ITS4 telah terbukti efektif dalam membedakan berbagai spesies *Candida* melalui variasi ukuran pita DNA hasil amplifikasi.[23]

ITS (*Internal Transcribed Spacer*)

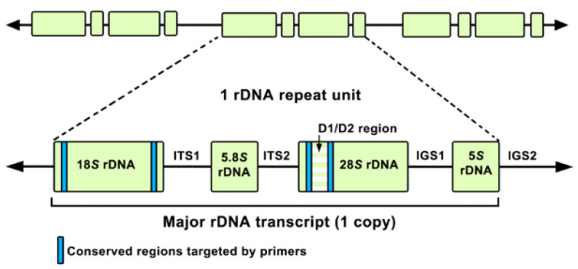
Daerah ITS terdiri dari ITS1, gen 5.8S rDNA, dan ITS2, yang terletak di antara gen 18S dan 28S rDNA. Variasi sekuens dan ukuran pada daerah ITS menjadikannya DNA barcode universal untuk fungi. Pada *Candida spp.*, ukuran pita ITS berbeda antar spesies, misalnya *Candida albicans* 535 bp, *Candida tropicalis* 524 bp, dan *Candida glabrata* 871 bp. Oleh karena itu, analisis ITS melalui PCR merupakan metode sensitif dan spesifik untuk identifikasi.[24]



Gambar 1. Posisi daerah ITS1 dan ITS4[24]

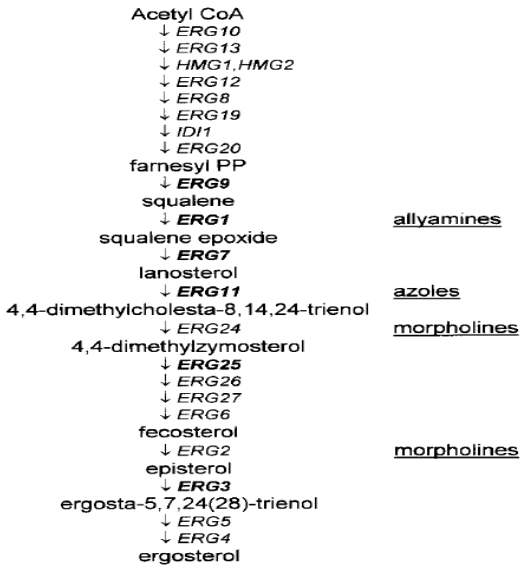
D1/D2

Daerah D1/D2 pada subunit besar (LSU, 26S rDNA) juga sering digunakan sebagai marker tambahan. Sekuens D1/D2 memiliki tingkat variabilitas tinggi antar spesies sehingga efektif dalam membedakan takson, bahkan pada tingkat strain. Analisis sekuens D1/D2 dengan basis data seperti NCBI BLAST mampu memperkuat hasil identifikasi dan memberikan keakuratan lebih tinggi bila dikombinasikan dengan ITS.[25]



Gambar 2. Alur skematis gen rDNA pada jamur[25]

Dengan demikian, kombinasi antara metode konvensional (morfologi dan biokimia) dengan metode molekuler (PCR berbasis ITS dan D1/D2) memberikan hasil identifikasi yang lebih komprehensif. Pendekatan multimodal ini penting mengingat *C. glabrata* sering kali sulit dibedakan dari spesies lain bila hanya menggunakan metode morfologis atau biokimia semata.



Gambar 3. Skema mekanisme kerja antijamur azol dalam menghambat aktivitas gen ERG11 pada jalur biosintesis ergosterol[27,28]

Gen ERG11

Gen *ERG11* mengkode enzim *lanosterol 14-α-demetilase* yang berperan penting dalam jalur biosintesis ergosterol, komponen utama membran sel jamur. Enzim ini merupakan target utama obat antijamur golongan azol, khususnya flukonazol. Hambatan terhadap enzim ini akan menyebabkan akumulasi sterol toksik dan defisiensi ergosterol, sehingga membran sel menjadi tidak stabil dan pertumbuhan jamur terganggu.[26]

Pada *Candida glabrata*, mutasi pada gen *ERG11* diketahui berhubungan erat dengan timbulnya resistensi terhadap azol. *Point mutation* dapat mengubah konfigurasi situs pengikatan enzim sehingga afinitas terhadap flukonazol berkurang. Akibatnya, obat tidak lagi efektif menghambat jalur biosintesis ergosterol. Beberapa mutasi bahkan dapat meningkatkan aktivitas enzim atau memungkinkan jamur tetap mempertahankan fungsi membran meski dalam kondisi tekanan obat.[26]

Analisis terhadap gen ERG11 menjadi penting untuk memetakan variasi genetik yang mungkin berperan dalam mekanisme resistensi. Studi molekuler menggunakan teknik PCR dan sekuensing DNA memungkinkan identifikasi perubahan nukleotida pada seluruh panjang gen, bukan hanya pada fragmen tertentu. Pendekatan ini dapat mengungkap mutasi baru maupun kombinasi mutasi yang berkontribusi pada tingkat resistensi yang berbeda-beda.[26]

PENUTUP

Candida glabrata merupakan salah satu spesies *non-albicans Candida* dengan signifikansi klinis yang semakin meningkat. Karakteristik biologisnya yang unik termasuk bentuk morfologi sederhana, kemampuan adhesi kuat, pembentukan biofilm, serta mekanisme adaptasi metabolik mendukung perannya sebagai patogen oportunistik. Pergeseran epidemiologi dengan meningkatnya kasus kandidiasis akibat *Candida glabrata*, khususnya kandidemia, menegaskan urgensi pemahaman lebih dalam mengenai patogenesis dan resistensinya.

Resistensi terhadap antijamur, terutama flukonazol, menjadi tantangan terbesar dalam tata laksana infeksi yang disebabkan oleh *Candida*

glabrata. Mekanisme resistensi yang kompleks, meliputi mutasi gen *ERG11*, regulasi pompa efluks, disfungsi mitokondria, hingga instabilitas kromosom, memperlihatkan bahwa spesies ini mampu beradaptasi secara dinamis terhadap tekanan terapi. Oleh karena itu, deteksi kepekaan antijamur berbasis standar internasional (CLSI/EUCAST) dan penggunaan metode molekuler seperti PCR, ITS, dan D1/D2 menjadi penting untuk identifikasi yang akurat serta pemilihan terapi yang tepat.

Selain memberikan kontribusi pada diagnosis dan manajemen klinis, studi gen *ERG11* membuka peluang dalam mengungkap keragaman genetik serta pola mutasi lokal yang mungkin mempengaruhi profil resistensi. Pengetahuan ini sangat relevan untuk mendukung pengembangan strategi terapi yang lebih efektif, terutama di wilayah dengan keterbatasan data epidemiologi seperti Indonesia.

Dengan demikian, pemahaman komprehensif mengenai aspek biologis, epidemiologis, patogenesis, resistensi, serta pendekatan diagnostik *Candida glabrata* diharapkan dapat memperkuat upaya pencegahan, diagnosis dini, serta penatalaksanaan infeksi yang lebih tepat guna, sekaligus mendorong penelitian lebih lanjut terkait mekanisme molekuler resistensi antijamur pada spesies ini.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam penyusunan, analisis, maupun publikasi artikel review ini. Seluruh isi naskah disusun murni untuk kepentingan akademik dan pengembangan ilmu pengetahuan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, khususnya Departemen Parasitologi Klinik, atas dukungan fasilitas akademik dan ilmiah yang memungkinkan tersusunnya tinjauan literatur ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pais, P., Galocha, M., Takahashi-Nakaguchi, A., Chibana, H. & Teixeira, M. C. Multiple genome analysis of Candida glabrataclinical isolates renders new insights into genetic diversity and drug resistance determinants. *Microbial Cell* 9, 174–189 (2022).
2. El Said, M. *et al.* Detection of ERG11 gene in fluconazole resistant urinary candida isolates. *Egypt J Immunol* 29, 134–147 (2022).
3. Hassan, Y., Chew, S. Y. & Than, L. T. L. Candida glabrata Pathogenicity and Resistance Mechanisms. (2021).
4. Garey, K. W. *et al*. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clinical Infectious Diseases* 43, 25–31 (2006).
5. Merdan, O. *et al.* Investigation of the Defective Growth Pattern and Multidrug Resistance in a Clinical Isolate of Candida glabrata Using Whole-Genome Sequencing and Computational Biology Applications. *Microbiol Spectr* 10, (2022).
6. Duggan, S. & Usher, J. Candida glabrata: A powerhouse of resistance. *PLoS Pathog* 19, (2023).
7. Kumar, K., Askari, F., Sahu, M. S. & Kaur, R. Candida glabrata: A lot more than meets the eye. *Microorganisms* (2019).
8. Fidel, P., Vazquez, J. & Sobel, J. Candida glabrata Review of Epidemiology, Pathogenesis, and. *American Society for Microbiology* 80–96 (1999).
9. Rodrigues, C. F., Rodrigues, M. E., Silva, S. & Henriques, M. Candida glabrata biofilms: How far have we come? *Journal of Fungi* 3, (2017).
10. Ahmad, K. M. *et al.* Genome structure and dynamics of the yeast pathogen Candida glabrata. *FEMS Yeast Res* 14, 529–535 (2014).
11. Gupta, A., Gupta, A. & Varma, A. Candida glabrata candidemia: An emerging threat in critically ill patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 19, 151–154 (2015).
12. Wulandari, A., Hapsari, R., Sari, D., Puspitasari, I. & Tugasworo Pramukarso, D. Antifungal susceptibility profile of Candida spp. causing candidemia in an Indonesian tertiary hospital. *Indonesian Society for Clinical Microbiology | JCMID* 1, 28–32 (2021).

13. Wiwing, V., Suryadinata, N. & Lumbuun, N. Changing Pattern of Non Albicans Candidemia: Occurence and Susceptibility Profile in an Indonesian Secondary Teaching Hospital. *Afr J Infect Dis* 18, 5–9 (2024).
14. Wardatun, F., Nurul Wiqoyah & Evy Ervianty. Profil Spesies Candida dan Pola Kepekaan antijamur pada Pasien Candidemia Darah di Unit Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Periode 2020-2023. *Jurnal Kesehatan Tambusai* (2024).
15. Alexander, B. D. *et al.* Increasing echinocandin resistance in candida glabrata: Clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clinical Infectious Diseases* 56, 1724–1732 (2013).
16. Vallabhaneni, S. *et al.* Epidemiology and risk factors for echinocandin nonsusceptible Candida glabrata bloodstream infections: Data from a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008-2014. *Open Forum Infect Dis* 2, (2015).
17. Rizky Reza, N., Shw, T., Basuki, S. & Anwar Malang, S. *Uji Kepekaan In Vitro Flukonazol Terhadap Spesies Candida Penyebab Kandidiasis Oral Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Vitek II*. (2017).
18. Pfaller, M. A. *et al.* Results from the artemis disk global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: A 10.5-year analysis of susceptibilities of candida species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol* 48, 1366–1377 (2010).
19. William Marquardt, Linda Stang & Jim Yakimec. Autoverification of Medical Laboratory Results for Specific Disciplines. Volume 39, (2019).
20. Silva, S. *et al*. Candida glabrata, Candida parapsilosis and Candida tropicalis: Biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev* 36, 288–305 (2012).
21. www.biomerieux.com/vitek-2. *Diakses tanggal 6 September 2025*.
22. Pincus, D. H. Microbial Identification Using The Biomerieux Vitek 2 System. *Encyclopedia of Rapid Microbiological Methods* (2024).
23. Vu, D. *et al*. DNA barcoding analysis of more than 9 000 yeast isolates contributes to quantitative thresholds for yeast species and genera delimitation. *Stud Mycol* 85, 91–105 (2016).
24. Bellemain, E. *et al.* ITS as an environmental DNA barcode for fungi: an in silico approach reveals potential PCR biases. *BMC Microbiol* 10, 189 (2010).
25. Kidd, Sarah., Halliday, C. L. ., Alexiou, Helen. & Ellis, David. Descriptions of medical fungi. *Mycology Unit, SA Pathology, Adelaide, Australia* (2016).
26. Al-Baqsami, Z. F., Ahmad, S. & Khan, Z. Antifungal drug susceptibility, molecular basis of resistance to echinocandins and molecular epidemiology of fluconazole resistance among clinical Candida glabrata isolates in Kuwait. *Sci Rep* 10, (2020).
27. Hu, C. *et al.* Abnormal ergosterol biosynthesis activates transcriptional responses to antifungal azoles. *Front Microbiol* 9, (2018).
28. Henry, K. W., Nickels, J. T. & Edlind, T. D. *Upregulation of ERG Genes in Candida Species by Azoles and Other Sterol Biosynthesis Inhibitors*. vol. 44 (2000).