

ABSTRACT

An estimated 3.5 billion people are affected by oral diseases. Examples of common oral diseases are dental caries and gingivitis, which are linked to the presence of *Candida albicans*. Many oral diseases, especially gingivitis, *C. albicans* is found in excessive amounts, suggesting the association of its presence with various oral diseases. Prescribing antifungal agents should suffice to eradicate the infection, but it has led to unintended consequences as *C. albicans* develop resistance after prolonged exposure mediated by biofilm formation. This condition is also exacerbated as new antifungal agents' development lags. Given these challenges, drug repurposing has appeared as new proposition in drug development strategy. Its readily available clinical data allows faster and cheaper drug development. Through the FAERS database analysis, it is possible to observe potential drugs as new antibiofilm agents.

This research method begins with the analysis of the FAERS database using R Software to determine the ROR value and Z score, reporting the incidence of oral and dental diseases. Amphotericin B (Amp) antifungal MIC test against *C. albicans* ATCC 10231 resulted in the discovery of the IC₅₀ of Amp at 0.5 µg/mL. The antibiofilm assay was performed on a 24-well plate. *C. albicans* ATCC 10231 were treated with individual and combination of Amp and drug candidates at concentrations of 0.023 µg/mL; 0.069 µg/mL; 0.23 µg/mL; 0.69 µg/mL; 2.29 µg/mL; 6.88 µg/mL. *C. albicans* ATCC 10231 was incubated for 24 hours at 30°C. Then, the entire biofilm at the bottom of the well was swabbed using a cotton swab, and the number of colonies that grew was counted using the plate count method. The data obtained were then analyzed by One-Way ANOVA test.

The results of the FAERS database analysis obtained Lamivudine (LMV) as a candidate for gingivitis drug repurposing with log ROR < -1 and absolute Z score > 50, indicating that the use of LMV can potentially reduce the reported incidence of gingivitis. It was found that the combination of LMV 0.023 µg/mL; 0.069 µg/mL; 0.23 µg/mL; 0.69 µg/mL; 2.29 µg/mL; 6.88 µg/mL with Amp 0.5 µg/mL could not increase the sensitivity of Amp in inhibiting the planktonic growth of *C. albicans* ATCC 10231 with a p-value of percentage inhibition of 0.358 and CFU/mL of 0.058. This combination also did not show a synergistic effect in percentage inhibition against *C. albicans* ATCC 10231 biofilm formation with a p-value of 0.091. CFU count of antibiofilm assay of combined LMV and Amp 1 µg/mL compared to sole Amp 1 µg/mL shows no significant difference with p-value of 0.5. Indicating no significant effect of LMV and Amp combination compared to sole Amp against *C. albicans* biofilm.

Keywords: gingivitis, *Candida albicans*, drug repurposing, antibiofilm, FAERS database

ABSTRACT

Diperkirakan 3,5 miliar orang menderita penyakit mulut. Contoh penyakit mulut yang umum adalah karies gigi dan gingivitis, yang berkaitan dengan keberadaan *Candida albicans*. Pada banyak penyakit mulut, terutama gingivitis, *C. albicans* ditemukan dalam jumlah berlebihan, menunjukkan hubungan keberadaannya dengan berbagai penyakit mulut. Pemberian resep agen antijamur seharusnya cukup untuk membasmi infeksi, tetapi hal ini telah menyebabkan konsekuensi yang tidak diinginkan karena *C. albicans* mengembangkan resistensi setelah paparan jangka panjang yang dimediasi oleh pembentukan biofilm. Kondisi ini juga diperburuk oleh keterlambatan pengembangan agen antijamur baru. Mengingat tantangan ini, penggunaan kembali obat telah muncul sebagai proposisi baru dalam strategi pengembangan obat. Data klinisnya yang tersedia secara luas memungkinkan pengembangan obat yang lebih cepat dan lebih murah. Melalui analisis basis data FAERS, dimungkinkan untuk mengamati obat potensial sebagai agen antibiofilm baru.

Metode penelitian ini dimulai dengan analisis basis data FAERS menggunakan Perangkat Lunak R untuk menentukan nilai ROR dan skor Z, yang melaporkan insidensi penyakit mulut dan gigi. Uji MIC antijamur Amfoterisin B (Amp) terhadap *C. albicans* ATCC 10231 menghasilkan IC50 Amp pada 0,5 µg/mL. Uji antibiofilm dilakukan pada pelat 24 sumur. *C. albicans* ATCC 10231 diobati dengan kandidat Amp dan obat secara individual dan kombinasi pada konsentrasi 0,023 µg/mL; 0,069 µg/mL; 0,23 µg/mL; 0,69 µg/mL; 2,29 µg/mL; 6,88 µg/mL. *C. albicans* ATCC 10231 diinkubasi selama 24 jam pada suhu 30°C. Kemudian, seluruh biofilm di dasar sumur diusap menggunakan kapas, dan jumlah koloni yang tumbuh dihitung menggunakan metode hitungan lempeng. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan uji One-way ANOVA.

Hasil analisis basis data FAERS menunjukkan Lamivudine (LMV) sebagai kandidat untuk repurposing obat gingivitis dengan log ROR < -1 dan skor Z absolut > 50, yang menunjukkan bahwa penggunaan LMV berpotensi mengurangi insidensi gingivitis yang dilaporkan. Ditemukan bahwa kombinasi LMV 0,023 µg/mL; 0,069 µg/mL; 0,23 µg/mL; 0,69 µg/mL; 2,29 µg/mL; 6,88 µg/mL dengan Amp 0,5 µg/mL tidak dapat meningkatkan sensitivitas Amp dalam menghambat pertumbuhan planktonik *C. albicans* ATCC 10231 dengan nilai p persentase penghambatan sebesar 0,358 dan CFU/mL sebesar 0,058. Kombinasi ini juga tidak menunjukkan efek sinergis dalam persentase penghambatan pembentukan biofilm *C. albicans* ATCC 10231 dengan nilai p 0,091. Jumlah CFU uji antibiofilm kombinasi LMV dan Amp 1 µg/mL dibandingkan dengan Amp 1 µg/mL tunggal tidak menunjukkan perbedaan signifikan dengan nilai p 0,5. Hal ini menunjukkan tidak adanya efek signifikan kombinasi LMV dan Amp dibandingkan dengan Amp tunggal terhadap biofilm *C. albicans*.

Kata kunci: gingivitis, *Candida albicans*, penggunaan obat kembali, antibiofilm, FAERS database