

616.5015

PRA

u ei

**UJI KOMPARATIF
PEMAKAIAN KRIM BUTENAFINE – HCI 1%
DENGAN KRIM KETOKONASOL NITRAT 2%
PADA PENDERITA TINEA KRURIS**

(Studi Di Pondok Pesantren Toriqoh Kyai Ageng Giri Kusuma Mranggen Demak)

Prasetyadi

Laporan Penelitian Pendidikan Dokter Spesialis
Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro



**Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin
FK Universitas Diponegoro/ RSUP Dr Kariadi
Semarang**

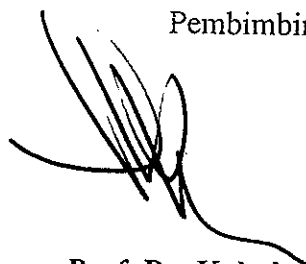
2001

UPT-PUSTAK UNDIP

Dipertahankan di depan Panitia Penguji Karya Akhir
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang

Menyetujui

Pembimbing I



Prof. Dr. Kabulrachman, SpKK.

NIP. 130 354 867

Pembimbing II



Dr. Subakir, SpMK, SpKK

NIP. 130 520 506

Karya Akhir ini dikerjakan di Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang

Ketua Bagian / SMF



Dr. Sugastiasri Sumaryo, SpKK

NIP. 130 254 880

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini dengan judul :

**UJI KOMPARATIF PEMAKAIAN KRIM BUTENAFINE HIDROKLORID 1%
DENGAN KRIM KETOKONASOL NITRAT 2% PADA PENDERITA TINEA
KRURIS : *Studi di Pondok Pesantren Toriqoh Kyai Ageng Giri Kusuma
Mranggen Demak***

yang merupakan salah satu syarat bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, saya ucapkan terima kasih atas izin dan kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialis di bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih kepada yang saya hormati :

1. Bapak Prof. Dr. Hartadi, Sp.KK. Guru Besar Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dengan kesabaran dan ketulusan hati telah mendidik dan membimbing sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.
2. Ibu Dr. Sugastiasri Sumaryo, Sp.KK. Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, selama mengikuti Program

Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang telah memberikan bimbingan serta petunjuk selama saya mengikuti pendidikan.

3. Bapak Dr. Moch. Affandi, Sp.KK. Ketua Program Studi Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan penuh kesabaran memberikan dorongan, bimbingan dan pengarahan selama menempuh pendidikan .
4. Bapak Prof. Dr. Kabulrachman Sp.KK. selaku pembimbing utama penelitian, saya ucapkan terima kasih yang tak terhingga atas kesediaannya memberikan pengarahan, dorongan dan sebagai nara sumber dalam pembuatan karya akhir ini, dan juga pada saat saya menempuh pendidikan.
5. Bapak Dr. Subakir Sp.MK., Sp.KK. Selaku pembimbing penelitian yang telah memberi arahan, bimbingan dalam melaksanakan penelitian ini.
6. Ibu Dr. Sutjiningrum Indrayanti, Sp.KK. Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP yang telah memberi masukan saya selama penyusunan karya akhir dan selama mengikuti pendidikan.
7. Ibu Dr. Meilien Himbawani, Sp.KK. Sekretaris Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberi pengarahan dan membimbing selama saya mengikuti pendidikan.
8. Seluruh staf Pengajar Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan semangat dan nasehat, sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.

9. Kepada yth. Pimpinan Pondok Pesantren Toriqoh Ky. Ageng Giri Kusumo Mranggen Demak atas kesempatan dan penyediaan sarana dalam mendukung penelitian ini.
10. Kepada PT. Kalbe Farma (Tbk) saya ucapkan banyak terima kasih atas bantuan sarana obat-obatan selama penelitian ini.
11. Kepada PT. Roi Surya Prima Farma atas bantuan sarana obat-obatan selama penelitian ini.
12. Bapak Dr. Ari Udiyono, MKes. sebagai pembimbing metodologi yang telah memberi bimbingan dan petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data karya akhir ini.
13. Kepada kedua orang tuaku tercinta Mawardi dan Sukantiasih serta mertua (Alm) Maskuri dan ibu Murtini yang telah dengan sabar, mendidik, memberi dorongan semangat dan doa dalam saya menimba ilmu.
14. Yang tercinta istriku Asih Sri M beserta keempat putraku tersayang Pratiwi Prasetya Primisawitri, Ananda Prahardini Purnamasari, Irfany Arafiasetyanto Prihadi dan Ihsany Arafiasetyanto Prihadi saya ucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas pengertian, kesabaran, ketabahan, pengorbanan dan dukungan doa yang diberikan kepada saya selama menjalankan pendidikan.
15. Pada saudaraku kakak-kakak dan adik-adik, terima kasih atas segala bantuan dan doa sampai selesainya pendidikan ini.
16. Kepada seluruh karyawan/karyawati bagian Mikrobiologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang atas segala bantuan dan bimbingannya dalam pemeriksaan laboratorium sehingga penelitian ini dapat terselenggara dengan baik

17. Terakhir pada teman sejawat Residen Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, terutama kepada Dr. Ariana dan Dr. Khoirul Hadi atas kesediaannya membantu proses penelitian ini serta seluruh paramedis, karyawan/karyawati bagian /SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kerja sama, dorongan semangat dan bantuannya selama saya menjalani pendidikan.

Semoga karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi siapa saja yang membacanya, dan segala kritik dan saran yang membangun akan saya terima dengan senang hati.

Kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Agustus 2001

Peneliti

Prasetyadi

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	i
Daftar Isi	v
Daftar Tabel	vii
Summary	viii
Intisari	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar belakang masalah	1
I.2 Rumusan Masalah	2
I.3 Tujuan Penelitian	2
I.3.1 Tujuan Umum	2
I.3.2 Tujuan Khusus	2
I.3 Manfaat Penelitian	3
I.3.1 Dari aspek pendidikan dan ilmu pengetahuan	3
I.3.2 Dari aspek penelitian	3
I.3.3 Dari segi pelayanan kesehatan	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
Definisi	4
Epidemiologi	4
Etiologi	5
Patogenesis	5
Gambaran Klinis	7
Diagnosis Banding	7
Diagnosis	8

Penatalaksanaan	9
Kerangka Teori.....	16
BAB III HIPOTESIS.....	17
BAB IV METODOLOGI.....	18
A. Metode penelitian	18
B. Populasi	18
C. Sampel	18
D. Kriteria Inklusi	19
E. Kriteria Eksklusi	19
F. Penentuan diagnosis.....	19
G. Bahan dan Alat.....	20
H. Variabel	20
I. Kerangka konsep.....	22
J. Cara penilaian dan evaluasi	23
K. Cara Kerja.....	23
L. Terminasi penelitian	24
M. Pengolahan dan analisa data	24
N. Definisi Operasional	25
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	27
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	38
Daftar Pustaka	40
Lampiran 1 Surat Pernyataan	43
Lampiran 2 Status Penderita	44
Lampiran 3 hasil analisa statistik	49

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Distribusi peserta penelitian menurut jenis kelamin	27
Tabel 2	Distribusi penderita menurut usia	28
Tabel 3	Distribusi penderita menurut tingkat pendidikan	28
Tabel 4	Distribusi penderita menurut pekerjaan	29
Tabel 5	Frekuensi ganti pakaian dalam	29
Tabel 6	Distribusi penderita menurut jenis pakaian dalam dan pemakaian sarung	30
Tabel 7	Distribusi penderita menurut lokasi lesi	30
Tabel 8	Rerata lama sakit kedua kelompok penelitian	31
Tabel 9	Derajat berat ringan penyakit menurut kedua kelompok penelitian	32
Tabel 10	Pemeriksaan mikologis KOH 10%	32
Tabel 11	Pemeriksaan kultur	33
Tabel 12	Perbedaan skore klinis sebelum dan sesudah terapi	34
Tabel 13	Perbaikan klinis masing-masing kelompok berdasarkan waktu kunjungan	35
Tabel 14	Pemeriksaan ulang mikologik KOH 10% hari 14	36
Tabel 15	Pemeriksaan ulang mikologik KOH 10% hari 42	36
Tabel 16	Efek samping yang terjadi pada kedua kelompok penelitian	37

SUMMARY

There are many variations reported for antifungal drugs. Ketoconazole has been used commonly as an antifungal drug including tinea cruris. Butenafine, a new antifungal drug is a benzylamine derivative which suppress the biosynthesis of ergosterol at an earlier stage of the metabolite pathway than ketoconazole.

This study compared the effectiveness of butenafine hydrochloride 1 % cream and ketoconazole nitrat 2 % cream when used to treat tinea cruris.

Thirty five patients with tinea cruris and positive potassium hydroxide examination and mycologic culture were done to determine the aetiologic agent, were divided in two group, in a double blind randomized controlled trial. The butenafine group consisted of 18 patients, and 17 patients in the ketoconazole group. Of the 35 patients assessed for effectiveness, side effect and clinical improvement applied once daily for a period of 2 weeks and 4 weeks after the end of treatment.

Patients in the butenafine group had a higher percentage clinical improvement by day 7 (44.4 % vs 29.4 % $p > 0.05$), day 14 (72.3 % vs 58.8 % $p > 0.05$) and day 42 which 4 weeks after the end of treatment (84.3 % vs 64.8 %, $p > 0.05$), but no significance different than the ketoconazole group. Adverse effect definitely related to butenafine were limited to one case of mild irritation sensation after application.

Butenafine hydrochloride given for 2 weeks is effective in treating tinea cruris. The proportion of clinical improvement increased at the day 7, day 14 and day 42.

INTISARI

Banyak variasi yang dilaporkan dalam obat-obat anti jamur. Anti jamur Ketokonazol lazim digunakan sebagai obat anti jamur untuk tinea kruris. Buteinafine suatu anti jamur baru, merupakan turunan benzilamine menghambat biosintesis ergosterol pada stadium yang lebih awal dari pada ketokonazol.

Penelitian ini membandingkan efektivitas butenafine hidroklorid 1% dengan ketokonazol nitrat 2% pada pengobatan tinea kruris.

Tiga puluh lima pasien dengan tinea kruris dan pada pemeriksaan KOH positif dibagi dalam dua kelompok, secara acak terkontrol buta ganda. Kelompok butenafine terdiri dari 18 pasien, sedangkan kelompok ketokonazol 17 pasien. Pemeriksaan kultur dilakukan untuk menentukan etiologi spesies. Dari 35 pasien tersebut dinilai efektivitas, efek samping dan perbaikan klinik yang terjadi setelah pemberian selama 14 hari yang dioleskan sekali sehari.

Kelompok butenafine menunjukkan prosentase perbaikan klinik yang lebih tinggi dibanding kelompok ketokonazol, H7(44.4% vs 29.4% dengan $p > 0.05$), H14 (72.3% vs 58.8% dengan $p > 0.05$) dan H42 (83.3% vs 64.8% dengan $p > 0.05$), tetapi secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna. Efek samping hanya dijumpai pada satu kasus dari kelompok butenafine berupa iritasi ringan.

Butenafine yang diberikan selama 2 minggu efektif untuk pengobatan tinea kruris. Proporsi perbaikan klinik meningkat prosentasenya pada hari ke 7, 14 dan 42.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Infeksi jamur superfisialis termasuk penyakit infeksi kulit yang paling sering dijumpai di seluruh dunia.¹ Sekitar 10 - 20 % populasi mengalami infeksi jamur superfisialis.² Dermatofitosis merupakan infeksi jaringan yang mengandung keratin, disebabkan oleh jamur dermatofita.³ Infeksi dermatofitosis dikenal dengan nama Tinea, diklasifikasikan sesuai lokasi anatomik.⁴⁻⁶

Tinea kruris merupakan suatu dermatofitosis yang mengenai daerah lipatan paha, paha bagian medial atas, perineum, perianal dan abdomen bagian bawah.⁷⁻⁸

Tinea kruris merupakan dermatofitosis yang paling sering dijumpai. Budimulya di Jakarta tahun 1980 menemukan insidensi tinea kruris sekitar 68,5 % dari seluruh dermatofitosis, sedangkan Inneke di Ujung Pandang tahun 1986 sebesar 53,85 % dan Zainal H di Padang tahun 1993 sebesar 68,7 %, Budiarto di Purwokerto tahun 1999 menemukan 26,1 %.⁹⁻¹⁰

Etiologi yang paling sering dijumpai pada tinea kruris adalah spesies *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum* dan *Trichophyton mentagrophytes*.³⁻⁶ Di samping itu beberapa faktor predisposisi yang berperan dalam terjadinya tinea kruris antara lain keadaan lembab, obesitas, keringat berlebihan, pemakaian bahan pakaian yang kurang menyerap keringat.^{4-6,11-12}

Pengobatan tinea kruris beraneka ragam, namun biasanya membutuhkan waktu yang relatif lama.¹¹ Obat-obat konvensional seperti salep Whitfield, Sulfur presipitatum 4-6 %, viform 3-5 %, membutuhkan waktu penyembuhan yang

panjang. Penelitian Nyoman Yudha menyebutkan penggunaan salep Whitfield yang dimodifikasi membutuhkan waktu penyembuhan dengan rerata 25,4 hari. Sedangkan dalam penggunaan krim Ketokonazol nitrat 2 % membutuhkan waktu 19,5 hari¹³ Butenafine merupakan derivat alilamin atau benzilamin yaitu suatu anti jamur yang bekerja dengan menghambat sintesis squalene epoksidase.¹⁴⁻¹⁶ Sedangkan ketokonazol merupakan derivat imidasol, yang memiliki afinitas menghambat sintesis ergosterol yang berperan penting dalam pembentukan membran sel jamur.¹⁷⁻²⁰ Namun demikian alilamin atau benzilamine memiliki waktu lebih awal pada rangkaian biosintesis pembentukan membran sel jamur, sehingga memiliki aktivitas fungisida. Selain itu butenafine tidak tergantung pada enzim sitokrom P450.^{14-16, 21,22}

Oleh karena itu obat fungisida Butenafine hidroklorida 1% sebagai supresor biosintesis ergosterol telah terdapat di pasaran, namun demikian efektivitasnya dalam pengobatan Tinea kruris bila dibandingkan dengan ketokonazol nitrat 2% belum banyak diketahui.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah krim Butenafine hidroklorida 1 % memberikan hasil yang lebih baik dari pada krim Ketokonazol nitrat 2 % pada pengobatan tinea kruris.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum :

- Membandingkan hasil Pengobatan Tinea kruris menggunakan krim Butenafine hidroklorida 1 % dengan krim Ketokonazol 2 %.

1.3.2. Tujuan Khusus :

- Mengetahui efektivitas pengobatan krim Butenafine hidroklorida 1 % dan Ketokonazol nitrat 2%.
- Mengetahui waktu terjadinya perbaikan pada Tinea kruris

- Mengetahui efek samping pengobatan Butenafine hidroklorida 1 % dan Ketokonazol nitrat 2%
- Mengetahui pola spesies penyebab Tinea kruris
- Mengetahui tingkat perbaikan klinik Tinea kruris 4 minggu setelah pengobatan dihentikan.

I.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Dari aspek pendidikan dan ilmu pengetahuan

- Memberikan asupan tentang Pengobatan Tinea kruris dengan menggunakan krim Butenafine hidroklorida 1 % dan krim Ketokonazol nitrat 2 %.

1.4.2 Dari aspek penelitian

- Sebagai titik tolak penelitian lebih lanjut

1.4.3 Dari segi pelayanan kesehatan

Memberikan alternatif pilihan pengobatan yang lebih baik pada Tinea kruris dari segi efektivitas dan pemakaian krim Butenafine hidroklorida 1%

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Infeksi jamur superfisialis termasuk penyakit infeksi pada kulit yang paling sering dijumpai di seluruh dunia.¹ Sekitar 10 - 20 % populasi mengalami infeksi jamur superfisialis.² Dermatofitosis merupakan infeksi jaringan yang mengandung keratin, disebabkan oleh jamur dermatofita.³ Infeksi dermatofitosis dikenal dengan nama Tinea, diklasifikasikan sesuai lokasi anatomik.⁴⁻⁶

Definisi

Tinea kruris merupakan suatu dermatofitosis yang mengenai daerah lipatan paha, paha bagian medial atas, perineum, perianal dan abdomen bagian bawah.¹⁻⁸

Sinonim tinea kruris adalah “ringworm of the groin”, “jockey itch”, epidermofitosis inguinale, eksema marginatum Hebra.^{4-6,12,23}

Epidemiologi

Tinea kruris merupakan dermatofitosis yang paling sering dijumpai. Budimulya di Jakarta tahun 1980 menemukan insidensi tinea kruris sekitar 68,5 % dari seluruh dermatofitosis, sedangkan Inneke di Ujung Pandang tahun 1986 sebesar 53,85 % dan Zainal H di Padang 1993 sebesar 68,7 %, Budiarto di Purwokerto 1999 menemukan 26,1 %.^{9,10} Laki-laki dijumpai lebih banyak terkena dibanding wanita, biasanya mengenai penderita usia 18-60 tahun, tetapi paling banyak dijumpai pada usia antara 18 - 25 tahun serta antara 40 - 50 tahun.^{1,4,6,12}

Etiologi

Penyebab tinea kruris terutama adalah spesies *Epidermophyton floccosum* dan *Trichophyton rubrum*. Selain itu dapat juga disebabkan oleh *T. mentagrophytes* dan walaupun jarang disebabkan oleh *M. gallinae*.^{1-7,12}

Faktor - faktor yang mempengaruhi terjadinya infeksi jamur ini adalah iklim panas, lembab, pengeluaran keringat yang berlebihan, pakaian serba nilon, kebersihan, trauma kulit, lingkungan. Maserasi dan oklusif pada regio kruris memberikan kontribusi terhadap kondisi kelembaban sehingga menyebabkan perkembangan infeksi jamur. Tinea kruris pada umumnya akibat infeksi dermatofitosis di tempat lain pada individu yang sama. Autoinokulasi dari tinea pedis tidak lazim ditemukan. Tinea kruris memiliki sifat penularan yang tinggi dan epidemik minor dapat terjadi pada lingkungan sekolah dan komunitas semacam yang lain, pada umumnya akibat transmisi melalui handuk yang terkontaminasi atau lantai-lantai kamar mandi, shower, dan lain-lain. Di samping itu obesitas, penggunaan antibiotika, kortikosteroid serta obat-obat immunosupresan juga merupakan faktor predisposisi terjadinya penyakit jamur.^{4,6,11,12}

Patogenesis

Adanya kolonisasi hifa dan cabang-cabangnya di dalam jaringan keratin yang mati akan mengawali infeksi jamur. Hifa ini menghasilkan enzim keratolitik, yang kemudian berdifusi ke epidermis dan akhirnya menimbulkan reaksi inflamasi akibat kerusakan keratinosit. Pertumbuhan jamur dengan pola radial di dalam stratum korneum mengakibatkan timbulnya lesi yang sirsinar dengan memberikan batas yang jelas dan meninggi, yang disebut ringworm. Reaksi kulit semula berupa bercak atau

papul bersisik yang berkembang menjadi suatu reaksi peradangan.

Jamur golongan dermatofita ini dapat menimbulkan infeksi ringan sampai berat tergantung dari respon imun penderita. Kekebalan terhadap infeksi ini dapat melibatkan mekanisme imunologis maupun non imunologis. Mekanisme imunologis yang berperan adalah adanya aktivitas imunitas seluler, melalui mekanisme hipersensitivitas tipe lambat. Sedangkan mekanisme non imunologik antara lain melibatkan adanya asam lemak tidak jenuh berantai panjang di kulit dan substansi lain yang disebut sebagai *serum inhibitory factor*. Namun demikian bergantung pada berbagai faktor, dapat terjadi pula suatu resolusi spontan sehingga gejala klinis menghilang atau jamur hidup persisten selama beberapa tahun dan kambuh kembali. Gejala inflamasi ini merupakan reaksi eksematosa kulit akibat tereduksinya sistem imunitas seluler. Derajatnya sesuai dengan sensitisasi oleh dermatofita dan sejalan pula dengan derajat hipersensitivitas tipe lambat (HTL). HTL ini dimulai dengan penangkapan antigen jamur oleh sel Langerhans yang bekerja sebagai APC (Antigen Presenting Cell) yang mampu melakukan fungsi fagosit, memproduksi II-1 mengekspresikan antigen, reseptor Fc dan reseptor C3. Sel langerhans berkumpul dalam kulit membawa antigen ke dalam pembuluh getah bening kemudian menuju kelenjar getah bening dan mempertemukannya dengan limfosit yang spesifik. Sel oleh sel langerhans, peran serupa dilakukan pula oleh sel endotel, fibroblast dan keratinosit. Limfosit T yang telah aktif ini kemudian menginfiltrasi tempat infeksi dan melepaskan limfokin. Limfokin inilah yang mengaktifkan makrofag sehingga mampu membunuh jamur patogen.^{3,5,12,23}

Gambaran klinis

Pada umumnya gambaran dermatofitosis menunjukkan erupsi yang polimorf. Kelainan ini dapat bersifat akut atau menahun. Kelainan akut memberikan gambaran berupa makula yang eritematosus dengan erosi dan kadang-kadang terjadi ekskoriasi, dengan pinggir kelainan kulit tampak tegas dan aktif. Apabila kelainan menjadi kronis, maka efloresensi yang nampak hanya makula hiperpigmentasi dengan sedikit skuamai. Pada umumnya lesi bersifat bilateral meskipun tidak selalu simetris. Tinea kruris yang klasik memberikan wujud kelainan kulit yang bilateral, namun tidak selalu simetris. Dua organisme utama penyebab tinea kruris bisa memberikan gambaran klinis yang berbeda. Pada infeksi oleh *E. floccosum* terdapat gambaran tepi yang aktif, tepi papulovesikuler yang meluas dan pembentukan central healing. Lesi jarang meluas melewati lipatan genitokrural dan paha atas bagian medial. Lesi oleh *T. rubrum* sering bersatu dan menyebar meliputi daerah yang lebih luas. Biasanya disertai rasa gatal dan kadang-kadang rasa panas.^{4-8,11,12}

Diagnosis banding

Tinea kruris dapat didiagnosis banding dengan kandidiasis inguinalis, eritrasma, psoriasis, dermatitis seboroik. Pada kandidiasis inguinalis lesi berwarna merah terang dengan lesi satelit pada pinggir dan skrotum sering terkena. Pada eritrasma lesi berupa maserasi dan hiperpigmentasi. Pada pemeriksaan lampu Wood menunjukkan efloresensi merah bata, sedang pada pemeriksaan KOH negatif tidak ditemukan elemen jamur spora atau hifa. Pada psoriasis lesi berupa plakat eritema

dengan skuama tebal berlapis-lapis dan berwarna seperti mika. Pada pemeriksaan KOH tidak ditemukan elemen jamur spora atau hifa.

Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis yang khas disertai dengan hasil pemeriksaan mikroskopik KOH 10 % yang positif. Yaitu adanya elemen jamur berupa spora atau hifa. Pemeriksaan kultur jamur bermanfaat untuk menentukan etiologi spesies dematofita.

Sebelum pengambilan spesimen sebaiknya dilakukan pembersihan lokasi dengan alkohol 70 % untuk menghilangkan kotoran yang dapat menghalangi visualisasi jamur pada pemeriksaan mikroskopis dan untuk mencegah terjadinya kontaminasi yang akan mengganggu biakan jamur. Cara melakukan pemeriksaan KOH 10 % yaitu :

- Taruhlah setetes KOH 10 % pada kaca obyektif
- Ujung jarum dibasahkan dengan larutan KOH 10 % lalu dikenakan pada spesimen, sehingga spesimen tersebut menempel pada ujung jarum
- Spesimen diletakkan pada tetesan larutan KOH 10 % lalu ditutup dengan kaca penutup
- Tunggu 10 menit atau lewatkan sediaan tersebut beberapa kali di atas nyala api Bunsen
- Diperiksa di bawah mikroskop dengan kondensor rendah, mula-mula dengan pembesaran 10 x 10 untuk mencari bagian spesimen yang diperiksa, kemudian dengan pembesaran 10 x 45. Akan ditemukan elemen jamur yang terlihat jelas. Pemeriksaan biakan tidak rutin dilakukan pada diagnosis dermatofitosis. Kultur

dilakukan untuk kepentingan epidemiologis. Media yang digunakan adalah Sabouraud agar yang dibubuhi antibiotika dan disimpan pada suhu kamar.

Setelah 7 – 10 hari dinilai perubahan atau pertumbuhan jamur. Untuk menentukan spesies penyebab dilakukan identifikasi makroskopis dan mikroskopis. Secara makroskopis tampak gambaran gross koloni dengan melihat tekstur, topografi dan pigmentasinya, sedangkan identifikasi mikroskopis dilakukan penambahan dengan latophenol cotton blue (LPCB) dan diperiksa di bawah mikroskop dengan pembesaran obyektif 45 x. Gambaran yang harus diperhatikan adalah morfologi hifa, pigmentasi dinding sel jamur, karakteristik sporulasi (makrokonidia dan mikrokonidia). Pada *T. rubrum* memiliki tekstur hifa seperti kapas halus dan tersebar dengan pigmentasi merah, usia muda berwarna kuning. Makrokonidia berbentuk seperti pensil dan mikrokonidia berupa “tear drop”. Sedangkan *T. mentagrophytes* hifa granuler dengan pigmentasi putih sampai coklat kemerahan, makrokonidia seperti pensil juga mikrokonidia seperti buah anggur. *E. floccosum* hifa granular warna kuning kecoklatan, tidak dijumpai mikrokonidia, sedangkan makrokonidia halus berbentuk “cluster”^{3,5,8,26,27}

Penatalaksanaan

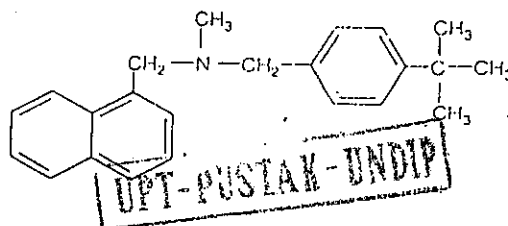
Pada penatalaksanaan tinea kruris, selain pengobatan juga perlu diberikan tindakan pencegahan untuk menghindari atau mengurangi faktor pencetus atau faktor predisposisi, antara lain iklim panas, lembab, pengeluaran keringat yang berlebihan, pakaian ketat dan serba nilon, higiene pribadi yang kurang, selain itu adanya obesitas, pemakaian antibiotika berlebihan, kortikosteroid dan immunosupresan lain juga merupakan faktor predisposisi terjadinya infeksi jamur.^{11,12}

Prinsip pengobatan meliputi penatalaksanaan secara umum, yaitu menetapkan tujuan pengobatan, antara lain : menyembuhkan penyakit secara klinis dan laboratoris, mencegah penyakit menjadi kronis, mencegah timbulnya kekambuhan. Sedangkan strategi pengobatan meliputi diagnosis yang tepat, mengatasi atau menghilangkan faktor-faktor yang mempermudah timbulnya infeksi jamur, memilih cara pengobatan yang tepat, serta mengoptimalkan kepatuhan penderita untuk kesembuhannya.^{11,12,16}

Telah banyak penelitian mengenai pengobatan tinea kruris dengan menggunakan berbagai modalitas terapi. Obat-obat topikal yang sering digunakan antara lain golongan salep Whitfield, golongan imidasol, tolnaftat, derivat alilamin, morfolin dan ciclopiroxolamin.^{16,21,23} Penelitian Nyoman Yudha menyebutkan pemakaian salep Whitfield yang dimodifikasi dalam pengobatan tinea kruris membutuhkan waktu 25 hari untuk memperoleh hasil yang baik.

Butenafine merupakan obat anti mikotik baru golongan alilamin dan benzilamin dengan struktur kimia baru dan mekanisme kerja yang berbeda. Obat ini memiliki *minimum inhibitory concentration* (MIC) yang lebih rendah, bersifat lipofilik, sehingga memiliki permeabilitas lebih baik dan menetap di lapisan keratin cukup lama dan mempunyai efek fungisidal terhadap dermatofita serta tingkat kekambuhannya lebih rendah. Nama generiknya adalah Butenafine hidroklorid dengan rumus molekul $C_{23}H_{27}N \cdot HCl$.^{14-16,19,20} Cara kerjanya yaitu pada stadium yang lebih awal dibandingkan dengan imidasol, yaitu menyebabkan akumulasi squalen yang mengakibatkan kematian sel. Preparat ini tersedia dalam bentuk topikal, yaitu krim 1%.^{14,15,28}

Rumus kimia butenafine :



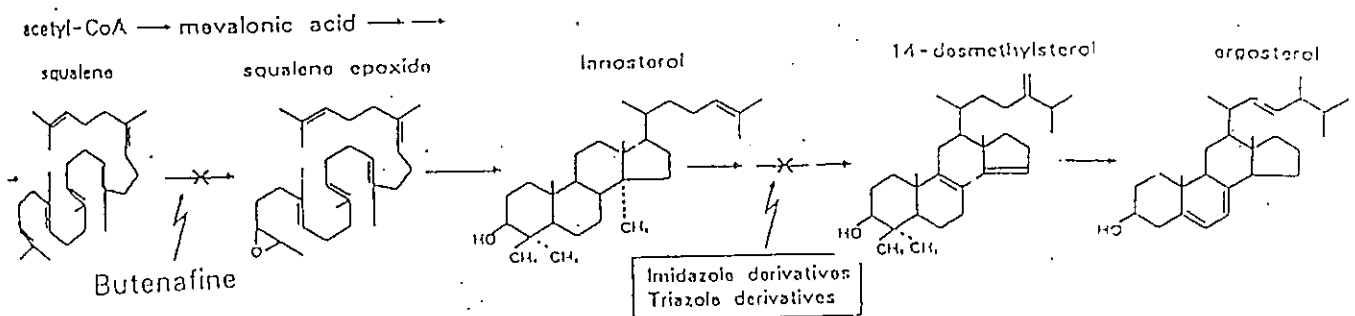
UPT-PUSIAK-UNDIP

Berbagai penelitian yang dilakukan untuk mengobati dermatofitosis dengan krim Butenafine 1 % menunjukkan hasil bervariasi.

Penelitian Leshner JL dkk dalam pengobatan tinea kruris menunjukkan angka 66 %, 78 % dan 81 % efikasi pengobatan pada hari ke 7, 14 dan 42.²⁹ Sedangkan Kurniati dan Djuanda mendapatkan hasil perbaikan klinis 63,63 % pada akhir minggu kedua.³⁰ Penelitian Hajar S dkk juga menunjukkan perbaikan pada minggu kedua 55,88 %.³¹ Penelitian lain oleh Savin dkk pada pengobatan tinea pedis dengan Butenafine 1 % mendapatkan hasil 61 % dan 74 % pada hari ke 14 dan 42.³² Sedangkan Tchens dkk memperoleh hasil 68 % dan 78 %. Secara garis besar karakteristik utama dari Butenafine hidroklorid 1 % :

- antimikotik baru dengan mekanisme kerja yang berbeda
- memiliki konsentrasi hambat minimum yang lebih rendah
- memiliki permeabilitas dan retensivitas dalam stratum korneum lebih besar
- efek terapeutik yang poten terhadap dermatofit, yeast dan aspergillus
- memiliki tingkat kekambuhan yang rendah³²

Mekanisme kerja Butenafine digambarkan sebagai berikut :



Farmakodinamik dan Farmakokinetik Butenafine

Konsentrasi fungisidal minimal (KFM) butenafine merupakan konsentrasi yang paling rendah yang mampu mencegah pertumbuhan jamur bila dikultur pada media agar. Untuk golongan *T. mentagrophytes* nilainya sama dengan konsentrasi

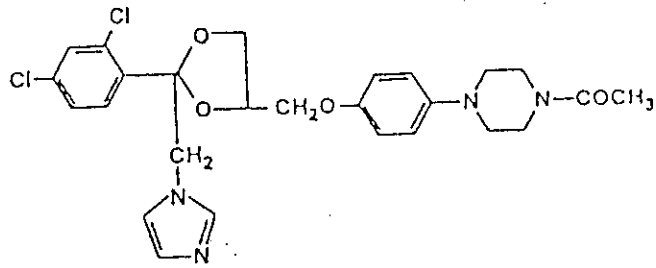
hambat minimal (KHM) yaitu 0,012 $\mu\text{g/l}$, sedangkan untuk *M.canis* KFM nya 0,025 $\mu\text{g/l}$ dan KHM 0,05 $\mu\text{g/l}$. Secara in vitro konsentrasi fungisidal minimal berkisar antara 0,012 dan 0,05 $\mu\text{g/l}$.

Penyerapan butenafine diperkirakan 250 – 500 μg per gram jaringan yang ditemukan dalam epidemis termasuk stratum korneum. Konsentrasi yang lebih rendah ditemukan dalam kelenjar sebacea maupun dalam folikel rambut, menunjukkan adanya penetrasi yang lebih dalam pada dermis melalui struktur adneksa ini.

Butenafine dapat ditoleransi dengan baik pada pemakaian secara topikal. Efek samping yang sering dilaporkan adalah rasa perih, iritasi yang sifatnya ringan.³⁸

Ketokonazol, obat anti jamur asol sintetis merupakan turunan imidasol. Secara struktur ketokonazol berkaitan dengan obat anti jamur turunan imidasol lainnya (seperti butanokazol, klotrimazol, ekonazol, mikonazol, oksikanokazol, sulkonazol, tiokonazol). Ketokonazol merupakan bubuk tidak berbau, berwarna coklat kekuningan yang pucat dan suram atau kurang putih dibuat melalui sintesa kimiawi, praktis tidak larut dalam air, memiliki kelarutan 4,0 $\mu\text{g/ml}$ pada suhu 23^o C dan relatif tidak larut dalam alkohol pada suhu 23^o C. Obat memiliki $\text{pK}_{\text{a}}\text{s} = 2,9$ dan 6,5. Untuk pemakaian topikal, ketokonazol tersedia dalam bentuk krim dengan basis air. Krim memiliki pH 6,5 – 8,5 dan daya larut dalam air 5 – 1 g/ml pada suhu 23^o sedangkan daya larut dalam alkohol 0,02g/ml pada suhu 23^o. Tidak tersedia dalam preparat kombinasi. Krim ketokonazol sebaiknya disimpan pada suhu kurang dari 25^o C dan jaringan membeku. Krim jangan disimpan pada suhu tinggi (misalnya lebih tinggi dari 37^o C) karena pada umumnya pada suhu seperti ini mudah rusak.¹⁷

Rumus kimia Ketokonazol:



Ketokonazol merupakan salah satu derivat azol dengan rumus molekul $C_{28}H_{28}Cl_2N_4O_4$. Preparat yang tersedia berupa krim 2 %, lotio, solutio 1-2%. Ketokonazol bersifat fungistatik, bereaksi pada sintesis ergosterol dengan mempengaruhi enzim sitokrom P-450.^{17,20}

Penelitian Nyoman Yudha menyebutkan pengobatan tinea kruris dengan menggunakan Ketokonazol krim 2 % membutuhkan waktu 19,5 hari, dengan angka kesembuhan berkisar 85,71 %.¹³ Sedangkan menurut penelitian Diehl KB, pengobatan tinea kruris dengan ketokonazol membutuhkan waktu 2-3 minggu, dimana pengobatan dilanjutkan sekurang-kurangnya dua minggu setelah simptom mengalami resolusi.³⁴ Di sisi lain Richardson menyatakan dengan hal yang sama, ketokonazol topikal untuk tinea kruris membutuhkan waktu 2 - 4 minggu, sebaiknya diberikan dua kali sehari pada pagi dan sore.⁶ Sedangkan Degreeef menggunakan ketokonazol topikal yang diberikan dua kali sehari membutuhkan lama pengobatan 4-8 minggu.²² Ploeg dan kawan-kawan mengobati tinea kruris dengan mikonazol membutuhkan waktu 10 minggu dengan angka kesembuhan 56,7 %.^{35,36} Penelitian Hartadi pada penderita Pityriasis versikolor dengan pengobatan ketokonazol topikal selama 10 hari menunjukkan angka kesembuhan 19 %, dan angka kesembuhan 64,5% pada pengobatan selama 20 hari.³⁷

Farmakodinamik dan Farmakokinetik Ketokonazol

Ketokonazol biasanya berefek fungistatik tetapi bisa berefek fungisidal pada kadar tinggi setelah inkubasi yang lama atau terhadap organisme yang sangat rentan. Seperti turunan yang lain kemungkinan ketokonazol memiliki aktivitas peningkatan anti jamur melalui perubahan membran selular, yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran, efek metabolik sekunder dan hambatan pertumbuhan.

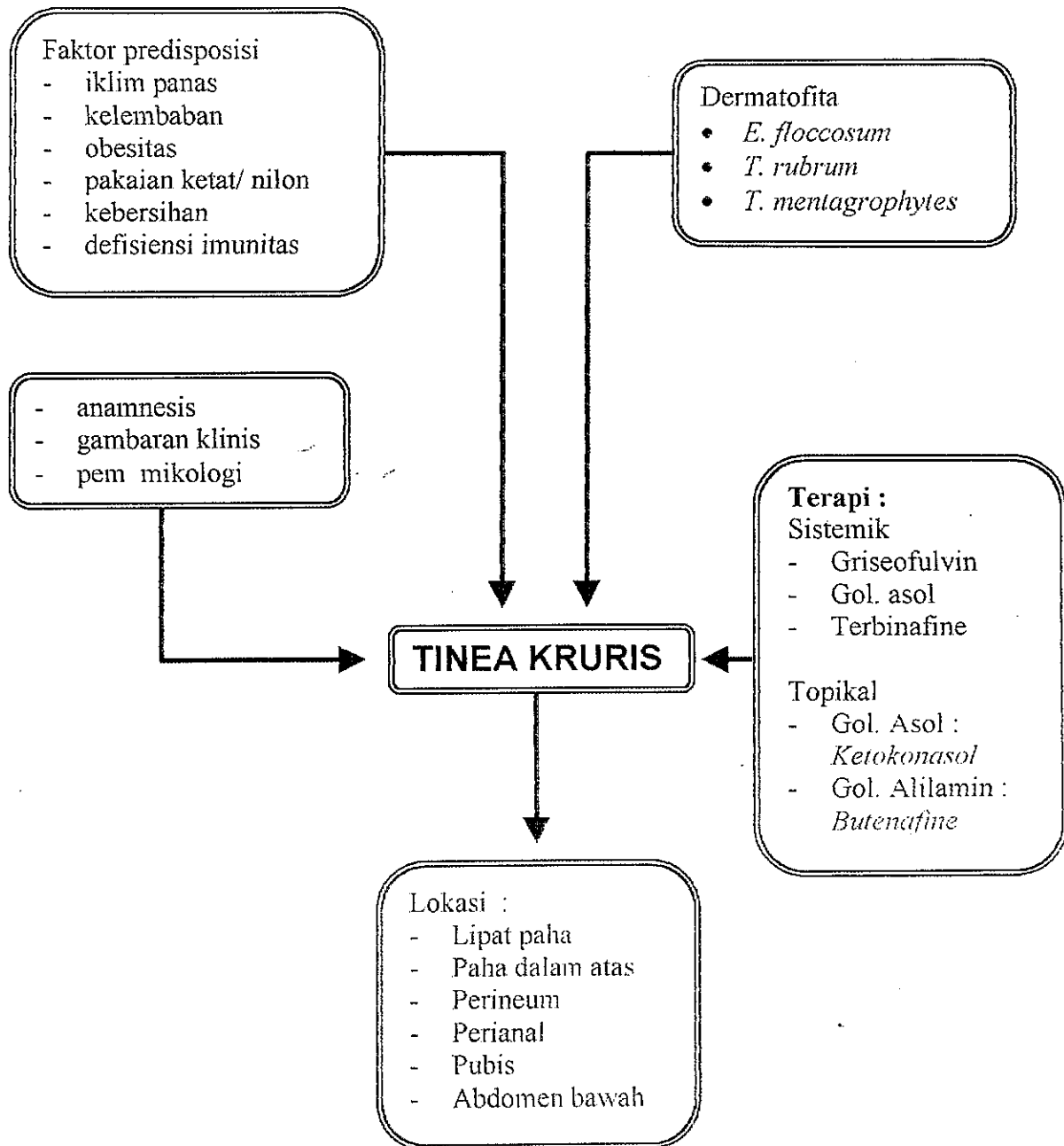
Walaupun mekanisme kerja ketokonazol yang pasti belum bisa sepenuhnya diketahui, diduga aktivitas fungistatik ketokonazol bisa mengakibatkan gangguan biosintesis ergosterol, komponen utama membran sel ragi dan jamur. Ketokonazol mengganti prekursor lanosterol sebagai substrat bagi enzim lanosterol - 14 α - dermetilase sitokrom P450 jamur yang mengkatalisis perubahan dari lanosterol menjadi ergosterol. Efek ini mengubah permeabilitas membran sel jamur dan ragi. Hambatan biosintesis ergosterol, sterol utama membran ini disertai dengan pemupukan 14 α - metilsterol. ^{3,6,17,36}

Mekanisme utama mengenai rendahnya kadar obat dalam sel jamur diperantai melalui *energy-requiring effix pump* yang termasuk dalam klas *ATP binding cassette multidrug transporters*. Kadar 0,01 $\mu\text{g/ml}$ menghambat pertumbuhan *C albicans* setelah biakan 7 hari tetapi efek toksik terhadap fibroblast manusia *in vitro* hanya terlihat pada kadar di atas 100 $\mu\text{g/ml}$. Efektifitas farmakologis obat dapat dinilai *in vitro* dengan pengukuran Kadar Hambat Minimal (KHM) dari spesies jamur yang diobati. Namun hal ini akan tergantung pada organisme individual, ukuran inokulum dan media biakan.

Ketokonazol aktif terhadap kebanyakan jamur patogenik termasuk dermatofit dan ragi. Ketokonazol memiliki aktivitas terhadap beberapa bakteri gram positif termasuk *Staphylococcus aureus* epidermis. ^{2,6,36}

Setelah pemakaian secara topikal ketokonazol sedikit sekali diabsorpsi secara sistemik. Satu penelitian pada dewasa ini dengan kulit yang utuh, ketokonazol tidak terdeteksi (batas pengujian : 5 $\mu\text{g/ml}$) dalam darah selama jangka waktu 72 jam segera setelah pemakaian topikal tunggal krim ketokonazol 2 % sebanyak 10 gr (200 mg ketokonazol) pada dada, punggung dan lengan. Suatu molekul *in vitro* menggunakan kulit manusia, ketokonazol tertahan pada stratum korneum dan stratum granulosum selama 16 jam setelah penggunaan topikal krim ketokonazol yang dilabel radioaktif, sedikit atau tidak ada sama sekali obat yang berpenetrasi ke dalam lapisan epidermis yang lebih dalam^{36,39}

Kerangka Teori



BAB III

HIPOTESIS

Pengobatan tinea kruris menggunakan krim Butenafine hidroklorid 1% memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan krim Ketokonazol nitrat 2%.

BAB IV

METODOLOGI

A. Metode Penelitian

Metode penelitiannya adalah penelitian eksperimental, dengan desain "Double Blind Randomized Controlled Trial".

B. Populasi

Populasi terdiri atas penderita usia ≥ 14 tahun di pondok Pesantren Toriqoh Kyai Ageng Giri Kusumo, Mranggen, Demak.

C. Sampel

Sampel adalah penderita tinea kruris yang ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, pemeriksaan mikologis KOH dan kultur

Perhitungan Sampel :

Untuk membedakan 2 rerata dari grup yang independen digunakan rumus sebagai berikut :

$$(n - 1)(t - 1) \geq 15$$

keterangan

n = jumlah sampel yang diharapkan

t = jumlah kelompok perlakuan = 2

sehingga sampel yang diharapkan pada penelitian ini adalah :

$$(n - 1)(2 - 1) \geq 15$$

$$n \geq 16$$

Pada penelitian ini angka drop out diperkirakan 10 % sehingga diperlukan sampel $16 : 0,9 = 17,6$ yang dibulatkan menjadi 18. Maka sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini pada dua kelompok sebanyak 36 orang.

D. Kriteria Inklusi

Penderita yang diikutsertakan pada penelitian ini adalah :

- Penderita berusia 14 tahun atau lebih, pria atau wanita dan keadaan umumnya baik.
- Memenuhi kriteria diagnosis di atas.
- Penderita tidak mendapat pengobatan anti jamur topikal dalam 7 hari atau anti jamur sistemik dalam 2 minggu sebelumnya.
- Penderita bersedia mengikuti penelitian ini sampai selesai.

E. Kriteria eksklusi

- Penderita yang diketahui hipersensitif terhadap komponen obat yang diuji.
- Penderita yang sedang mengalami kondisi tertentu yang dapat mempengaruhi perjalanan penyakit tinea kruris, misalnya : mendapat pengobatan kortikosteroid, immunosupresan dan antibiotika yang lama.

F. Penentuan diagnosis

Diagnosis tinea kruris ditegakkan berdasarkan anamnesis, gambaran klinis, lokasi lesi, serta pemeriksaan KOH dan biakan.

1. Anamnesis

Penderita mengeluh gatal pada daerah lesi

2. Gambaran klinis

* Terdapat ujud kelainan kulit : papul, eritem, skuama, hiperpigmentasi.

3. Lokasi lesi : daerah kruris, meliputi lipat paha, paha atas bagian medial, perineum, perianal, pantat, pubis, dan abdomen bagian bawah.
4. Pemeriksaan KOH 10 % ditemukan elemen jamur berupa hifa atau spora, selanjutnya dilakukan biakan untuk menentukan spesies dermatofita.

G. Bahan dan Alat

Bahan : Krim Butenafin 1%

Krim Ketokonazol 2%

Alat : - Status penderita

- Surat pernyataan kesediaan mengikuti penelitian

H. Variabel

1. Jenis Kelamin : Wanita dan Pria (data berskala nominal)
2. Umur : 14 – 40 tahun (data berskala rasio)
3. Pendidikan : SD, SLTP, SLTA, PT (data berskala rasio)
4. Pekerjaan : jenis pekerjaan (data berskala nominal)
5. Frekuensi ganti pakaian : data berskala interval (sehari sekali, dua kali sehari, setiap dua hari sekali, seminggu sekali)
6. Jenis pakaian dalam : data berskala nominal (bahan katun, nilon, bahan lain, tidak pernah menggunakan pakaian dalam)

7. Keluhan utama : rasa gatal

Menentukan intensitas gatal :

- Tidak gatal : skor 0
- sedikit gatal, kadang-kadang digaruk, tidak ada garukan : skor 1
- sering gatal , sering digaruk, tidur tidak terganggu : skor 2
- sangat gatal, terus menerus digaruk, tidur terganggu : skor 3

8. Pemeriksaan fisik

Skor untuk menentukan lesi kulit sebagai berikut :

- Eritema
 - 0 bila tidak ada eritema
 - 1 bila eritema ringan, hampir tidak terlihat
 - 2 bila eritema jelas kelihatan
 - 3 bila eritema merah sekali, jelas kelihatan
- Papula
 - 0 bila tidak ada papula
 - 1 bila sukar dilihat
 - 2 bila mudah diraba
 - 3 bila sangat menonjol
- Skuama
 - 0 bila tidak ada skuama
 - 1 bila skuama sedikit
 - 2 bila skuama agak banyak
 - 3 bila skuama sangat banyak

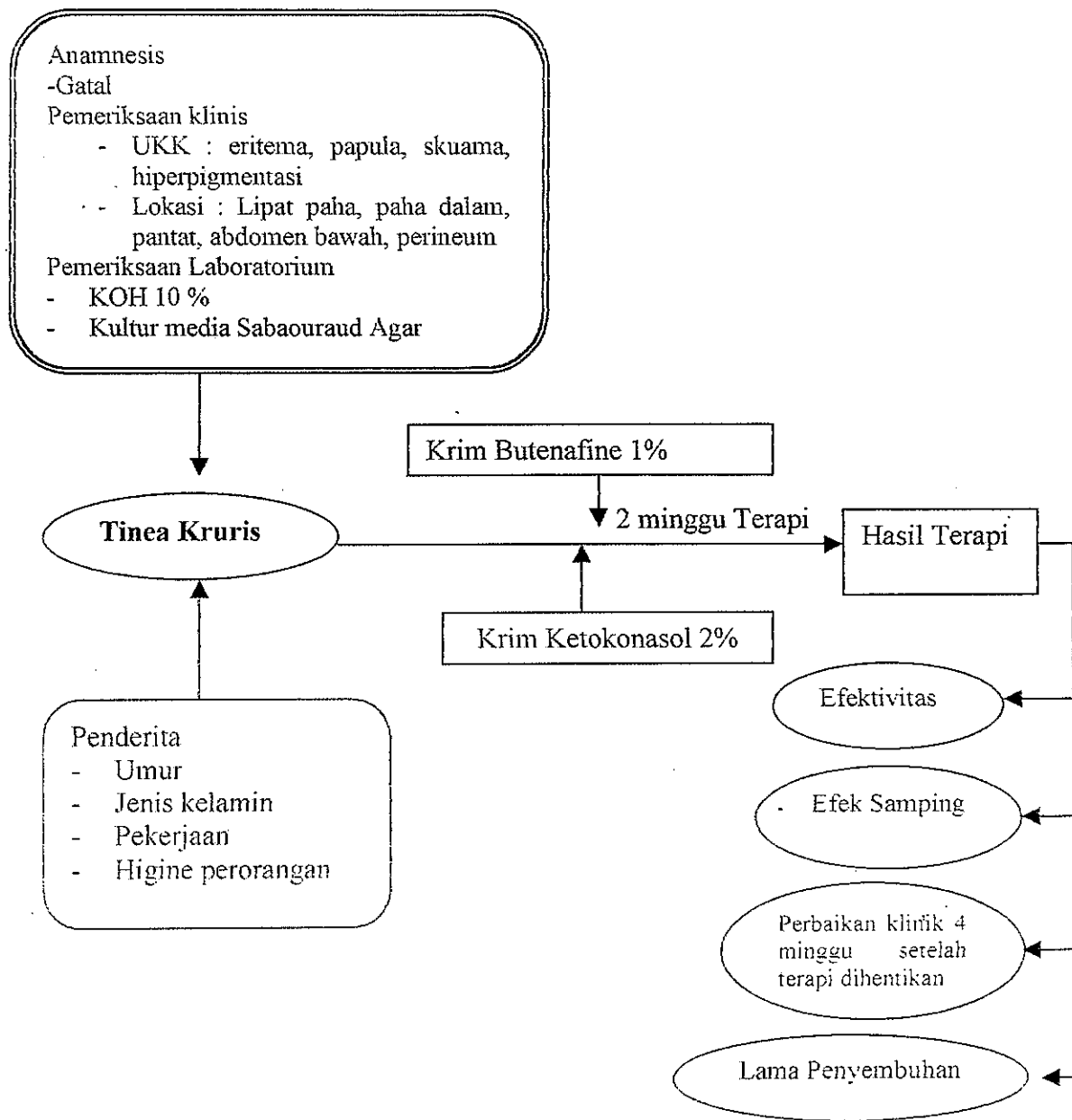
9. Hubungan antara skor dan berat ringannya penyakit

Dinyatakan derajat ringan : jumlah skor ≤ 4

Dinyatakan derajat sedang : jumlah skor 5 – 8

Dinyatakan derajat berat : jumlah skor > 8

I. Kerangka Konsep



J. Cara penilaian dan evaluasi

1. Evaluasi klinik dengan mencatat semua gejala gatal, eritem, papul dan skuama dicatat menurut skor masing-masing pada kunjungan hari ke 0, 7, 14, 42. Kemudian dibuat evaluasi kesembuhan klinis menurut kriteria berdasarkan prosentase perubahan skor sebelum terapi dan sesudah terapi sebagai berikut :
 - a. baik sekali : $\geq 80\%$
 - b. baik : 60 – 79 %
 - c. sedang : 40 – 58 %
 - d. kurang : $< 40\%$
2. Evaluasi mikologis dilakukan dengan pemeriksaan KOH 10% pada hari 14, 42, ditemukan ada tidaknya spora atau hifa.

I. Cara kerja

Langkah-langkah kerja yang harus dilalui adalah sebagai berikut :

1. Setiap penderita yang memenuhi syarat untuk penelitian dibuatkan status khusus, dengan mencatat : identitas, hasil anamnesis, pemeriksaan fisik sebelum pengobatan dan sesudah pengobatan hari ke 7, 14, 42. Pemeriksaan KOH dilakukan sebelum pengobatan, pada hari ke 14 dan 42.
2. Penderita dibagi menjadi dua kelompok, satu kelompok mendapatkan pengobatan krim Butenafine HCl 1 % dan kelompok yang lain mendapatkan krim Ketokonazol Nitrat 2 %. Penentuan pemilihan ini dilakukan secara acak. Penderita yang menghentikan pengobatan harus dicatat alasannya.
3. Setiap penderita mendapat satu jenis obat A atau B.
4. Obat dioleskan pada lesi sekali sehari pada kelompok A dan 2dua kali sehari pada kelompok B.

5. Dilakukan penilaian dan evaluasi pada hari ke 7, 14, 42 dengan mencatat skor dari lesi kulit berupa eritem, skuama, pruritus/ gatal.
6. Dicatat ada tidaknya efek samping berupa iritasi dermatitis, rasa terbakar.

L. Terminasi penelitian

1. Putus Uji

Apabila karena sesuatu sebab penderita tidak melanjutkan prosedur penelitian yang telah ditetapkan dan disetujui sebelumnya atau tidak mengikuti peraturan penelitian yang telah ditetapkan.

2. Penelitian selesai

Penderita telah mengikuti semua prosedur pengobatan yang telah ditetapkan sampai hari ke 42.

M. Pengolahan dan analisa data

Pada masa akhir penelitian, kode obat dibuka dan masing-masing penderita dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu :

- Penderita yang diberi krim Butenafine hidroklorida 1 %
- Penderita yang diberi krim Ketokonazol nitrat 2 %

Pengumpulan dan manajemen data :

Seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan randomisasi sederhana. Program SPSS digunakan untuk menganalisa statistik.

Analisa statistik

1. Analisa difokuskan pada hasil evaluasi sesudah terapi pada hari ke 7, 14 dan 42; chi square digunakan untuk menganalisa derajat kesembuhan diantara dua kelompok studi. Tes kemaknaan menggunakan tingkat kepercayaan 95 % (p. value = 0,05)
2. Perbandingan rerata diantara kedua kelompok studi dilakukan dengan menggunakan student t test

Data yang tercatat pada status penderita dimasukkan ke dalam tabel untuk menggambarkan karakteristik penderita dengan analisa statistik deskriptif. Uji kemaknaan dianalisis dengan menggunakan chi-square dengan menggunakan komputer.

Batas kemaknaan uji chi-square adalah $p = 0,05$

Apabila pada uji tersebut diperoleh nilai :

- | | |
|------------|---|
| $P > 0,05$ | berarti tidak bermakna |
| $P < 0,05$ | berarti bermakna pada taraf kemaknaan 5 % |
| $P < 0,01$ | berarti sangat bermakna |

N. Definisi Operasional

1. Tinea kruris merupakan infeksi dermatofitosis yang mengenai daerah lipatan paha, paha medial bagian atas, perineum, perianal dan abdomen bagian bawah.
2. Penderita adalah santri/wati, warga pondok pesantren Toriqoh Kyai Ageng Giri Kusuma Mranggen Demak yang berusia sekurang-kurangnya 14 tahun dengan gambaran klinik tinea kruris dan ditunjang oleh pemeriksaan mikologis.

3. Pemeriksaan mikologis KOH 10 % dari spesimen yang ditunjukkan positif, adanya elemen jamur spora atau hifa. Pemeriksaan kultur memakai media Sabouroud agar yang dilanjutkan dengan pemeriksaan mikroskopis dengan menggunakan lactophenol cotton blue (LPCB) untuk menentukan spesies jamur.
4. Penderita dibagi 2 kelompok : Kelompok A memperoleh Butenafine 1 % krim, kelompok B mendapat Ketokonazol 2 % krim yang dibagi secara acak. Obat diberikan sehari sekali selama 14 hari.
5. Evaluasi penderita adalah cara penilaian ada/tidaknya perbaikan klinik berdasarkan asumsi gejala klinik : gatal dan gambaran klinik : eritema, papula dan skuama menggunakan skore 0 – 3 pada hari ke 0, 7, 14 dan 42 terapi. Pemeriksaan mikologis KOH dilakukan pada hari ke 0, 14 dan 42, untuk mengetahui ada tidaknya elemen jamur berupa spora atau hifa.
6. Hari ke 42 adalah 4 minggu setelah terapi dihentikan.
7. Penderita drop out adalah penderita yang tidak dapat melanjutkan penelitian sampai selesai.

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan di Pondok Pesantren Toriqoh Kyai Ageng Giri Kusuma Mranggen Demak. Pada tahap awal dilakukan seleksi penderita, didapatkan 42 penderita Tinea kruris dari 212 penghuni pondok yang diperiksa (prevalensi 19,8 %). Kemudian dilakukan pemeriksaan mikologis, baik KOH 10% maupun biakan. Lima orang penderita dikeluarkan dari penelitian karena tidak memenuhi syarat penelitian, dan 2 orang menyatakan mengundurkan diri sehingga sampel yang didapat 35 orang, dengan karakteristik peserta penelitian sebagai berikut.

A. Karakteristik penderita

Tabel 1. Distribusi peserta penelitian menurut jenis kelamin.

Jenis Kelamin	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
Laki-laki	18	15	33	94,3
Wanita	0	2	2	5,7
Jumlah	18	17	35	100

$\chi^2 = 2.246$, nilai $p = 0.134$, $df = 1$, nilai koreksi kontinuitas = 0.593

Kesimpulan : Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian menurut jenis kelamin.

Pada Tabel 1 menunjukkan jumlah penderita laki-laki lebih banyak dibanding wanita (94,3 %). Menurut kepustakaan, Tinea kruris lebih banyak ditemukan pada penderita laki-laki dibanding wanita. Hal ini disebabkan beberapa faktor antara lain pada laki-laki secara fisik lebih aktif daripada wanita dan daerah lipat paha lebih sering menjadi lembab dan hangat untuk waktu yang lama.^{3,4,12}

Tabel 2. Distribusi penderita menurut usia

Umur	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
14 - 20	16	14	30	85,7
21 - 30	2	2	4	11,4
31 - 40	0	1	1	2,9
Jumlah	18	17	35	100

$\chi^2 = 1.106$, nilai $p = 0.575$, $df = 2$ dengan 4 sel memiliki expected count < 5

Kesimpulan : Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok penelitian menurut usia.

Pada tabel 2 terlihat usia terbanyak penderita tinea kruris pada kelompok usia 14-20 tahun (85,7 %). Menurut kepustakaan bahwa tinea kruris biasanya terjadi pada usia 18 - 60 tahun, dengan prevalensi tertinggi pada usia 18-25 tahun dan di antara usia 40 - 50 tahun.^{3,4,6}

Tabel 3. Distribusi penderita menurut tingkat pendidikan.

Pendidikan	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
SD	-	1	1	2,9
SLTP	12	10	22	62,9
SLTA	6	6	12	34,2
Jumlah	18	17	35	100

$\chi^2 = 1.154$, nilai $p = 0.562$, $df = 2$ dengan 2 sel memiliki expected count < 5

Kesimpulan : Tidak ada perbedaan yang bermakna berdasarkan tingkat pendidikan pada kedua kelompok penelitian.

Menurut tabel di atas penderita terbanyak memiliki tingkat pendidikan SLTP (62,9 %), kemudian tingkat SLTA (34,2 %).

Tabel 4. Distribusi penderita menurut pekerjaan.

Pekerjaan	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
Pelajar	17	16	33	94,3
Guru	1	1	2	5,7
Jumlah	18	17	35	100

$\chi^2 = 0.002$, nilai $p = 0.976$, $df = 1$, nilai koreksi kontinuitas = 1.000,, dengan 2 sel memiliki expected count < 5. Fisher Exact Test > 0.05

Kesimpulan : Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian berdasarkan jenis pekerjaan.

Pada tabel 4 diketahui jumlah penderita terbanyak adalah pelajar (94,3 %). Hal ini dapat dipahami oleh karena sampel penelitian dilakukan di lingkungan Pondok Pesantren yang memiliki pula sarana pendidikan umum setingkat SLTP dan SLTA.

Tabel 5. Frekuensi ganti pakaian dalam.

Frekuensi	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
2x/hari	4	1	5	14,3
1 x/sehari	1	3	4	11,4
2 hari/sekali	3	3	6	17,1
1 minggu/sekali	10	10	20	57,2
Jumlah	18	17	35	100

$\chi^2 = 2.774$, nilai $p = 0.428$, $df = 3$ dengan 6 sel memiliki expected count < 5

Kesimpulan : Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian menurut frekuensi ganti pakaian dalam..

Pada tabel di atas terlihat sebagian besar penderita mengganti pakaian dalam seminggu/sekali (57,2 %). Menurut kepustakaan salah satu faktor predisposisi terjadinya tinèa kruris adalah higiene perorangan.^{4,6}

Tabel 6. Distribusi penderita menurut jenis pakaian dalam dan pemakaian sarung

Jenis Pakaian	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
Katun	9	7	16	45,7
Nilon	-	-	-	-
Tidak memakai (pakai sarung)	9	10	19	54,3
Jumlah	18	17	35	100

$\chi^2 = 2.94$, nilai $p = 0.40$, $df = 3$ dengan 3 sel memiliki expected count < 5

Kesimpulan : Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian berdasarkan jenis bahan pakaian dalam.

Menurut tabel di atas penderita yang memakai sarung lebih banyak (54,3 %). Hal ini dapat dipahami bahwa perilaku siswa/santri di pondok sebagian besar memiliki kebiasaan menggunakan sarung untuk kegiatan sehari-hari. Resiko terkena tinea kruris kemungkinan karena higiene perorangan yang kurang memadai. Menurut kepustakaan dikatakan resiko penularan tinea kruris di lingkungan sekolah yang menyebabkan terjadinya epidemik minor pada umumnya akibat transmisi melalui handuk yang terkontaminasi.⁶

Tabel 7. Distribusi penderita menurut lokasi lesi

Lokasi lesi	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
Lipat paha + paha dalam	16	7	23	65,7
Lipat paha + paha dalam + pantat	2	8	10	28,6
abdomen bawah	0	1	1	2,9
Jumlah	18	17	35	100

$\chi^2 = 9.101$, nilai $p = 0.11$, $df = 2$, dengan 3 sel memiliki expected count < 5 .

Kesimpulan : Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian menurut lokasi lesi.

Dari tabel 7 tersebut tempat penderita tinea kruris paling banyak di daerah lokasi lipatan paha + paha dalam (65,7 %). Menurut kepustakaan penyebaran lesi tinea kruris berbeda-beda tergantung penyebabnya. Lesi yang penyebarannya lebih luas biasanya diakibatkan oleh *Trichophyton rubrum*, sedangkan *Epidermophyton floccosum* jarang menyebar melewati regio genitokrural.^{3,4}

Tabel 8. Rerata lama sakit kedua kelompok penelitian

Lama sakit	Jumlah	Rerata	SD	SE
Butenafine 1%	18	3,17	1,89	0,44
Ketokonazol 2%	17	3,71	2,71	0,66

Uji t = - 0.686 nilai p = 0.497

Kesimpulan : Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian menurut rerata lama sakit.

Dari tabel di atas dapat diketahui bahwa rerata lama sakit kelompok Butenafine 1 % adalah $3,17 \pm 1,89$ bulan dan kelompok Ketokonazol 2 % adalah $3,71 \pm 2,71$ bulan.

B. Gambaran Klinik

Tabel 9. Derajat berat ringan penyakit kedua kelompok penelitian

Derajat	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
Ringan	5	7	12	34,3
Sedang	5	4	9	25,7
Berat	8	6	14	40
Jumlah	18	17	35	100

$\chi^2 = 7.473$, nilai p = 0.588, df = 9, dengan 1 sel memiliki expected count < 5

Keimpulan : Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian menurut berat ringannya penyakit.

Berdasarkan tabel di atas, menurut derajat severitasnya yang paling banyak ditemukan pada kedua kelompok adalah derajat berat sebanyak 14 kasus (40%), kemudian derajat ringan 12 kasus (34,3 %) dan sedang 9 kasus (25,7 %).

C. Pemeriksaan Penunjang

Tabel 10. Pemeriksaan mikologis KOH 10 %

Elemen Jamur	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
Spora + Hifa +	18	15	33	94,3
Spora + Hifa -	-	2	2	5,7
Pseudohifa	-	-	-	-
Yeast cell	-	-	-	-
Jumlah	18	17	35	100

$\chi^2 = 2.264$, nilai $p = 0.134$, $df = 1$ dengan 9 sel memiliki expected count < 5

Kesimpulan : Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian menurut pemeriksaan KOH 10%

Pada tabel di atas penemuan elemen jamur Spora + Hifa + sebanyak 94,3 % dan spora + Hifa - sebanyak 5,7 %. Tidak ditemukan adanya pseudohifa dan yeast cell. Menurut kepustakaan disebutkan pemeriksaan mikologik KOH 10 % dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis suatu dermatofitosis bila ditemukan adanya spora atau hifa.^{6,27}

Tabel 11. Pemeriksaan Kultur

Kultur	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
Dermatophyta				
<i>T.mentagrophytes</i>	-	2	2	5,7
Non Dermatophyta				
<i>C.albicans</i>	6	2	8	22,8
<i>Candida sp</i>	7	10	17	48,5
<i>Yeast cell</i>	2	3	5	14,3
Kontaminan	3	-	3	8,7
Jumlah	18	17	35	100

$\chi^2 = 9.509$, nilai $p = 0.056$, $df = 4$ dengan 7 sel memiliki expected count < 5

Kesimpulan : Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian berdasarkan pemeriksaan kultur.

Menurut tabel di atas biakan dermatofita didapatkan pada 2 kasus, sebagian besar hasil kultur menunjukkan gambaran Candida dan yeast cell. Ketidaksesuaian hasil kultur kemungkinan ketidakakuratan pengambilan spesimen, di samping itu di daerah regio genitokrural memang mudah sekali dijumpai adanya flora komensal golongan Candida, sehingga pada biakan media Sabouraud pertumbuhan Candida lebih cepat tampak daripada golongan jamur dermatofita.

D. Evaluasi klinik

Tabel 12. Perbedaan skore klinik sebelum dan sesudah terapi.

Perbaikan klinik	Macam Obat	Jumlah	Mean	SD	SE	Uji t	Nilai p
Kunjungan H0 dibanding H7	B = 18 K = 17	35	7.31 4.09	3.45 2.89	0.58 0.49	0.497	0.002
Kunjungan H0 dibanding H14	B = 18 K = 17	35	7.31 2.43	3.45 2.55	0.58 0.43	0.429	0.01
Kunjungan H0 dibanding H42	B = 18 K = 17	35	7.31 1.49	3.45 1.79	0.58 0.30	0.351	0.039

Berdasarkan tabel di atas dapat disimpulkan bahwa perbaikan klinik sebelum dan sesudah terapi kedua kelompok pada hari ke 7 menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna dengan nilai uji t = 0.497 dan nilai p = 0.002. Demikian pula hasil perbaikan klinik sebelum dan sesudah terapi pada hari ke 14 menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna dengan nilai uji t = 0.429 dengan nilai p = 0.01. Sedangkan perbaikan klinik setelah obat dihentikan selama 4 minggu (yaitu kunjungan pada hari ke 42), menunjukkan perbedaan yang bermakna, dengan nilai uji t = 0.351 dengan nilai p = 0.039.

Tabel 13. Perbaikan klinis masing-masing kelompok berdasarkan waktu kunjungan.

Kunjungan	Macam obat	Baik sekali (%)	Baik (%)	Sedang (%)	Kurang (%)	Jumlah (%)	Nilai p
Hari Ke 7	B	3 (16.7)	4 (22.2)	1 (5.5)	10 (55.6)	18 (100)	0.325
	K	3 (17.6)	2 (11.8)	-	12 (70.6)	17 (100)	
Hari Ke 14	B	6 (33,3)	3 (16.7)	4 (22.2)	5 (27.7)	18 (100)	0.253
	K	5 (29.4)	3 (17.6)	2 (11.8)	7 (41.2)	17 (100)	
Hari Ke 42	B	10 (55.6)	4 (22.2)	1 (5.6)	3 (16.7)	18 (100)	0.099
	K	8 (47.1)	2 (11.8)	1 (5.8)	6 (35.2)	17 (100)	

Keterangan : B = Kelompok Butenafine 1 % dan K = Kelompok Ketokonazol 2 %

Seperti tampak pada tabel 14 dijumpai perbaikan klinik hari ke 7 pada kelompok Butenafine sejumlah 8 penderita atau sekitar 44,4 %, sedangkan kelompok Ketokonazol pada 5 penderita atau sekitar 29,4 %, namun demikian secara statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p = 0.325$). Begitu juga pada hari ke 14 kelompok Butenafine menunjukkan perbaikan pada 13 penderita atau 72,3 % sedangkan kelompok Ketokonazol terdapat pada 10 penderita atau 58,8 % namun demikian tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0.253$). Pada hari ke 42 kelompok Butenafine menunjukkan perbaikan pada 15 penderita atau 83,3 % sedangkan kelompok Ketokonazol 11 penderita atau 64,7 % secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (nilai $p = 0.099$). Dari hasil demikian dapat disimpulkan pula bahwa perbaikan klinik yang didapatkan 4 minggu setelah terapi dihentikan kelompok butenafine menunjukkan prosentase perbaikan klinik yang lebih besar dibanding kelompok Ketokonazol. Menurut Lesher dkk, perbaikan klinis pengobatan tipea kruris dengan Butenafine krim 1 % pada hari ke 7, 14 dan 42 menunjukkan prosentase 66%, 78 %, dan 81 %.²⁹ Dalam kepustakaan dinyatakan

bahwa Butenafine 1 % tersimpan dalam waktu cukup lama di dalam stratum korneum meskipun terapi sudah dihentikan.¹⁵

Tabel 14. Pemeriksaan ulang mikologik KOH 10 % hari 14

Pem. KOH 10% spora/hifa	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
spora + hifa +	-	-	0	0
spora +hifa -	-	-	0	0
Pseudo hifa	-	-	0	0
Yeast cell	-	-	0	0
Spora-hifa-	18	17	35	100
Jumlah	18	17	35	100

Pemeriksaan mikologik KOH 10 % pada hari ke 14 tidak ditemukan adanya hifa atau spora baik pada kelompok Butenafine 1 % maupun kelompok ketokonazol 2 %.

Tabel 15. Pemeriksaan ulang mikologik KOH 10 % hari 42

Pem. KOH 10% spora/hifa	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
Spora + hifa +	-	-	0	0
Spora +hifa -	-	-	0	0
Pseudo hifa	-	-	0	0
Yeast cell	-	-	0	0
Spora-hifa-	18	17	35	100
Jumlah	18	17	35	100

Pemeriksaan mikologik KOH 10 % pada hari ke 42 tidak ditemukan adanya hifa atau spora baik pada kelompok Butenafine 1 % maupun kelompok ketokonazol 2 %.

Tabel 16. Efek samping yang terjadi pada kedua kelompok penelitian.

Efek samping	Butenafine 1 %	Ketokonazol 2%	Jumlah	%
Pruritus	-	-	-	-
Iritasi	1	-	-	2,9
Eritema	-	-	-	-
Tidak ada	17	17	34	97,1
Jumlah	18	17	34	97,1

Menurut tabel di atas terdapat satu kasus pada kelompok Butenafine yang mengalami efek samping berupa iritasi. (2,9 %). Menurut kepustakaan disebutkan efek samping yang mungkin terjadi akibat pemakaian Butenafine 1 % adalah pruritus, iritasi, eritema, namun biasanya bersifat ringan.^{15,29}

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Secara umum didapatkan perbaikan yang nyata pada kedua kelompok penelitian, namun pada kelompok Butenafine menunjukkan prosentase yang lebih besar dibanding kelompok Ketokonazol, tetapi tidak berbeda secara bermakna.
2. Pada hari ke 7 kelompok Butenafine sudah menunjukkan perbaikan yang lebih besar prosentasenya dibanding kelompok Ketokonazol. Namun demikian secara statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna (dengan nilai $p = 0.325$). Begitupula pada hari ke 14 kelompok Butenafine menunjukkan perbaikan klinik yang lebih besar prosentasenya dibanding kelompok ketokonazol, namun secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna. ($p = 0.253$)
3. Setelah 4 minggu terapi dihentikan kelompok Butenafine masih menunjukkan perbaikan klinik yang lebih besar prosentasenya dibanding kelompok Ketokonazol, namun perbedaan ini secara statistik tidak bermakna ($p = 0.099$).
4. Hasil kultur yang ditemukan adalah dari spesies *Trichophyton mentagrophytes* serta sebagian besar genus *Candida*. Tumbuhnya *Candida* perlu mendapat perhatian karena sifat *Candida* yang merupakan flora komensal dan sifat pertumbuhannya yang lebih cepat dalam media biakan dibanding golongan dermatofita.
5. Efek samping ditemukan hanya satu kasus pada kelompok Butenafine 1 %, namun sifatnya ringan.

B. SARAN

1. Krim Butenafine 1 % dapat menjadi alternatif pengobatan pada tinea kruris karena membutuhkan waktu yang lebih singkat dan pemakaiannya cukup sekali sehari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Noble SL, Forbes RC, Stamm PL. Diagnosis and management of common tinea infections. *Am Fam Phys*. 1998, Juli : 1-13.
2. Drake LA. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin. *J Am Acad*, 1996, 34 : 282-6.
3. Chung KJK, Bennet JE. Dermatophytosis. Dalam : Chung KJK, Bennet JE eds. *Medical mycology*. Phyladelphia : Lea & Febiger, 1992 : 117-20.
4. Martin AG, Kobayashi GS. Suoerficial fungal infection. Dermatophytosis, tinea nigra, piedra. Dalam : Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austin KF eds. *Dermatology in general medicine*. 4th ed. New York : Mc Graw Hill, 1993 : 2436-47.
5. Elgart ML, Warren NG. The superficial and subcutaneous mycosis. Dalam : Moschella SL, Hurley HJ eds. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1992 : 869-95.
6. Richardson MD, Warnock DW. Dermatophytosis. Dalam : Richardsons MD, Warnock DW eds. *Fungal infections, diagnosis and management*. Oxford : Blackwell Science Pub, 1993 : 44-53.
7. Arnold HL, Odom RB, James WD. Disease due to fungi and yeast. Dalam : Arnold HL, Odom RB, James WD eds. *Diseases of the skin*. 8th ed, Philadelphia: WB Saunders Co, 1990 : 318-31.
8. Jones HE. Fungal infections. Dalam : orkin M, Maibach HI, Dahl MV eds. *Dermatology*. 1st ed. London : Prentice Hall International, 1991 : 150-68.
9. Budimulya U. Penyakit Jamur Kulit, beberapa catatan. Dalam : *Penyakit Jamur*. Jakarta : FKUI, 1992 : 18-20.
10. Budiarto BS. Mikosis Superfisialis di RSUD Purworejo. Makalah Lengkap Konas IX Perdoski. Surabaya : Airlangga University, 1999 : 127-9.
11. Bramono K. Dermatofitosis, gambaran klinis dan penatalaksanaan. Simposium pengobatan dermatofitosis dengan obat mutakhir. Jakarta, Agustus 1997.
12. Cholis M. Tinea corporis dan kruris. Dalam : *Penyakit Jamur*. Jakarta : FKUI, 1992 : 47-9.
13. Yudha IN. Uji banding pemakaian krim ketokonazol 2 % dan salep Whittfield yang dimodifikasi pada lama penyembuhan tinea kruris. 1999, FK Undip : 37-9.

14. Odom RB. Update on topical therapy for superficial fungal infections : focus on butenafine. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 36 : S1-2.
15. Hayashi N. The pharmacology of butenafine-Hcl. Simposium Pengobatan dermatofitosis dengan obat mutakhir. Jakarta, Agustus 1997.
16. Suyoso. Penatalaksanaan dermatofitosis masa kini. *Jornal Berkala IP Kulit & kelamin Universitas Airlangga*, vol 12, 2 : Airlangga University Press, 2000 : 78 – 81.
17. Crissey JT, Lang H, Parisch LC. The therapeutic agents. Dalam : Crissey JT, Lang H, Parisch LC eds. *Manual of medical mycology*. Oxford : Blackwell Science, 1995 : 19-26.
18. Reynold JE. Anti fungal agent. Dalam : Reynold JE ed. *Martindale. The extra pharmacopoeia*. 29 th ed. London : The Pharmaceutical Press, 1989 : 426-9.
19. Hay RJ. New antifungal agents. Dalam : Marks R, Cunliffe WJ, eds. *Skin therapy*. London : Martin Dunitz Ltd, 1994 : 8-14.
20. Brennan B, Leyden JS. Overview of topical therapy for common superficial fungal infections and the role of ne topical agents. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 36 : S3-7.
21. Hay RJ. Antifungal drugs on the horizon. *J Am Acad Dermatol*. 1994, 34 : S82-5.
22. Degreef HJ. Current therapy of dermatophytosis. *J Am Acad Dermatol*, 1994. 31: S25-30.
23. Dahl MV. Dermatophytosis and the immune response. *J Am Acad Dermatol*. 1994, 31 : S34-41.
24. John WP, Barton J, Cott RE. Papulosquamous lesion. Dalam : Bondi EE, Jegasothy BV, Lazarus GS, eds. *Dermatology diagnosis and therapy*. 1st ed. Philadelphia : Appleton & Lange, 1991 : 31-2.
25. Lesser JL. Fungal infection. *EMedicine.com*. Agustus, 2000 : 1-2
26. Jacobs PH. Medical mycology notes. Dalam : *Penyakit Jamur*. Jakarta : FKUI, 1992 : 25-30.
27. Syarifudin PK. Diagnosis laboratoris dermatofitosis. Simposium Pengobatan Dermatofitosis dengan obat mutakhir. Jakarta, Agustus 1997.
28. Mentax for tinea corporis et tinea cruris. *Doctor's giude com*. 2000 : 1-2.

29. Leshner JL, Babel DE. Butenafine 1 % cream in the treatment of tinea cruris : A multi center, vehicle controlled, double blind trial. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 36 : S20-4.
30. Kurniati, Djuanda. Efektivitas danm efek samping penggunaan krim Butenafine 1 % dibandingkan dengan krim Mikonazol 2 % untuk pengobatan topikal tinea korporis dan tinea kruris. Makalah Lengkap Konas IX Perdoski, Airlangga University Press, 1999 : 91-7.
31. Hajar S, Lubis A, Muis K, Nasution MA. Pengalaman pengobatan krim Butenafine Hcl 1 % pada penderita tinea kruris, tinea korporis, tinea korporis et tinea kruris di RSUP Pirngadi Medan. Makalah Lengkap Konas IX Perdoski, Airlangga University Press, 1999 : 98-9.
32. Savin R, Ville D, Ellewski. One week therapy with twice daily butenafine 1 % cream versus vehicle in the treatment of tinea pedis : A multi center, double blind trial. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 36 : S15-9.
33. Tschen E, Pariser DM, Boni E. Treatment of interdigital tinea pedis with a 4-week once daily regimen of butenafine hydrochloride 1 % cream. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36 : S9-14.
34. Diehl KB. Topical antifungal agents an update. *Am Fam Physician*. 1996, 54 : 1687-92.
35. Ploeg DE. A new topical antifungal drug. *Int Jo Dermatol*. 1984, 10 : 681-3.
36. Robertson MH, Rich P. Ketoconazole in dermatophytosis. *J Am Acad Dermatol*. 1982, 6 : 224-9.
37. Hartadi. Uji banding pengobatan Pitiriasis versikolor antara salep whitfiled dengan salep ketokonazol. FK Undip, 1998. : 1-11.
38. Neckly. Butenafine . *Drugs*. 1998, 55: 406-412.
39. Medscape Drugs Info. Ketoconazole topical. Uses & Dosage. [Http://b/drug_pharmacology_chemistry.asp?](http://b/drug_pharmacology_chemistry.asp?Drug_code=542D312&Drug_name=ketoconazole+topical&drug_type=1) Drug code = 542D312 & Drug name = ketoconazole + topical & drug type = 1