

**UJI BANDING EFEKTIVITAS
SAMPO KETOKONAZOL 2% DENGAN
SAMPO KETOKONAZOL 1%
PADA PENDERITA KETOMBE**

LAPORAN PENELITIAN

**Program studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**



INDIYAH SUHERMIYATI

PEMBIMBING :

**Dr. S. BUDITJAHJONO, SpKK
Dr. SUBAKIR, SpKK, DSMK**

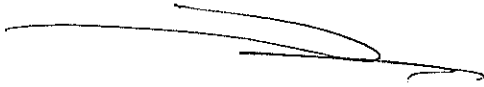
**BAGIAN/SMF ILMU PENYAKIT KULIT DAN KELAMIN
FK UNDIP/RSUP Dr. KARIADI
SEMARANG
2002**

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

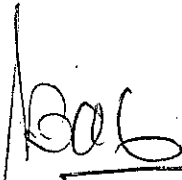
Mengetahui

Pembimbing I

Pembimbing II



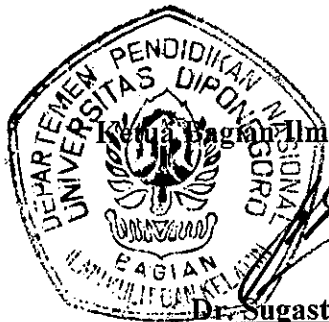
Dr.S.Buditjahjono, Sp.KK
NIP . 130 205 451



Dr.Subakir, Sp.KK, DSMK
NIP. 130 520 506

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

Mengetahui



Dr. Sugastiasri Sumarvo, Sp.KK
NIP . 130 354 880

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul :

UJI BANDING EFEKTIVITAS SAMPO KETOKONAZOL 2%

DENGAN SAMPO KETOKONAZOL 1%

PADA PENDERITA KETOMBE

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 spesialisasi 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. Ibu Dr. Sugastiastri Sumaryo, Sp.KK Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK. UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK. UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang dan

juga memberikan bimbingan serta petunjuk selama saya mengikuti pendidikan.

2. Bapak Dr. Moch Affandi, Sp.KK Ketua Program Studi Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK. UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dengan penuh kesabaran memberikan dorongan, bimbingan dan pengarahan selama saya menempuh pendidikan.
3. 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.
4. Bapak Prof. Dr. Kabulrachman, Sp.KK Guru Besar Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK. UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, saya ucapkan terima kasih yang tak terhingga atas kesediaan memberikan pengarahan, dorongan selama saya menempuh pendidikan.
5. Bapak Dr. S. Buditjahjono, Sp.KK, selaku pembimbing utama penelitian, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesediaan memberikan pengarahan, dorongan dan sebagai nara sumber dalam pembuatan karya akhir ini, dan juga selama saya menempuh pendidikan.

6. Bapak Dr. Subakir ,Sp.KK. DSMK ,selaku pembimbing penelitian yang telah memberikan masukan selama penyusunan karya akhir dan selama saya mengikuti pendidikan.
7. Ibu Dr. Sutjiningrum Indrayanti , SpKK Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK. UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan.
8. Ibu Dr. Meilien Himbawani, Sp.KK Sekretaris Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK. UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan.
9. Bapak Dr. Prawito SP, Sp.KK; Bapak Dr. Paulus Yogyartono, Sp.KK ; Bapak Dr. Soejoto, Sp.KK ; Ibu Dr. Prasetyowati Subchan, Sp.KK ; Ibu Dr. Irma Binarso, Sp.KK ; Ibu Dr. TM. Sri Redjeki S, Sp.KK ; Bapak Dr. R. Sri Djoko Susanto, Sp.KK ; Bapak Dr. Lewie Suryaatmadja, Sp.KK ; Bapak Dr. Kun Jayanata, Sp.KK ; Ibu Dr. Asih Budiastuti, Sp.KK ; Ibu Dr. Meilien Himbawani, Sp.KK ; Ibu Dr. Dhiana Ernawati , SpKK ; Ibu Dr. Diah Adriani M,Sp.KK , atas segala bimbingan, dorongan semangat dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.
10. Bapak Dr. Wahyu Rohadi , MSc. Sebagai pembimbing metodologi yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data karya akhir ini.

11. Ibu Drg. Farichah Hanum, M.Kes., sebagai pembimbing metodologi yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data karya akhir ini.
12. Pimpinan PT. Surya Dermato Laboratories, saya ucapkan terima kasih atas bantuan referensi dan penyediaan sarana penelitian.
13. Teman sejawat Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Paramedis dan Karyawan Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK. UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kerjasama dan saling pengertiannya selama saya menjalani pendidikan.
14. Suami saya tercinta Dr. Bambang Hariadi W, Sp.An beserta kedua anakku tersayang Ardha Agnisatria Bahar dan Adriani Sekar Cantika, tidak ada kata-kata yang dapat mengungkapkan rasa terima kasih saya atas segala bantuan, pengorbanan, do'a, dan pengertian yang luar biasa selama ini.

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

Kiranya Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkat-Nya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Maret 2002

Peneliti

DAFTAR ISI

Halaman judul	i
Halaman pengesahan.....	ii
Daftar isi	iii
Daftar Gambar.....	ix
Daftar Tabel.....	x
Daftar Grafik	xi
Intisari	xii
Summary	xiii
Bab 1 Pendahuluan	1
I.1 Latar Belakang Masalah.....	1
I.2 Perumusan masalah.....	3
I.3 Tujuan penelitian.....	3
I.3.1 Tujuan Umum.....	3
I.3.2 Tujuan Khusus	3
I.4 Manfaat penelitian.....	4
Bab II Tinjauan pustaka.....	5
II.A Ketombe.....	5
II.A.1 Definisi	5
II.A.2 Insiden	5
II.A.3 Etiopatogenesis.....	6
II.A.4 Gambaran Klinis	11
II.A.5 Diagnosis.....	12
II.A.6 Penatalaksanaan	12
II.B Ketokonazol	13
II.B.1 Kimia	14
II.B.2 Farmakologi.....	15
II.B.3 Spektrum.....	16
II.B.4 Resistensi.....	16
II.B.5 Farmakokinetik.....	17
II.B.6 Penggunaan Terapeutik	18
II.B.7 Efek yang Merugikan	18
II.C.1 Kerangka Teori	20
II.C.2 Kerangka Konsep	20
II.D Hipotesis Penelitian	21
Bab III Metode Penelitian	22
III.1 Jenis Penelitian	22
III.2 Lokasi Penelitian	22
III.3 Waktu Penelitian.....	22
III.4 Populasi dan Sampel Penelitian	22

III.4.1 Kriteria Penerimaan	23
III.4.2 Kriteria Penolakan	23
III.5 Randomisasi.....	24
III.6 Bahan dan Alat	25
III.7 Data yang Dikumpulkan.....	25
III.8 Tahapan Penelitian	25
III.9 Pengolahan dan Analisis Data	27
III.10 Definisi Operasional.....	27
III.11 Jadwal Penelitian.....	30
BAB IV Hasil Penelitian dan Pembahasan	31
IV.1 Karakteristik Penderita	31
IV.1.1 Umur	31
IV.1.2 Jenis Kelamin	32
IV.1.3 Awitan	33
IV.1.4 Gejala Klinis	34
IV.1.5 Gejala Klinis Lain	35
IV.1.6 Jumlah <i>P. Ovale</i>	36
IV.2 Efektivitas Sampo Ketokonazol 2 % dan Sampo Ketokonazol 1 % terhadap Ketombe	37
IV.2.1 Jumlah <i>P. Ovale</i>	38
IV.2.2 Perbedaan Jumlah <i>P. Ovale</i>	42
IV.2.3 Gejala Klinis	45
BAB V Kesimpulan dan Saran	49
V.1 Kesimpulan	49
V.2 Saran	49
Daftar Pustaka	51
Lampiran	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur kimia ketokonazol	14
---	----

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rerata umur penderita berketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%	31
Tabel 2. Distribusi sex penderita berketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%	32
Tabel 3. Awitan berketombe pada kelompok yang menggunakan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%.....	33
Tabel 4. Sisik/skuama penderita berketombe pada kunjungan awal.....	34
Tabel 5. Gejala klinis lain pada penderita berketombe	35
Tabel 6. Jumlah P.Ovale pada penderita berketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%	36
Tabel 7. Jumlah P.ovale penderita ketombe pada penggunaan sampo ketokonazol 2%	38
Tabel 8. Jumlah P.ovale penderita ketombe pada penggunaan sampo ketokonazol 1%	39
Tabel 9. Jumlah P.Ovale penderita berketombe pada kontrol I,II,III,IV pada pemakaian sampo ketokonazol 2% dan ketokonazol 1%	40
Tabel 10. Perbedaan jumlah P.Ovale penderita ketombe pada setiap kontrol pada penggunaan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%	42
Tabel 11. Gejala klinis penderita ketombe pada penggunaan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%	45

DAFTAR GRAFIK

- Grafik 1. Jumlah P.Ovale penderita ketombe pada kontrol I, II, III & IV pada pemakaian sampo ketokonazole 2 % dan ketokonazole 1% 42
- Grafik 2. Perbedaan jumlah P.Ovale antara sampo ketokonazol 2% dan 1%.. 44

INTISARI

Ketombe merupakan suatu kelainan yang ditandai adanya skuama yang berlebihan pada kulit kepala tanpa disertai tanda – tanda inflamasi, dapat disertai gatal dan atau rontok pada rambut kepala.

Ditinjau dari aspek medis, ketombe masih kurang mendapat perhatian, tetapi dari aspek kosmetik, merupakan salah satu persoalan yang berarti.

Ketokonazol adalah salah satu anti jamur golongan azole sintetik yang mempunyai spektrum luas dan efektivitas tinggi yang bersifat fungistatik yang bekerja menghambat sintesa ergosterol. Sampo ketokonazol adalah salah satu obat yang mempunyai efek *antipityrosporum* dan efektif untuk pengobatan ketombe.

Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan hasil pengobatan antara sampo ketokonazol 2% dengan sampo ketokonazol 1% pada penderita ketombe. Penelitian ini dilakukan secara studi acak terkontrol buta ganda pada 120 orang yang diberikan sampo ketokonazol 1% maupun sampo ketokonazol 2% berdasarkan tabel random. Masing – masing sampo digunakan 2(dua) kali seminggu selama 1(satu) bulan dengan evaluasi setiap 1(satu) minggu. Penelitian dilakukan dengan memeriksa sisik/skuama pada daerah kepala yang berketombe atau di vertek seluas 1 cm², diperiksa dengan pengecatan KOH 10% + tinta parker dan dilihat di bawah mikroskop cahaya.

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa pengobatan penderita berketombe dengan menggunakan sampo ketokonazol 2% maupun sampo ketokonazol 1% yang berupa penurunan jumlah P.Ovale dan gejala klinis (sisik/skuama, gatal, rontok) tidak ada perbedaan bermakna.

SUMMARY

Dandruff is a disorder characterized by abundance of scales on the scalp without accompanying signs of inflammation, and may be accompanied by itching and/or scalp hair's fall-out.

Seen from the medical aspect, dandruff still lacks the attention it actually deserves. However, from the cosmetic's point of view, it is one of the most important matters.

Ketoconazole is one of the broad spectrum antifungals included in the synthetic azole group with high effectiveness which is fungistatic in nature and works by inhibiting ergosterol synthesis. Ketoconazole shampoo is one of the drugs which has an anti *pityrosporum* effect, and effective in treating dandruff.

The aim of this study is to compare the outcome of therapy using ketoconazole 1% shampoo with ketoconazole 2% shampoo in patients with dandruff. This study is a randomized, controlled, double-blind study towards 120 people who were given therapy with ketoconazole 1% or ketoconazole 2% shampoo, based on randomized table. Each kind of shampoo is applied twice a week for 1 month with evaluation every week. This study is carried out by examining the scales on the scalp with dandruff or on the vertex within an area of 1 cm², stained by KOH 10% + Parker ink and examined under light microscope.

The result of this study shows that therapy using ketoconazole 2% shampoo or ketoconazole 1% shampoo which manifest as the decrease of the amount of *Pityrosporum ovale* as well as clinical symptoms (scale, itching, falling-out of scalp hair) showed no significant difference.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Ketombe atau *dandruff* merupakan suatu kelainan yang ditandai oleh adanya skuama yang berlebihan pada kulit kepala (*scalp*) yang menunjukkan proses deskuamasi fisiologi yang lebih aktif tanpa disertai tanda-tanda inflamasi¹⁻⁵. Pada umumnya ketombe dianggap sebagai permulaan atau bentuk paling ringan dari dermatitis seboroik yang mengenai kulit kepala^{1,4-7}.

Ditinjau dari aspek medik, ketombe masih kurang mendapat perhatian, tetapi bila ditinjau dari aspek kosmetik, ketombe merupakan salah satu dari persoalan berarti^{6,8}. Pada Ras Kaukasia terdapat sekitar 20-50% yang menderita ketombe, sedangkan insiden untuk ras lainnya belum pernah dipublikasikan⁹.

Pada masa anak-anak, ketombe relatif jarang dan ringan. Kelainan ini biasanya mulai timbul pada masa pubertas, mencapai puncak insiden dan keparahan pada usia sekitar 19-20 tahun, kemudian menjadi lebih jarang sekitar usia 50 tahun. Distribusi usia yang demikian memberi kesan bahwa androgen mungkin mempunyai pengaruh penting dan bahwa tingkat aktivitas kelenjar sebacea mungkin merupakan salah satu faktor terjadinya ketombe^{3,9,10}.

Pada ketombe didapati hiperproliferasi sel epidermis dan peningkatan jumlah *Pityrosporum ovale*, akan tetapi sampai saat ini belum ada kesepakatan mengenai faktor mana yang merupakan penyebab primer^{1,4,8,11-13}. Pada kepustakaan yang ada, Shuster tahun 1984 menyimpulkan bahwa *P. ovale* tidak diragukan sebagai penyebab primer ketombe karena memenuhi postulat *Koch*,

yaitu pertumbuhan berlebihan dari *P. ovale* didapati pada ketombe, pengobatan dengan berbagai agen yang hanya mempunyai efek anti jamur dapat mengontrol penyakit, serta reinfeksi dengan *P. ovale* menyebabkan rekurensi^{4,7,14}.

Pityrosporum ovale termasuk dalam genus *Pityrosporum* dan mempunyai sinonim : *Pityrosporum orbiculare* , *Malassezia furfur*. *P. ovale* merupakan flora normal yang terdapat didaerah seboroik dari kulit manusia , dalam bentuk sel ragi *budding* yang oval. Dan merupakan penyebab seborrheic dermatitis – pityriasis simplex (*dandruff*)¹⁵. *P. ovale* (bentuk oval) banyak terdapat pada kulit kepala ,sedangkan bentuk sferikal , *P. orbiculare* banyak terdapat pada badan¹⁶.

Pada kepustakaan lain menyebutkan bahwa faktor genetik mempunyai peran penting dalam patogenesis ketombe, karena didapati bahwa *P. ovale* sendirian tanpa faktor predisposisi genetik tidak mungkin menginduksi ketombe pada orang tidak berketombe². Selain itu kepustakaan menyebutkan bahwa diet , keringat yang berlebihan, variasi musim, stres, iritasi mekanis dan kimiawi, obat, kelainan neurologi, dan penyakit sistemik juga dapat mempengaruhi terjadinya ketombe^{2,6,8,11,17,18}.

Saat ini sampo anti ketombe yang sudah pernah dilaporkan mengandung bahan aktif misalnya Heksa Klorofen, Povidon, tar, asam salisilat, sulfur, sulfur dan asam salisilat, resorsinol, seng omadin (*seng piridinium - tiol N- Oksida*), seng undesilat, selenium sulfida 1-2%, seng piriton 2%, mikonazol nitrat 2%, ketokonazol 2% dan siklopiroksolamin 1½ %^{3,16,23-27}. Selenium sulfida, seng piriton, mikonazol nitrat, ketokonazol, siklopiroksilamin dan propilenglikol mempunyai efek anti pitirosporum^{3,19-24}.

Ketokonazol merupakan anti jamur topikal, bekerja menghambat sintesis ergosterol, suatu komponen yang penting untuk integritas membran sel jamur¹⁹⁻²⁴.

Dikatakan bahwa sampo ketokonazol 2% adalah salah satu obat yang mempunyai efek anti *pityrosporum*, namun sayangnya harganya relatif mahal, sedangkan sampo ketokonazol 1% lebih murah namun efektivitasnya perlu dilakukan penelitian.

I.2 PERUMUSAN MASALAH

Dari uraian di atas dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini adalah apakah sampo Ketokonazol 1% mempunyai efektivitas yang sama dengan sampo Ketokonazol 2%.

I.3 TUJUAN PENELITIAN

I.3.1 Tujuan Umum

Membandingkan efektivitas antara sampo ketokonazol 2 % dan sampo ketokonazol 1 % pada penderita ketombe.

I.3.2 Tujuan khusus

- a. Mengetahui perbedaan jumlah *P.ovale* pada penderita ketombe yang mendapat pengobatan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1 % .
- b. Mengetahui perbedaan gejala klinis pada penderita ketombe yang mendapat sampo ketokonazol 2 % dan sampo ketokonazol 1 % .

I.4 MANFAAT PENELITIAN

1. Sebagai dasar untuk mengembangkan penelitian tentang pengobatan ketombe lebih lanjut.
2. Memberikan informasi kepada produsen untuk memproduksi produk sampo yang lebih ekonomis ,dengan tidak mengurangi kualitas.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. A. KETOMBE

II. A. 1 DEFINISI

Ketombe adalah istilah umum dalam bahasa Indonesia yang sering didengar dan dikeluhkan oleh masyarakat awam, ahli kecantikan, dokter termasuk dokter ahli penyakit kulit. Nama lain dari ketombe adalah *dandruff*, pitiriasis sika, pitiriasis simpleks kapitis, *pityriasis furfuracea* dan seboroik kapitis^{1,2,6,8}. Kelainan ini ditandai oleh adanya skuama yang berlebihan pada kulit kepala yang menunjukkan proses deskuamasi fisiologis yang lebih aktif tanpa ditandai tanda-tanda inflamasi¹⁻³. Pada umumnya ketombe dianggap sebagai permulaan atau bentuk paling ringan dari dermatitis seboroik yang mengenai kulit kepala.

II. A. 2 INSIDEN

Ditinjau dari segi medik, masalah ketombe masih kurang mendapat perhatian, tetapi bila ditinjau dari segi kosmetik, ketombe merupakan salah satu masalah yang berarti^{6,8}. Pada ras Kaukasia insiden penderita ketombe sekitar 20-50%, sedangkan insiden untuk ras lain belum pernah dipublikasikan⁹. Di Indonesia yang beriklim tropis, suhu tinggi dan udara yang lembab, penduduknya banyak yang menderita ketombe, namun insidennya belum diketahui⁶.

Ketombe pada masa anak-anak, relatif jarang dan ringan. Awitannya biasanya pada masa pubertas dan mencapai puncak insiden dan keparahan pada

usia sekitar 20 tahun, kemudian menjadi lebih jarang setelah usia 50 tahun^{3,9,10}.

Umumnya lebih banyak mengenai laki-laki daripada perempuan^{1,6,25}.

II. A. 3 ETIOPATOGENESIS

Sebagian peneliti mengatakan bahwa faktor –faktor yang diduga sebagai penyebab atau sebagai faktor resiko dalam timbulnya ketombe adalah :

a. Hiperproliferasi sel epidermis

Dalam keadaan normal lapisan kulit teratas (stratum korneum) akan diganti oleh sel-sel dari lapisan dibawahnya . Hal tersebut terjadi pula pada kulit kepala, yaitu sel keratin (sel yang telah mati) akan terlepas dan akan diganti oleh sel-sel dari lapisan yang lebih bawah . Sel-sel basal pada lapisan basalis akan bergerak ke lapisan yang lebih atas dan akhirnya sampai pada permukaan kulit (lapisan kulit yang lebih atas) . Biasanya proses ini berlangsung cukup pelan sehingga tetap tidak terlihat . Pada kebanyakan orang, seluruh kulit kepala berganti sekitar sekali perbulan , tetapi pada penderita ketombe proses ini berlangsung lebih cepat yaitu menjadi tiap 10-15 hari^{8,12,13}. Hal ini menyebabkan retensi nukleus dalam sel-sel stratum korneum tidak mempunyai waktu yang cukup untuk menjadi matur (pada kulit kepala normal terdapat sekitar 3.700 sel berinti / cm², sedangkan pada yang berketombe terdapat 25.000 sel berinti / cm² serta peningkatan deskuamasi sel keratin (normal 487.000 sel / cm² setelah pencucian dengan deterjen , pada ketombe dapat mencapai 800.000 sel/ cm²)²⁶. Pada penelitian indek mitosis (persentase jumlah sel basal yang dalam keadaan

mitosis) dan persentase sel basal yang mengambil timidin berlabel (*tritiated thymidine*) juga memperlihatkan peningkatan produksi sel³. Sel-sel keratin tersebut akan membentuk suatu gumpalan dan apabila diameter gumpalan lebih besar dari 0,2 mm, barulah ketombe dapat terlihat^{3,8}. Semua ini menunjukkan adanya hiperproliferasi, tetapi masih belum diketahui apakah hal tersebut merupakan penyebab primer atau sekunder⁸.

b. Mikroflora

Perhatian terhadap *P. ovale*, akhir-akhir ini muncul kembali. Lebih dari 100 tahun yang lalu, Malassez tahun 1874 telah mengatakan bahwa jamur lir ragi dari genus *Pityrosporum* adalah penyebab ketombe dan hal ini didukung oleh Sabouraud tahun 1904. Namun hipotesis *Pityrosporum* tidak diterima pada tahun 1960-an dan 1970-an^{3,7}. Leyden, *et al* tahun 1976 serta Kligman, *et al* tahun 1979, berdasarkan penelitiannya dalam mengobati ketombe dengan amfoterisin topikal, menyimpulkan bahwa *P. ovale* bukanlah merupakan penyebab primer karena mereka tidak mendapatkan perbaikan ketombe meskipun jumlah *P. ovale* menurun. Mereka menganggap peningkatan jumlah *P. ovale* pada penderita ketombe disebabkan oleh peningkatan persediaan nutrisi bagi jamur tersebut di kulit kepala dengan adanya skuama yang berlebihan^{3,4}. Namun setelah meninjau kembali kepustakaan yang ada, Shuster tahun 1984 menyimpulkan bahwa *P. ovale* tidak diragukan sebagai penyebab primer ketombe karena memenuhi postulat Koch, yaitu adanya pertumbuhan yang berlebihan dari *P. ovale* pada penderita ketombe, pengobatan dengan berbagai agen yang hanya

mempunyai efek anti jamur dapat mengontrol penyakit serta reinfeksi dengan *P. ovale* menyebabkan rekurensi^{4,7,14}.

P. ovale sebenarnya merupakan mikroflora normal kulit kepala bersama-sama dengan *Propionibacterium acnes* anaerob dan bakteri kokus aerob. Ketiga mikroflora ini juga dapat ditemukan pada kulit kepala berketombe, hanya proporsinya berbeda. Pada kulit kepala normal *P. ovale* merupakan 45 % (sekitar setengah juta organisme per cm^2) dari populasi mikroflora total, sedangkan pada kulit kepala berketombe proporsinya meningkat menjadi 75 %. Bakteri kokus aerob sangat menurun pada ketombe (280.000/ cm^2 pada kulit kepala normal dan 25.000 / cm^2 pada yang berketombe), sedangkan *P.acnes* menurun (300.000 / cm^2 pada kulit kepala normal pada 75.000 / cm^2 pada yang berketombe³. Peningkatan *P. ovale* yang sangat besar (hampir dua kali lipat) dibandingkan dengan peningkatan jumlah mikroorganisme total yang hanya sedikit (1 juta per cm^2 menjadi 1,2 juta per cm^2) pada penderita ketombe mendukung pendapat bahwa jamur ini mempunyai peran penting dalam patogenesis ketombe³. Akan tetapi, pertanyaan mengenai mengapa *P. ovale* berubah dari flora normal menjadi patogen serta bagaimana *P. ovale* menginduksi inflamasi dan deskuamasi masih belum jelas⁴. Dalam kepustakaan hanya disebutkan faktor-faktor yang dapat menyebabkan peningkatan jumlah jamur ini, yaitu sebum, keringat yang berlebihan, stigmata atopi, penyakit-penyakit yang menyebabkan imunosupresi, serta obat-obat yang menurunkan daya tahan tubuh dan kulit^{6,16}. Sedangkan mengenai bagaimana *P. ovale* menginduksi inflamasi dan deskuamasi diperkirakan melalui pengaktifan sistem komplemen sehingga

menimbulkan reaksi inflamasi serta pengeluaran lipase yang menguraikan trigliserida pada sebum menjadi asam lemak bebas yang bersifat iritan bagi kulit kepala dan menimbulkan ketombe^{1,4,8}.

c. Status sebore.

Kelenjar sebacea berkembang pada bulan keempat kehidupan fetus dan pada saat lahir sudah berkembang cukup baik. Setelah itu, kelenjar sebacea akan berinvolusi dan mulai berkembang lagi antara usia 7 dan 8 tahun sebagai perkembangan dini dari pubertas, dan mencapai puncak perkembangan pada pertengahan sampai akhir dekade kedua kehidupan. Perkembangan ini sejalan dengan produksi sebum. Selanjutnya, produksi sebum akan mulai menurun meskipun ukuran kelenjar sebacea bertambah. Selain itu, sekresi sebum juga dipengaruhi oleh stres, kelainan neurologik (seperti Parkinson, stroke), kehamilan dan menyusui yang meningkatkannya serta keadaan kelaparan dan obat-obatan (seperti estrogen, glukokortikoid, siproteron asetat, spironolakton, dan isotretinoin) yang akan menurunkannya²⁷.

d. Genetik

Dikatakan bahwa faktor genetik mempunyai peran penting dalam patogenesis ketombe, karena bila *P. ovale* terdapat sendirian tanpa faktor predisposisi genetik tidak mungkin menginduksi ketombe pada orang-orang yang tidak berketombe².

e. Diet

Lemak yang dimakan dalam proporsi normal, diperlukan oleh tubuh. Tetapi jika berlebihan, lemak tersebut dapat mencapai kelenjar sebacea dan

akhirnya menjadi bahan pembentuk sebum. Kelenjar sebacea akan memproduksi “minyak” sehingga kulit kepala menjadi sangat berminyak dan dengan pengaruh mikroorganisme akan menimbulkan ketombe^{6,8}.

f. Variasi musim .

Pada penelitian epidemiologik dikatakan bahwa ketombe mulai berkurang pada akhir musim semi dan mencapai keadaan terendah pada musim panas, sedangkan pada musim dingin ketombe akan memburuk^{1,3,11}. Hal ini didukung oleh pengukuran produksi sel keratin secara obyektif dan penurunan jumlah penjualan produk-produk antiketombe pada musim panas. Penyebab variasi musim ini masih belum jelas. Leyden *et al* berpendapat bahwa ritme tahunan ini adalah pembawaan sejak lahir dan bukan hasil respon terhadap keadaan eksogen³.

g. Stres.

Stres psikis yang menyebabkan peningkatan aktivitas kelenjar sebacea juga diduga dapat mempengaruhi timbulnya ketombe^{6,8}. Penelitian Powitt di salon-salon kecantikan di Amerika Serikat menunjukkan bahwa 95 % penderita ketombe adalah mereka yang bekerja di bidang media massa, misalnya radio, televisi, surat kabar, majalah dan penerbit. Profesi tersebut menyebabkan keadaan tegang, karena selalu berpacu dengan waktu. juga dikatakan bahwa penderita ketombe adalah terutama pria penduduk perkotaan

18

h. Iritasi mekanis dan kimiawi

Garukan, penyisiran dan penyasakan yang terlalu keras pada kulit kepala merupakan iritasi mekanis. Pemakaian kosmetika rambut yang mengandung

zat kimia tertentu dapat pula menimbulkan iritasi kulit kepala ,misalnya sampo yang terlalu alkalis, sabun yang mengandung *Acacia concina* (*Shikakai*), larutan pengeriting ,cat rambut.bahan pelurus dan pemucat rambut. Kedua iritasi ini diduga dapat menyebabkan ketombe ^{8,11,18}. Begitu pula penggunaan beberapa minyak rambut , misalnya yang mengandung *mustard* atau minyak kelapa dicampur ramuan tradisional di daerah Indian , dapat menimbulkan ketombe . Jika dilakukan pada orang-orang berketombe yang menggunakan bahan – bahan tersebut, akan didapatkan *P. ovale* dalam jumlah yang berlebihan . Diduga minyak kelapa merupakan media yang baik bagi *P. ovale* karena jamur ini bersifat lipofilik ⁸.

II.A.4 GAMBARAN KLINIS

Gambaran klinis ketombe berupa skuama kering, halus, berwarna putih keabu-abuan tanpa tanda-tanda inflamasi, yang dimulai sebagai bercak-bercak kecil yang kemudian meluas dengan cepat ke seluruh permukaan kepala berambut, sehingga kulit kepala penuh dengan skuama seperti bubuk halus yang disebut *dandruff*. Kadang-kadang juga ditemukan skuama yang agak kasar. Skuama dapat terlepas dari permukaan kulit dan bertebaran diantara batang rambut atau jatuh pada kerah baju atau bahu penderita. Penyakit ini sering asimtomatik, tetapi tidak jarang disertai rasa gatal yang kadang-kadang hebat. Pada kasus yang kronis dapat disertai sedikit kerontokan rambut yang reversibel ^{1,2,6,9,10}. Jika deskuamasi kulit kepala berkaitan dengan keadaan seboroik sehingga skuama membentuk gumpalan-gumpalan yang melekat pada rambut dan kulit kepala, maka keadaan ini dikenal sebagai pitiriasis steatoides ^{1,2,9}. Lesi kulit

penderita ketombe dapat mengalami perubahan inflamasi yang tampak secara klinis dan berkembang menjadi dermatitis seboroik^{4,9,28}.

II.A. 5 DIAGNOSIS

Diagnosis ketombe umumnya mudah ditegakkan berdasarkan gambaran klinis yang khas^{1,3,4}. Tetapi pada beberapa kasus perlu dipikirkan ke arah diagnosis banding, seperti psoriasis, tinea kapitis tipe *grey patch*. Pada psoriasis, gambaran klinisnya sangat khas yaitu adanya skuama tebal, kasar, berwarna putih keperakan, berlapis-lapis di atas dasar eritem dan ditemukan tanda *Auspits*. Penyakit ini mempunyai predelesi tertentu termasuk kuku dan dapat ditemukan riwayat dalam keluarga. Pada tinea kapitis tipe "*grey patch*" ditemukan bercak bersisik berwarna keabu-abuan dengan rambut terputus-putus dan sering didapatkan pada anak-anak serta diagnosis dipastikan dengan pemeriksaan lampu *Wood* dan pemeriksaan mikroskopis rambut yang terputus^{1-4,9}.

II.A.6 PENATALAKSANAAN

Dalam penanganan ketombe, kenyataannya obat-obat anti ketombe hanya dapat mengontrol ketombe, tetapi tidak dapat menyembuhkannya^{2,12,24}. Hal ini mungkin dikarenakan patogenesis ketombe yang bersifat multifaktorial. Karena itu penanganan ketombe memerlukan pendekatan holistik dengan memperhatikan faktor-faktor yang mempengaruhi^{2,17}.

Seperti telah disebutkan di muka, ketombe ditandai oleh skuama yang berlebihan yang menunjukkan proses deskuamasi fisiologis yang lebih aktif, oleh karena itu menurut *Leyden* (1982) ada dua jalan untuk mengatasinya. Pertama

dengan menghilangkan skuama yang berlebihan dan kedua dengan menghambat proses pembentukannya. Hal ini dilakukan dengan mencuci rambut lebih sering dengan menggunakan sampo biasa (*non medicated*) atau dengan menggunakan sampo anti ketombe^{3,19}.

Adapun bahan aktif sampo anti ketombe yang pernah dilaporkan adalah heksaklorofen, povidon yodin, tar, asam salisilat, sulfur, sulfur dan asam salisilat, resorsinol, seng omadin (*seng piridinium-tiol N-Oksida*), seng undesiliat, selenium sulfida 1-2½ %, seng pirition 2%, mikonazol nitrat 2%, ketokonazol, siklopiroksolamin 1½ %^{3,19-24}. Selain itu dapat juga digunakan cairan propilenglikol 15%, kortikosteroid topikal (terutama dalam bentuk larutan alkohol atau krim) dan gel ketokonazol 2%^{2,3,24,29}. Selenium sulfida, seng pirition, mikonazol nitrat, ketokonazol, siklopiroksolamin dan propilenglikol mempunyai efek antipitirosporum^{3,19-24}.

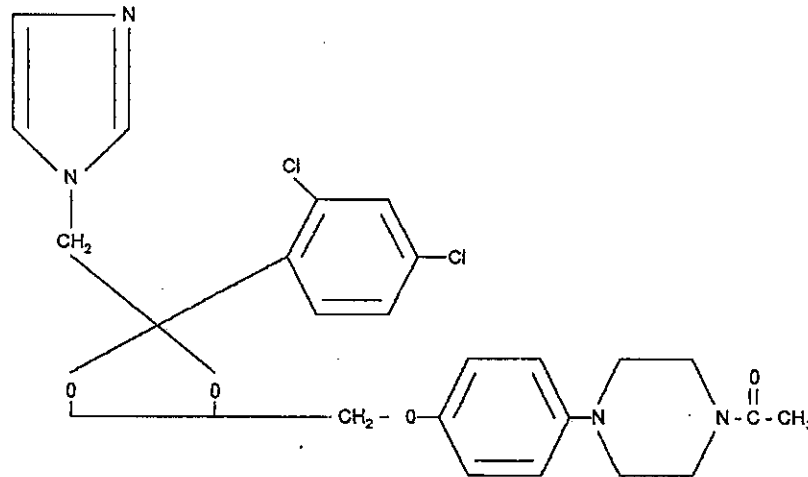
II.B. KETOKONAZOL

Ketokonazol adalah salah satu anti jamur golongan azole sintetik yang mempunyai spektrum luas dan efektivitas yang tinggi, yang bekerja menghambat sintesa ergosterol yaitu komponen yang penting untuk integritas membran sel jamur.

Ketokonazol topikal bersifat fungistatik yang akan mengakibatkan perubahan dinding sel jamur sehingga terjadi kebocoran sitoplasma yang kemudian terjadi kerusakan sintesa ergosterol pada organisme tersebut.

II.B.1 Kimia

Cis-1-Acetyl-4-[4-[(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl[methoxy]]phenyl]piperazine



Gambar 2.1. Struktur kimia ketokonazol (dikutip dari 7)

Keterangan :

- Berat molekul : 531,4
- pKa : 6,51;2,94
- Kelarutan
 - dalam alkohol : 1 dalam 54
 - dalam air : hampir tidak larut
- Koefisien partisi oktanol/air : 5400 (pH 11,8)

Ketokonazol adalah salah satu anti jamur golongan azol sintetis yang merupakan turunan imidazol. Dilihat dari struktur kimianya, ketokonazol berkaitan dengan obat anti jamur azol turunan imidazol lainnya seperti butokonazol, ekonazol, klotrimazol, mikonazol, oksikonazol, sulkonazol,

tiokonazol³⁰. 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 µg / ml pada suhu 23 °C dan relatif tidak larut dalam alkohol pada suhu 23 °C(30,31). Obat memiliki pKas = 2,9 dan 6,5³⁰.

II.B.2 Farmakologi

Pada umumnya ketokonazol mempunyai efek fungistatik tetapi dapat berefek fungisidal pada kadar tinggi setelah inkubasi yang lama atau terhadap organisme yang sangat rentan³⁰.

Seperti halnya pada turunan imidazol yang lain, kemungkinan ketokonazol memiliki aktivitas anti jamur melalui membran seluler, yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran, efek metabolik sekunder dan hambatan pertumbuhan³⁰. Walaupun mekanisme kerja ketokonazol yang pasti belum sepenuhnya diketahui, diduga aktivitas fungistatik ketokonazol dapat mengakibatkan gangguan biosintesis ergosterol, komponen utama membran sel ragi dan jamur³⁰. Ketokonazol mengganti prekursor lanosterol sebagai substrat bagi enzim *lanosterol -14 α-demetilase sitokrom P450* jamur yang mengkatalisis perubahan dari lanosterol menjadi ergosterol^{7,19-21,30}. Efek ini mengubah permeabilitas sel jamur³⁰. Ketokonazol mengubah permeabilitas membran sel jamur dan ragi. Hambatan biosintesis ergosterol, sterol utama membran sel ini, disertai dengan penumpukan 14 *α-metilsterol*³³.

Resistensi terhadap anti jamur azol merupakan suatu masalah terutama pada penderita AIDS³⁴. Mekanisme mengenai rendahnya kadar obat dalam sel

jamur diperantarai melalui *energy-requiring efflux pump* yang termasuk klas multidrug *ATP-binding cassette trasporters*³⁴. Efektivitas farmakologis obat dapat dinilai *in vitro* dengan pengukuran Kadar hambat Minimal (KHM) dari spesies jamur yang diobati³⁵. Namun hal ini akan tergantung pada organisme individual, ukuran inokulum dan media biakan³⁵.

II.B.3 Spektrum

Ketokonazol aktif terhadap kebanyakan jamur patogenik termasuk dermatofit dan ragi³⁰. Ketokonazol juga memiliki aktivitas *in vitro* terhadap beberapa bakteri gram positif termasuk *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *enterococci*, *Nocardia* dan *Actinomadura*^{7,30}. Ketokonazol tampaknya juga mempunyai beberapa aktivitas *in vitro* terhadap virus herpes simplek tipe 1 dan 2 (HSV-1 dan HSV-2), meskipun kepentingan klinisnya belum diketahui³⁰.

Hasil uji kerentanan ketokonazol *in vitro* terhadap jamur tergantung metode dan nilai-nilai Kadar Hambat Minimum (KHM) secara substansial bervariasi tergantung medium biakan yang digunakan, pH, adanya serum, dan ukuran inokulum³⁰. Disamping itu saat ini juga tersedia uji *in vitro* yang mungkin tidak secara tepat menunjukkan kerentanan *in vitro* dari beberapa jamur (khususnya *Candida*)³⁰.

II.B.4 Resistensi

Produsen menyatakan bahwa sampai saat ini belum pernah dilaporkan terjadinya resistensi terhadap ketokonazol³⁰. Tetapi galur *C.albican* yang resisten

terhadap ketokonazol telah diisolasi dari penderita - penderita yang menerima ketokonazol. *C.albican* yang diisolasi dari beberapa penderita dengan kandidiasis mukokutan kronik dilaporkan resisten terhadap ketokonazol dan kebanyakan turunan imidazol lainnya yang tersedia saat ini³⁰.

II.B.5 Farmakokinetik

Ketokonazol sedikit sekali diabsorpsi secara sistemik setelah pemakaian topikal ke kulit³⁰. Hal tersebut telah diteliti pada hewan maupun sukarelawan yang sehat setelah pemakaian ketokonazol krem maupun sampo dalam bentuk tunggal atau multipel. Hasil penelitian pada binatang disebutkan bahwa tidak dijumpai absorpsi dari ketokonazol dari batas yang ditentukan pada prosedur penilaian penggunaan ketokonazol (sensitif sp 5µg/L) setelah pemakaian sampo ketokonazol secara tunggal maupun multipel pada kulit yang intak atau kulit yang mengalami abrasi⁷. *Van Lint* dkk tahun 1988 dan *Van Peer* dkk, tahun 1986 telah meneliti adanya absorpsi perkutaneus dan efek sistemik yang potensial dari pemakaian sampo ketokonazol secara tunggal maupun multipel. Disini disebutkan bahwa konsentrasi ketokonazol dalam plasma diukur dengan menggunakan Kromatografi dengan tekanan cairan yang tinggi (batas minimal 2 µg/L. Disini konsentrasi ketokonazol dalam plasma tetap tidak dijumpai dalam 3-12 jam setelah pemakaian tunggal (Mills 1987) dan setelah lebih 26 bulan pemberian ulang (2-3 kali seminggu)⁷. Konsentrasi yang tinggi (mean 11,6 µg/g) dapat dijumpai dalam rambut yaitu 72 jam setelah pemakaian sampo yang terakhir. Level ketokonazol dalam rambut adalah 5%-20% diatas level yang ditemukan pada batang rambut, setelah pemakaian sampo ketokonazol 2% secara tunggal maupun

secara berulang (2 kali seminggu selama 8 minggu)(*Van Cutsem dkk,1986*)⁷. Hasil tersebut menunjukkan bahwa adanya afinitas yang tinggi terhadap ketokonazol pada keratin rambut.Hal tersebut menguntungkan, sehingga memungkinkan ketokonazol digunakan sebagai anti fungal ⁷.

Keamanan pengobatan dengan sampo ketokonazol 2% dalam waktu lama telah diteliti dalam 2 studi. Salah satu studi (*Van Lint dll tahun 1988*) mengatakan bahwa setelah pemakaian sampo ketokonazol 2% 2-3 kali seminggu selama 3-26 bulan (mean 16) dan diteliti sampel darah sebelum dan sesudah pengobatan ,maka didapatkan bahwa ketokonazol tidak dijumpai dalam sampel plasma (batas 2 µg/L) dan tidak terdapat abnormalitas dari tes fungsi hepar⁷. Studi yang lain (di United States) menyebutkan bahwa setelah pemakaian sampo ketokonazol 2% ,4-10 menit tiap minggu selama 6 bulan ,tidak didapatkan toksisitas yang signifikan ⁷.

II.B.6 Penggunaan Terapeutik

Ketokonazol telah banyak digunakan untuk pengobatan kelainan / infeksi yang disebabkan oleh jamur, antara lain yaitu untuk pengobatan infeksi dermatofit (*ringworm*), kandidiasis kutis, pitiriasis versikolor, dermatitis seboroik dan pitiriasis kapitis (ketombe) yang disebabkan oleh *Pityrosporum spp.*

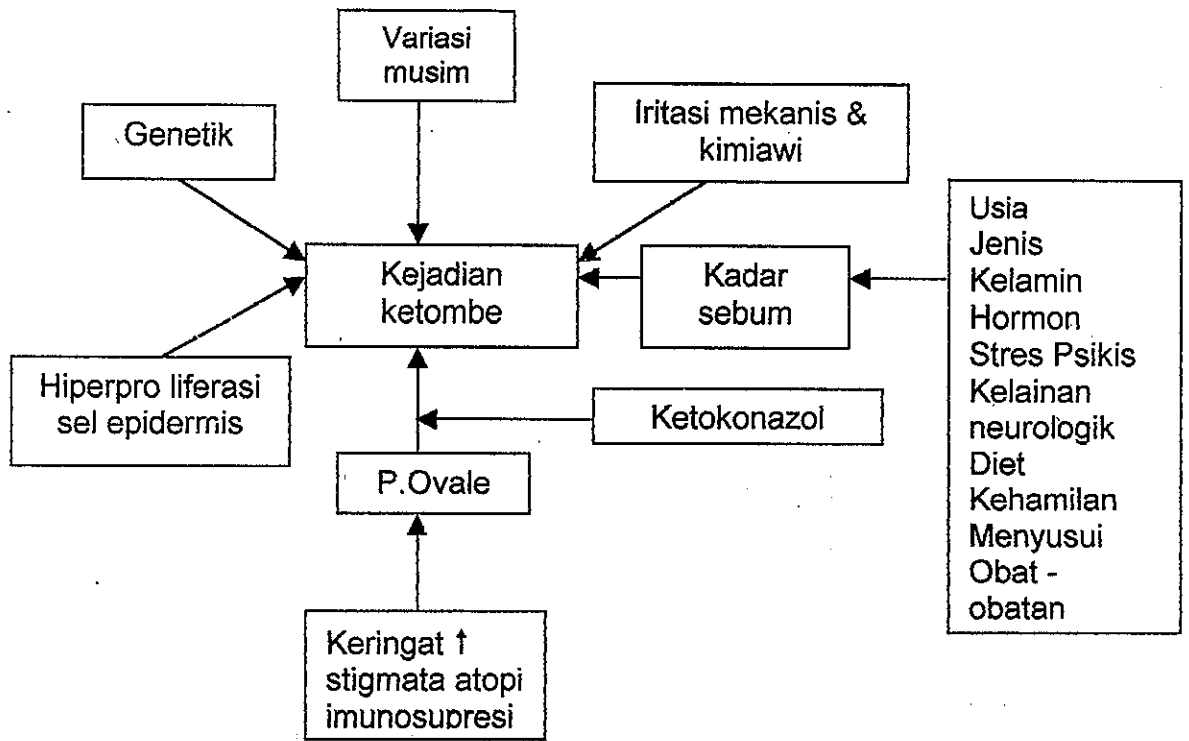
II.B.7 Efek yang merugikan

Ketokonazol yang dipakai secara topikal tampaknya memiliki tingkat toksisitas yang rendah dan ditoleransi dengan baik ³⁰. *Cauwenberg*, tahun 1987 mengatakan bahwa insiden dari efek yang merugikan dari 332 pasien yang

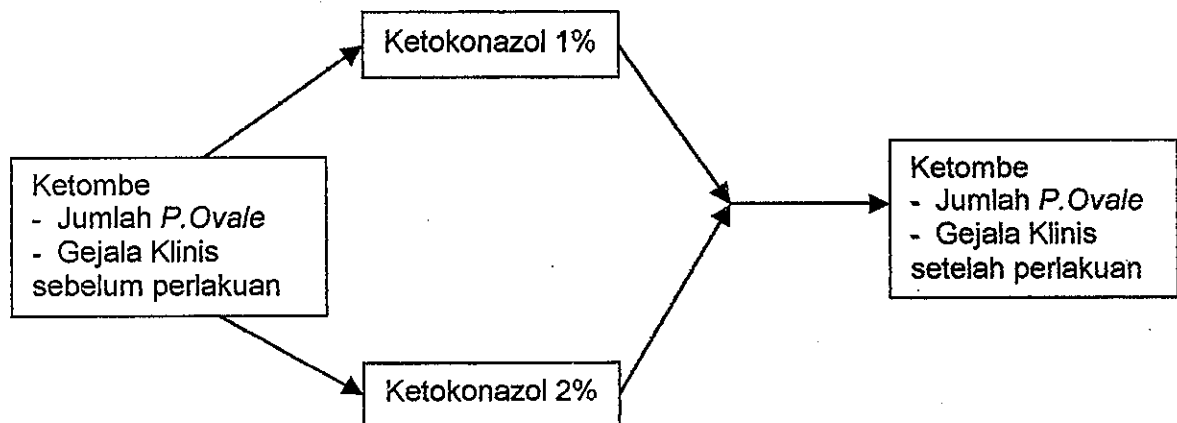
diterapi dengan sampo ketokonazol (konsentrasi 0,25% sampai dengan 2 %) dalam 4 minggu uji klinik adalah 4,8% dibandingkan dengan 7,9% pada pasien yang memakai sampo plasebo . Efek yang merugikan tersebut terutama yang ringan dan karena alasan kosmetik yang masih wajar dan yang memerlukan pengobatan hanya satu dari 16 pasien. Efek yang merugikan dalam pemakaian sampo ketokonazol ada dua macam yaitu efek kosmetik dan efek dermatologik. Efek kosmetik antara lain yaitu bau sampo yang tidak enak, rambut kering dan mudah patah ,rambut berminyak dan acak-acakan dan repigmentasi rambut ⁷. Sedangkan efek dermatologik antara lain yaitu eritema, rambut rontok ,iritasi dan gatal (*pruritus*)⁷.

Toksisitas sampo ketokonazol 2 % pada kulit, juga telah dilakukan penelitian yaitu dengan mengetahui keamanan pemakaian sampo ketokonazol 2% pada pengobatan dermatitis seboroik dan *dandruff* (ketombe). Dari dua studi yang jumlah n =73 orang yang memakai sampo ketokonazol 2-3 atau 4-10 kali seminggu dan diambil darahnya untuk pemeriksaan tes fungsi hati dan ginjal, terdapat 5% (4 orang) yang mempunyai efek yang ringan, antara lain tekstur rambut yang abnormal, pustula, pruritus, dermatitis eksfoliativa dan kulit yang kering tidak tampak abnormalitas pada beberapa tes biokemikal (AST,GGT,ALT,ALP, total bilirubin,BUN dan kreatinin)⁷. Pada studi yang lain menyebutkan bahwa pemakaian sampo ketokonazol 0,5%, 1% dan 2% menunjukkan tidak ada potensi untuk terjadinya : sensitisasi kontak ,*photoallergic allergenicity* , fototoksisitas ⁷.

II.C.1. KERANGKA TEORI



II.C.2. KERANGKA KONSEP



II.D. HIPOTESIS PENELITIAN

Berdasar kerangka teori dan kerangka konsep diatas , maka hipotesis penelitian ini adalah tidak ada perbedaan efektivitas antara pemakaian sampo ketokonazol 1 % dan sampo ketokonazol 2 % pada penderita ketombe.

BAB III

METODE PENELITIAN

III.1 JENIS PENELITIAN

Penelitian ini dirancang secara RCT (*Randomized Controlled Trial*), dengan membandingkan dua perlakuan yaitu pemakaian sampo Ketokonazol 1 % dan Ketokonazol 2% pada penderita ketombe .

III.2 LOKASI PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan di Poliklinik Kulit & Kelamin RSUP. Dr. Kariadi , Akademi Gizi Negeri di Semarang dan Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. Kariadi

III.3 WAKTU PENELITIAN

Waktu penelitian dilaksanakan pada bulan Januari sampai dengan Mei 2001.

III . 4 . POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Populasi dalam penelitian ini adalah mahasiswa Fakultas Kedokteran Undip Semarang semester VII dan mahasiswa Akademi Gizi Negeri Semarang sedangkan sampelnya adalah mahasiswa tersebut yang memenuhi kriteria pemilihan (kriteria penerimaan dan penolakan).

III.4.1 Kriteria penerimaan

- Mahasiswa FK Undip dan mahasiswa Akademi Gizi Negeri Semarang yang berketombe berdasarkan pemeriksaan klinis.
- Laki-laki atau perempuan berusia antara 19-25 tahun.
- Setuju untuk mengikuti penelitian ini dengan menaati peraturan yang ada.
- Datang pada hari penelitian.

III.4.2 Kriteria penolakan

1. Penderita psoriasis, tinea kapitis, penyakit Parkinson atau imunodefisiensi.
2. Menggunakan antibiotik, anti mikotik oral, immunosupresan, atau obat-obat yang mempengaruhi produksi sebum (estrogen, glukokortikoid, siproteron aetat, spironolakton, isotretinoin).
3. Sedang hamil atau menyusui.

Besar sampel pada penelitian ini dihitung dengan rumus:

$$N_1 = N_2 = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)SD}{x_1 - x_2} \right]^2$$

$N_1 = N_2$ = jumlah sampel tiap kelompok perlakuan

α = kesalahan tipe I : 5 % , $Z_\alpha = 1,96$

β = kesalahan tipe II : 20 % , $Z_\beta = 0,84$

SD = standar deviasi dari penderita dermatitis seboroik dan ketombe
= 8,68 (Bramono, 1995)

$X_1 - X_2$ = selisih rata-rata *P. ovale* yang dikehendaki
= 5 perlapangan pandang

Dari hasil perhitungan didapatkan sampel sebanyak 47 orang per kelompok penelitian. Untuk mengantisipasi adanya sampel yang drop out maka jumlah sampel ditambah 10 % sehingga jumlah sampel seluruhnya 50 orang per kelompok perlakuan.

III.5 RANDOMISASI

Berdasarkan perhitungan sampel didapatkan masing-masing grup 50 orang. Dengan menggunakan tabel random, maka urutan pemberian pengobatan sebagai berikut :

B	B	B	B	A	B	A	B	A	B
A	A	A	B	A	A	A	B	A	A
A	B	A	A	B	B	A	B	B	A
A	B	A	A	B	B	B	A	A	A
A	B	B	B	B	B	B	B	B	B
B	A	A	A	B	A	A	A	A	A
A	B	A	B	B	A	A	B	A	A
A	B	A	A	B	B	A	B	B	B
B	A	B	B	B	A	A	A	A	B
B	B	A	A	B	B	A	B	A	B

Keterangan :

obat A : sampo ketokonazol 2%

obat B : sampo ketokonazol 1%

III.6 BAHAN DAN ALAT

1. Formulir persetujuan mengikuti penelitian
2. Formulir penelitian
3. Meteran
4. Plastik yang dilubangi seluas 1 cm²
5. Mikroskop cahaya
6. Gelas alas / gelas obyek
7. Larutan KOH 10 % + tinta parker (*blue black*) dan pipet tetes
8. Minyak emersi
9. Selotip
10. Alkohol 70% dan kapas

III.7 DATA YANG DIKUMPULKAN

Data yang diperlukan dalam penelitian ini adalah :

1. Jumlah rerata spora *Pityrosporum ovale*/Lpb yang didapatkan melalui pemeriksaan Laboratorium
2. Gambaran klinis ketombe yang berupa sisik / skuama, dapat disertai gejala klinis lain atau penyerta yaitu gatal, rontok pada rambut kepala.

III.8 TAHAPAN PENELITIAN

1. Identifikasi subyek

Penderita yang memenuhi kriteria pemilihan dalam penelitian akan diberikan pengobatan dengan sampo ketokonazol 2 % ataupun sampo ketokonazol 1 % dengan urutan pemberian sesuai dengan tabel random.



2. Monitoring pemakaian sampo dalam penelitian

Sebelum memakai sampo yang diberikan dalam penelitian ini, penderita memakai sampo netral yang sudah disediakan, dipakai seminggu 2 kali selama 2 minggu berturut turut untuk menyamakan kondisi kulit kepala penderita ketombe. Tiga hari setelah memakai sampo netral terakhir, penderita diperiksa jumlah *P. ovale* nya.

Kemudian penderita diberi sampo yang diteliti yang digunakan seminggu dua kali dengan jarak waktu pemakaian 3 hari selama 4 minggu berturut turut. Penderita diminta untuk tidak mencuci rambut dan ataupun tidak menggunakan kosmetika rambut lain (pelembab rambut, minyak rambut, tonik rambut) kecuali sampo yang diberikan.

Pemeriksaan klinis dan jumlah *P ovale* penderita ketombe dilakukan pada :

1. saat pertama kali datang sebelum memakai sampo yang diteliti
2. setelah satu minggu pemakaian sampo
3. setelah 2 minggu pemakaian sampo
4. setelah 3 minggu pemakaian sampo
5. setelah 4 minggu pemakaian sampo

Cara analisis *P.ovale* :

Pada daerah puncak kepala (*vertex*) atau daerah yang berketombe diambil skuama seluas 1 cm² dengan cara menempelkan dan menekan selotip ke daerah tersebut satu kali selama 5 detik . Kemudian selotip dari daerah tersebut dilepaskan dan ditempelkan pada gelas obyek yang telah diberi KOH 10% + tinta

parker sebanyak 1 tetes, kemudian jumlah spora *P. ovale* dalam 10 lapang pandang dihitung dengan pembesaran 1000x dan diambil reratanya. *P. ovale* tampak sebagai sel berdinding tebal, berbentuk oval sampai silindris, berukuran 2-3 x 4-5 mm, bertunas monopoler satu dengan alas lebar dan berwarna hitam.

III.9 PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA

1. Data efektivitas pengobatan penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % dan sampo ketokonazol 2 % dengan skala ratio dianalisa dengan menggunakan *t - test*.
2. Data efektivitas pengobatan penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % dan sampo ketokonazol 2 % dengan skala nominal , dianalisa dengan menggunakan *chi square test*.
3. Data efektivitas pengobatan penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % dan sampo ketokonazol 2 % dengan skala ordinal , dianalisa dengan *Mann- Whitney U test*.

III.10 DEFINISI OPERASIONAL

1. Ketombe adalah kelainan yang ditandai oleh skuama yang berlebihan pada kulit kepala (*scalp*) tanpa tanda-tanda inflamasi. Dapat berupa skuama kering, halus seperti bubuk atau agak kasar, berwarna putih keabu-abuan atau berupa gumpalan - gumpalan skuama yang melekat. Kelainan tersebut diatas diketahui dengan pemeriksaan klinis.

2. Kelompok berketombe dalam penelitian ini adalah mahasiswa FK UNDIP semester VII dan mahasiswa Akademi Gizi Negeri Semarang semester III yang memperlihatkan gambaran klinis ketombe.
3. Identifikasi subyek penelitian. Penelitian ini dilakukan pada subyek yang berjenis kelamin laki-laki dan perempuan.
4. Umur yang ditentukan pada subyek penelitian ini yaitu pada kelompok mahasiswa yang berusia 19 tahun sampai dengan 25 tahun.
5. Jumlah rata-rata spora *P.ovale* adalah jumlah rata-rata spora *Pityrosporum ovale* dari 10 lapang pandang (pembesaran 1000 x), yang dihitung dari sediaan yang diambil di daerah berketombe (atau daerah vertex) seluas 1 cm² dan diperiksa dengan menggunakan mikroskop cahaya dan dengan pewarnaan KOH 10 % + tinta parker biru kehitaman (*blue black*) dengan perbandingan 9:1 . Dalam penelitian ini yang dimasukkan dalam kriteria berketombe yaitu bila jumlah *P. ovale* \geq 10 spora / 10 lapang pandang.
6. Sampo ketokonazol adalah sampo yang berisi zat aktif ketokonazol yang merupakan salah satu anti jamur golongan azol yang mempunyai spektrum luas dan efektivitas tinggi.Sampo yang digunakan dalam penelitian ini adalah sampo ketokonazol 2 % dan sampo ketokonazol 1 %. Pemakaian masing -masing sampo tersebut diatas adalah 2 kali seminggu. Sampo ketokonazol 2% adalah sampo yang berisi zat aktif ketokonazol 2 %. Sampo ketokonazol 1 % adalah sampo yang berisi zat aktif ketokonazol 1 %.

7. Pada penelitian ini untuk karakteristik penderita disebutkan awitan berketombe sebagai kelompok yang berlatar belakang pendidikan penderita ketombe mulai SD (Sekolah Dasar) sampai dengan kuliah.
8. Ketombe ditandai adanya skuama /sisik yang dinilai dengan menggunakan angka 0-3 (skala ordinal) :
 - 0: tidak ada (sisik -)
 - 1: ringan , yaitu sisik halus sedikit sekali dan terdapat pada salah satu tempat / sisi di kulit kepala
 - 2: sedang , yaitu sisik halus dan atau agak kasar, terdapat pada beberapa tempat/sisi kulit kepala
 - 3: berat , yaitu sisik halus &/ agak kasar &/kasar terdapat hampir seluruh permukaan kulit kepala dan rambut.

Selain sisik , pada ketombe juga dapat disertai gejala klinis lain yaitu gatal dan rontok pada rambut. Hal tersebut dapat dinilai dengan menggunakan angka 0-2 (skala ordinal) :

- 0 : tidak gatal , tidak rontok
- 1 : adanya gatal atau rontok
- 2 : adanya gatal dan rontok

III.11 JADWAL PENELITIAN

- persiapan	: 2 minggu
- pelaksanaan penelitian dan pengumpulan data	: 8 minggu
- pengolahan data/analisa statistik	: 3 minggu
- penulisan hasil	: 3 minggu
<hr/>	
lama penelitian	:16 minggu

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan terhadap mahasiswa Fakultas Kedokteran semester VII dan mahasiswa Akademi Gizi semester III dari bulan Januari 2001 sampai dengan bulan Mei 2001 dan didapatkan 120 orang penderita yang memenuhi kriteria penelitian. Selanjutnya penderita diperlakukan sesuai dengan jenis penelitian ini yaitu secara RCT (*Randomized Controlled Trial*). Berdasarkan tabel random, penderita diberi pengobatan dengan sampo ketokonazol 2% atau sampo ketokonazol 1% dua kali seminggu selama empat minggu dengan kontrol sebanyak empat kali.

IV.1 KARAKTERISTIK PENDERITA

IV.1.1 Umur

Penderita terdiri dari pria atau wanita yang berusia 19 – 25 tahun

Tabel 1. Rerata umur penderita berketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%.

Sampo	X	t	p.value
Ketokonazol 2%	20,50	- 0,70	0,944
Ketokonazol 1%	20,51		

Umur rata-rata penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % adalah 20,50 tahun ,sedangkan yang menggunakan sampo ketokonazol 2 % adalah 20,51 tahun . Dari hasil perhitungan statistik diketahui bahwa $p > 0,05$ ($p = 0,944$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna dari distribusi umur pada kedua kelompok perlakuan.

Kepustakaan menyebutkan bahwa insiden penderita ketombe pada ras Kaukasia sekitar 20 – 50 %, sedangkan insiden pada ras lain belum pernah dipublikasikan ⁹. Di Indonesia yang beriklim tropis, suhu tinggi dan udara yang lembab, penduduknya banyak yang menderita ketombe, tapi insidennya belum diketahui ⁶. Juga disebutkan bahwa awitan biasanya pada masa pubertas dan mencapai puncak insiden dan keparahan pada usia sekitar 20 tahun, kemudian menjadi lebih jarang setelah usia 50 tahun ^{3,9,10}.

IV.1.2 Jenis Kelamin (Sex)

Tabel 2. Distribusi sex penderita berketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%.

Jenis sampo	Laki-laki		Perempuan		Total	
	N	%	N	%	n	%
Ketokonazol 2%	15	25,0	45	75,0	60	100
Ketokonazol 1%	16	26,7	44	73,3	60	100
Total	31	25,8	89	74,2	120	100

$$x^2 = 0,043^b$$

$$df = 1$$

$$p = 0,835$$

Tabel 2 menunjukkan distribusi penderita berketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1% menurut jenis kelamin. Berdasarkan hasil perhitungan statistik bahwa $p > 0,05$ ($p = 0,835$). Hal ini menunjukkan bahwa distribusi jenis kelamin pada kedua kelompok perlakuan tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik.

Pada tabel juga terlihat bahwa subyek laki – laki (25,8%) lebih sedikit daripada perempuan (74,2%). Keadaan ini berbeda dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa ketombe pada umumnya lebih banyak mengenai laki – laki daripada perempuan^{1,6,24}. Hal ini dikarenakan subyek penelitian didapatkan dari mahasiswa Fakultas Kedokteran semester VII dan dari Akademi Gizi semester III yang mayoritas terdiri dari perempuan.

IV.1.3 Awitan

Tabel 3. Awitan berketombe pada kelompok yang menggunakan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%.

Sampo	SD		SMP		SMU		Kuliah		Total	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Ketokonazol 2%	5	10,6	11	23,4	23	48,9	8	17,0	47	100
Ketokonazol 1%	6	12,2	17	34,7	21	42,9	5	10,2	49	100
Total	11	11,4	28	29,1	44	45,8	13	13,5	96	100

$$x^2 = 2,119^a$$

$$df = 3$$

$$p = 0,545$$

Tabel 3 menunjukkan awitan terjadinya ketombe pada kelompok yang menggunakan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%. Sebagian besar subyek penelitian mempunyai awitan berketombe sejak SMU sebanyak 44 aorang (45,8 %). Sedangkan hasil perhitungan statistik menunjukkan $p > 0,05$ ($p = 0,548$). Hal ini memperlihatkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna dari awitan berketombe pada kedua kelompok perlakuan.

Keadaan tersebut di atas, sesuai dengan kepustakaan bahwa awitan berketombe umumnya pada masa pubertas dan mencapai puncak insiden dan keparahan pada usia sekitar 20 tahun, dan kemudian menjadi jarang pada usia 50 tahun^{3,9,10}.

IV.1.4 Gejala Klinis

Ketombe ditandai oleh adanya skuama (sisik) yang berlebihan pada kulit kepala yang tanpa ditandai tanda – tanda inflamasi¹⁻³. Hal tersebut tampak pada tabel di bawah ini.

Tabel 4. Sisik/skuama penderita berketombe pada kunjungan awal

Sampo	skuama / sisik		Total
	Sedang	berat	
Ketokonazol 2%	39 (65,0 %)	21 (35,0 %)	60 (100 %)
Ketokonazol 1%	38 (63,3 %)	22 (36,7 %)	60 (100 %)
Total	77 (64,2 %)	43 (35,8 %)	120 (100 %)

$$\chi^2 = 0,036^b$$

$$df = 1$$

$$p = 0,849$$

Tabel 4 menunjukkan adanya sisik/skuama penderita berketombe pada kunjungan awal. Dan terlihat bahwa sebagian besar subyek mempunyai gejala klinis yaitu sisik/skuama yang sedang sebanyak 77 orang (64,2 %).

Dari hasil perhitungan statistik tampak $p > 0,05$ ($p = 0,849$) yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dari adanya gejala bersisik/skuama pada kedua kelompok perlakuan.

IV.1.5 Gejala Klinis Lain

Selain adanya sisik atau skuama pada penderita berketombe, kadang juga terdapat gejala rontok dan atau gatal. Hal tersebut tampak pada tabel di bawah ini.

Tabel 5. Gejala klinis lain pada penderita berketombe

Sampo	Gambaran klinis lain pada kunjungan awal			Total
	Tidak gatal Tidak rontok	Gatal atau rontok	Gatal dan Rontok	
Ketokonazol 2%	7 (11,7 %)	18 (30,0 %)	35 (58,3 %)	60 (100 %)
Ketokonazol 1%	6 (10,0 %)	13 (21,7%)	41 (68,3 %)	60 (100 %)
Total	13 (10,8 %)	31 (25,8%)	76 (63,3 %)	120 (100 %)

$$x^2 = 1,357^a$$

$$df = 2$$

$$p = 0,507$$

Tabel 5 menunjukkan gejala klinis penyerta antara lain adanya gatal dan rontok pada penderita ketombe selain adanya sisik/skuama. Juga terlihat bahwa sebagian besar subyek memiliki gejala klinis penyerta/tambahan lebih dari 1 macam sebanyak 76 (63,3 %).

Dalam perhitungan statistik didapatkan $p > 0,05$ ($p = 0,507$) yang menunjukkan bahwa tidak ada beda bermakna pada gejala klinis penyerta pada kedua kelompok perlakuan.

IV.1.6 Jumlah *P. ovale*

Pada penelitian ini jumlah rerata *P. ovale* dihitung secara semikuantitatif dari sediaan langsung yang diwarnai dengan KOH 10 % + tinta Parker dan kemudian diperiksa dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 1000 kali. Sampel didapatkan dari penderita ketombe yang mempunyai jumlah rerata *P. ovale* > 10 spora / lpb, batasan tersebut sesuai dengan asumsi yang digunakan Bramono, dkk³⁶.

Tabel 6. Jumlah *P. ovale* pada penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%.

Sampo	x	t	p.value
Ketokonazol 2%	175,0962	- 0,332	0,741
Ketokonazol 1%	184,6038		

Tabel 6 menunjukkan jumlah *P. ovale* pada penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 2% dan ketokonazol 1%. Didapatkan rata – rata jumlah *P. ovale* pada penderita yang menggunakan sampo ketokonazol 2% adalah 175,0962 dan yang menggunakan sampo ketokonazol 1% adalah 184,6038.

Meskipun rata- rata jumlah *P. ovale* penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % lebih besar, tetapi menurut perhitungan statistik tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$).

Dari seluruh karakteristik penderita (umur, jenis kelamin, awitan berketombe, riwayat berketombe, gejala klinis dan gejala klinis lain dan jumlah *P. ovale*), secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna .

IV.2 EFEKTIVITAS SAMPO KETOKONAZOL 2% DAN SAMPO KETOKONAZOL 1% TERHADAP KETOMBE.

Dari kepustakaan yang ada, Shuster tahun 1984 menyimpulkan bahwa *P. ovale* tidak diragukan sebagai penyebab primer ketombe karena memenuhi Postulat Koch, yaitu pertumbuhan berlebihan dari *P. ovale* yang didapati pada ketombe . Pengobatan dengan berbagai agen yang mempunyai efek anti jamur , dapat mengontrol penyakit serta reinfeksi ^{4,7,14}.

Ketokonazol disini merupakan anti jamur topikal, bekerja menghambat sintesa ergosterol, suatu komponen penting untuk integritas membran sel jamur, dikatakan pula bahwa sampo ketokonazol merupakan salah satu obat yang mempunyai anti pitirosporum ¹⁹⁻²⁵.

Pada penelitian ini, penderita ketombe diberi pengobatan sampo ketokonazol 2 % maupun sampo ketokonazol 1 % dengan harapan bahwa dengan pengobatan tersebut dapat mengurangi jumlah *P. ovale* dan gejala klinis.

Efektivitas ketokonazol pada penelitian ini ditunjukkan dengan membandingkan jumlah *P. ovale*, gejala klinis, gejala klinis yang lain/penyerta yang diamati pada kontrol I, II, III dan IV dan perubahan jumlah *P. ovale* pada masing – masing kontrol.

IV.2.1 Jumlah *P. ovale*

Tabel 7. Jumlah *P. ovale*, penderita ketombe pada penggunaan sampo ketokonazol 2%

	mean	t	p. value
Jumlah <i>P. ovale</i> awal	175,0962		
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol I	45,0577	8,998	0,000
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol I	44,2264	8,434	0,000
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol II	13,4906		
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol II	13,4906	9,481	0,000
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol III	6,0377		
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol III	6,0377	9,649	0,000
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol IV	0,9811		
Jumlah <i>P. ovale</i> pada awal	175,0962		
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol IV	1,0000	10,589	0,000

Tabel 7 diatas menunjukkan rata-rata jumlah *P. ovale* penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 2% pada setiap kunjungan / kontrol yaitu kontrol I, kontrol II, kontrol III dan kontrol IV. Dari tabel diatas dapat dianalisa sebagai berikut : Jumlah rata-rata *P. ovale* pada kunjungan awal dan kontrol I terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$).

Pada kontrol I dan kontrol II, jumlah *P. ovale* menurut perhitungan statistik $p = 0,000$, maka terdapat perbedaan bermakna pada jumlah *P. ovale* ($p < 0,05$).

Menurut perhitungan statistik, pada kontrol II dan III, terdapat perbedaan bermakna pada jumlah *P. ovale* ($p < 0,05$).

Terdapat perbedaan bermakna jumlah *P. ovale* pada kontrol III, dan kontrol IV.

Demikian pula pada jumlah *P. ovale* pada kunjungan awal dan kontrol IV, menurut perhitungan statistik, terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$)

Perbandingan pada seluruh kontrol dan kunjungan / kontrol sebelumnya. Menurut perhitungan statistik terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Dengan demikian dapat dikatakan sampo ketokonazol 2% efektif pada kelompok sampel tersebut.

Tabel 8. Jumlah *P. ovale*, penderita ketombe pada penggunaan sampo ketokonazol 1%

	mean	t	p. value
Jumlah <i>P. ovale</i> awal	184,6038		
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol I	48,5849	6,587	0,000
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol I	48,5849	7,374	0,000
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol II	17,9434		
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol II	17,9434	7,058	0,000
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol III	6,5283		
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol III	6,5283	8,881	0,000
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol IV	1,1509		
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol awal	184,6038	7,897	0,000
Jumlah <i>P. ovale</i> pada kontrol IV	1,1509		

Tabel 8. diatas menunjukkan jumlah rata-rata *P. ovale* penderita ketombe pada penggunaan sampo ketonazol 1%.

Dari tabel diatas dapat dianalisa sebagai berikut : jumlah rata-rata *P. ovale* pada kunjungan awal dan kontrol I terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$).

Menurut perhitungan statistik, jumlah *P. ovale* pada kontrol I dan kontrol II terdapat perbedaan bermakna.

Pada kontrol II dan kontrol III, terdapat perbedaan bermakna pada jumlah *P. ovale*. ($p < 0,05$).

Terdapat perbedaan bermakna pada jumlah *P. ovale* pada kunjungan awal dan kontrol IV, terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$).

Perbandingan pada seluruh kunjungan / kontrol dengan kontrol sebelumnya, menurut data statistik terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Dengan demikian, dapat dikatakan sampo ketokonazol 1% efektif pada kelompok penderita tersebut.

Tabel 9. Jumlah *P. ovale* penderita ketombe pada kontrol I,II,III,IV pada pemakaian sampo ketokonazol 2% dan ketokonazol 1%.

Keterangan	Sampo	x	t	p. value
Jumlah <i>P.ovale</i> Kontrol I	Ketokonazol 2 % Ketokonazol 1%	44,2264 48,5849	- 0,577	0,565
Jumlah <i>P.ovale</i> Kontrol II	Ketokonazol 2 % Ketokonazol 1%	13,4906 17,9434	- 1,726	0,087
Jumlah <i>P.ovale</i> Kontrol III	Ketokonazol 2 % Ketokonazol 1%	6,0377 6,5283	- 0,497	0,620
Jumlah <i>P.ovale</i> Kontrol IV	Ketokonazol 2 % Ketokonazol 1%	0,9811 1,1509	- 470	0,639

Tabel 9 di atas menunjukkan rata – rata jumlah *P. ovale* pada setiap kontrol yaitu pada kontrol I, kontrol II, kontrol III dan pada kontrol IV.

Dari data pada tabel di atas, dapat dianalisa sebagai berikut :

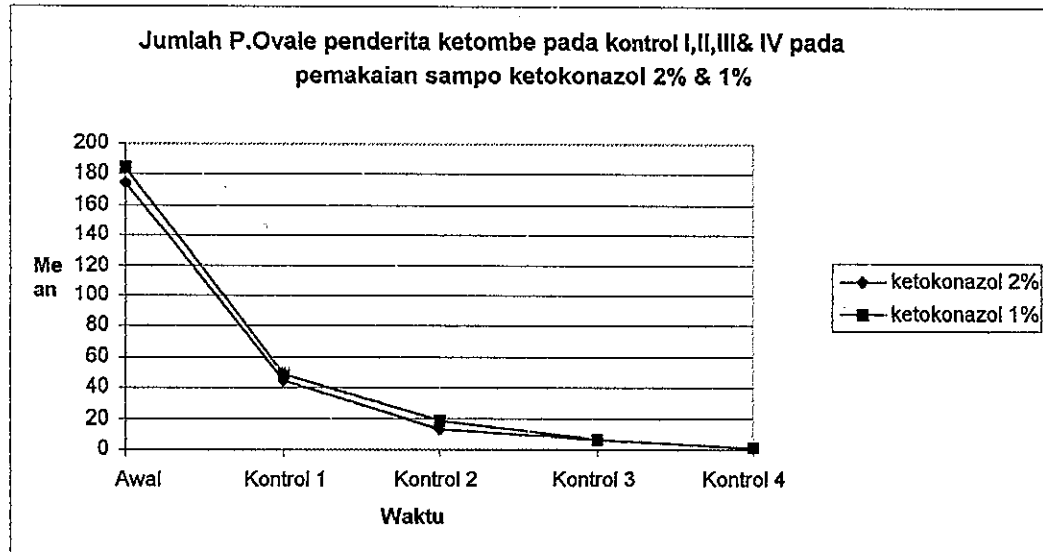
Pada kontrol I, terlihat bahwa rerata jumlah *P. ovale* pada penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % ($x = 48,5849$) lebih besar daripada penderita ketombe yang menggunakan menggunakan sampo ketokonazol 2 % ($x = 44,2264$). Namun demikian tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok perlakuan tersebut ($p > 0,05$) menurut perhitungan statistik .

Demikian pula pada kontrol II, tampak rerata jumlah *P. ovale* pada penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % ($x = 17,9434$) lebih besar daripada penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 2% ($x = 13,4906$). Dari perhitungan statistik didapatkan $p = 0,087$ ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok perlakuan.

Pada kontrol III, pada tabel juga terlihat rerata jumlah *P. ovale* pada penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % ($x = 6,5263$) lebih besar daripada penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 2% ($x = 6,0377$), namun tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok perlakuan tersebut ($p > 0,05$).

Selain itu pada kontrol IV juga didapatkan rerata jumlah *P. ovale* pada penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % ($x = 1,1509$) lebih besar daripada yang menggunakan sampo ketokonazol 2 % ($x = 0,9811$), tetapi tidak ada perbedaan yang bermakna pada kedua perlakuan tersebut ($p > 0,05$).

Grafik 1.



Dari grafik diatas dapat dilihat adanya kecenderungan penurunan yang tajam jumlah *P.ovale* pada kontrol I ,dan kemudian agak menurun pada kontrol II. Pada kontrol III dan IV kecenderungan penurunan tidak tajam, sedikit mendatar.

IV.2.2 Perbedaan Jumlah *P. ovale*

Tabel 10. Perbedaan jumlah *P. ovale* penderita ketombe pada setiap kontrol pada penggunaan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%.

Keterangan	Sampo	x	t	p. value
Perbedaan Jumlah <i>P.ovale</i> Pada awal & I	Ketokonazol 2 % Ketokonazol 1%	130,0385 136,0189	- 0,236	0,814
Perbedaan Jumlah <i>P. ovale</i> Pada kontrol I & II	Ketokonazol 2 % Ketokonazol 1%	30,7358 30,6415	- 0,017	0,986
Perbedaan Jumlah <i>P. ovale</i> Pada kontrol II & III	Ketokonazol 2 % Ketokonazol 1%	7,4528 11,4151	- 2,203	0,030
Perbedaan Jumlah <i>P. ovale</i> Pada kontrol III & IV	Ketokonazol 2 % Ketokonazol 1%	5,0566 5,3774	- 0,401	0,690
Perbedaan Jumlah <i>P. ovale</i> Pada awal & kontrol IV	Ketokonazol 2 % Ketokonazol 1%	174,0962 183,4528	- 0,329	0,744

Tabel 10. menunjukkan rerata perbedaan jumlah *P. ovale* penderita ketombe pada setiap kontrol pada penggunaan sampo ketokonazol 2 % dan sampo ketokonazol 1 % .

Dari tabel di atas, dapat dianalisa sebagai berikut :

Perbedaan jumlah *P. ovale* pada kunjungan awal dan kontrol I pada penggunaan sampo ketokonazol 1 % ($x = 136,0189$) lebih besar daripada penggunaan sampo ketokonazol 2 % ($x = 130,0385$), meskipun demikian tidak ada perbedaan bermakna antara kedua perlakuan tersebut ($p > 0,05$)

Sedangkan perbedaan jumlah *P. ovale* pada kontrol I dan kontrol II pada penggunaan sampo ketokonazol 2 % ($x = 30,7358$) lebih besar daripada penggunaan sampo ketokonazol 1 % ($x = 30,6415$), akan tetapi menurut perhitungan statistik tidak ada perbedaan bermakna pada kedua perlakuan tersebut ($p > 0,05$).

Pada kontrol II dan kontrol III ,perbedaan jumlah *P.ovale* pada penggunaan sampo ketokonazol 1 % ($x = 11,4151$) lebih besar daripada penggunaan sampo ketokonazol 2 % ($x = 7,4528$) . Pada perhitungan statistik didapatkan perbedaan bermakna antara kedua perlakuan tersebut $p = 0,030$ ($p < 0,05$).

Hal ini kemungkinan disebabkan oleh karena faktor dari penderitanya /subyeknya sendiri (misalnya : kepatuhan dalam pemakaian sampo yang diujikan , frekwensi mencuci rambut , dan lain-lain) maupun faktor dari luar subyek (misalnya : cara pengambilan spesimen dan pemeriksannya ,dan lain-lain).

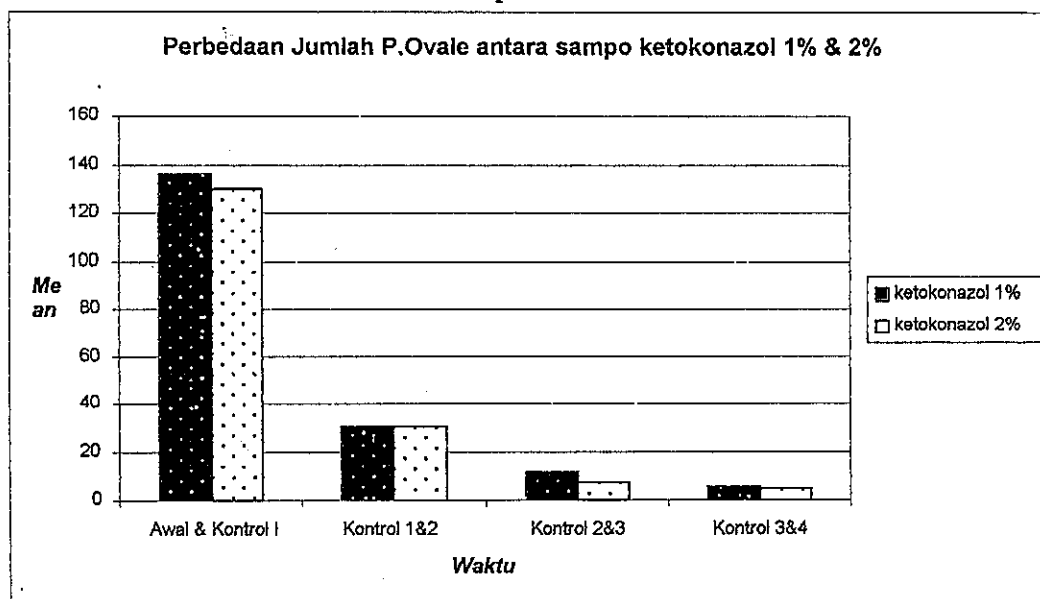
Perbedaan jumlah *P.Ovale* pada kontrol III dan kontrol IV pada penggunaan sampo ketokonazol 1 % ($x = 5,3774$) lebih besar daripada

penggunaan sampo ketokonazol 2 % ($x = 5,0566$), tetapi tidak ada perbedaan bermakna menurut perhitungan statistik ($p > 0,05$).

Pada kunjungan awal dan kontrol akhir (IV) perbedaan jumlah *P.ovale* pada penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % ($x = 183,4528$) lebih besar daripada penderita yang menggunakan sampo ketokonazol 2 % ($x = 174,0962$). Namun dalam perhitungan statistik tidak ada perbedaan bermakna antara kedua perlakuan tersebut ($p > 0,05$).

Grafik 2.

Perbedaan Jumlah *P.Ovale* antara sampo ketokonazol 2% dan ketokonazol 1%.



Dari grafik diatas dapat dilihat adanya perbedaan jumlah *P. ovale* yang besar antara kunjungan awal dan I pada penggunaan sampo ketokonazol 1 % (136,0189) maupun pada penggunaan sampo ketokonazol 2 %(130,0385). Selanjutnya diikuti perbedaan jumlah *P. ovale* yang tidak begitu besar antara kontrol I dan II pada penggunaan sampo ketokonazol 1 % (30,6415)dan sampo ketokonazol 2 % (30,7358). Perbedaan jumlah *P.ovale* antara kontrol II dan III hanya sedikit dibandingkan kontrol sebelumnya, pada penggunaan sampo

ketokonazol 1 % (11,4151) dan pada sampo ketokonazol 2 % (7,4528).Sedangkan antara kontrol III dan IV perbedaan jumlah *P. ovale* lebih sedikit lagi pada penggunaan sampo ketokonazol 1 % (5,3774) dan pada sampo ketokonazol 2 % (5,0566).

IV.2.3 Gejala Klinis

Ketombe ditandai oleh adanya sisik /skuama yang berlebihan pada kulit kepala tanpa ditandai tanda-tanda inflamasi ,selain itu juga dapat disertai gejala klinis lain misalnya adanya gatal dan rontok pada rambut kepala ¹⁻³. Dengan pengobatan sampo ketokonazol 2 % maupun sampo ketokonazol 1 % ,diharapkan adanya penurunan gejala klinis tersebut. Hal ini terlihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 11. Gejala klinis penderita ketombe setelah penggunaan sampo ketokonazol 2% dan sampo ketokonazol 1%

Keterangan	Sampo	x rank	T	p. value
Sisik pada kontrol I	Ketokonazol 2 %	56,41	1461,0	0.722
	Ketokonazol 1%	54,56		
Gejala klinis penyerta kontrol I	Ketokonazol 2 %	54,39	1450,0	0.688
	Ketokonazol 1%	56,65		
Sisik pada kontrol II	Ketokonazol 2 %	52,95	1374,5	0.520
	Ketokonazol 1%	55,07		
Gejala klinis penyerta kontrol II	Ketokonazol 2 %	55,40	1355,5	0.615
	Ketokonazol 1%	52,58		
Sisik pada kontrol III	Ketokonazol 2 %	54,43	1355,0	0.594
	Ketokonazol 1%	52,47		
Gejala klinis penyerta kontrol III	Ketokonazol 2 %	53,80	1388,5	0.912
	Ketokonazol 1%	53,20		
Sisik pada kontrol IV	Ketokonazol 2 %	52,50	1351,5	0.683
	Ketokonazol 1%	54,50		
Gejala klinis penyerta kontrol IV	Ketokonazol 2 %	57,08	1215,0	0.143
	Ketokonazol 1%	49,92		

Tabel 11. diatas menunjukkan gejala klinis pada setiap kontrol yaitu kontrol I, kontrol II, kontrol III dan kontrol IV .

Dari tabel diatas dapat dianalisa sebagai berikut :

Pada kontrol I, adanya sisik/skuamà pada penderita yang menggunakan sampo ketokonazol 2 % ($x \text{ rank} = 56,41$) mempunyai nilai rata-rata rankingnya lebih tinggi daripada yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % ($x \text{ rank} = 54,56$) . Namun demikian tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua perlakuan tersebut ($p > 0,05$) , sedangkan gejala klinis lain /penyerta (rontok dan atau gatal) pada penderita yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % ($x \text{ rank} = 56,65$) mempunyai nilai rata rata ranking lebih tinggi daripada yang menggunakan sampo ketokonazol 2 % ($x \text{ rank} = 54,39$) . Tetapi menurut perhitungan statistik antara kedua perlakuan tersebut tidak ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$).

Sedangkan pada kontrol II , adanya sisik pada penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % ($x \text{ rank} = 55,07$) mempunyai nilai rata-rata ranking lebih tinggi daripada yang menggunakan sampo ketokonazol 2 % ($x \text{ rank} = 52,92$), dan menurut perhitungan statistik bahwa $p = 0,520$, jadi tidak ada perbedaan bermakna antara kedua perlakuan tersebut ($p > 0,05$) , gejala klinis penyerta pada penderita yang menggunakan sampo ketokonazol 2 % ($x \text{ rank} = 55,40$) mempunyai nilai rata-rata ranking lebih besar daripada penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1 % ($x \text{ rank} = 52,58$). Meskipun demikian , tidak tampak adanya beda yang bermakna antara kedua perlakuan tersebut ($p > 0,05$).

Adanya sisik pada kontrol III penderita yang menggunakan sampo ketokonazol 2% (x rank =54,43) mempunyai nilai rata-rata rangkingnya lebih besar daripada penderita ketombe yang menggunakan sampo ketokonazol 1% (x rank=52,47), namun dalam perhitungan statistiknya tidak ada perbedaan bermakna antara kedua perlakuan tersebut ($P>0,05$) ; sedangkan gejala klinis lain (rontok dan gatal) pada penderita yang menggunakan sampo ketokonazol 2% (x rank = 53,80)mempunyai nilai rata-rata ranking lebih tinggi daripada penderita yang memakai sampo ketokonazol 1% (x rank=53,20) ,tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua perlakuan tersebut ($P>0,05$).

Pada kontrol IV , adanya sisik pada pemakaian sampo ketokonazol 1% (x rank = 54,50) mempunyai nilai rata-rata ranking lebih besar daripada pemakaian sampo ketokonazol 2% (x rank=52,50) , hal ini tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($P>0,05$) pada perhitungan statistiknya ; gejala klinis lain (rontok dan atau gatal) pada pemakaian sampo ketokonazol 2% (x rank = 57,08) mempunyai nilai rata-rata rangking lebih besar daripada pada pemakaian sampo ketokonazol 1% (x rank= 49,92)

Danby. et al dalam penelitian uji banding acak buta ganda terkontrol placebo antara sampo ketokonazol 2% dan sampo selenium sulfida 2,5% pada penanganan ketombe sedang sampai berat dan melibatkan 246 penderita , mendapatkan hasil yaitu penurunan prosentase penderita dengan sel ragi yang lebih besar secara bermakna selama terapi pada kelompok ketokonazol dan selenium selfida dibanding dengan *placebo* . Pada tindak lanjut didapatkan peningkatan persentase penderita dengan sel ragi , yang mengindikasikan kekambuhan lebih besar pada kelompok placebo dibandingkan kelompok

ketokonazol dan selenium sulfida²¹. Hal ini mendukung adanya efektifitas sampo ketokonazol 2 % terhadap ketombe pada penelitian ini.

Penelitian lain dalam uji banding acak buta ganda grup paralel antara sampo ketokonazol 1% dengan sampo *zinc pyrithione* 1% pada 139 pasien yang menderita ketombe sedang sampai berat selama 8 minggu, didapatkan hasil yaitu pengurangan simptom dari berat sampai hilang yang signifikan dan penurunan ketombe / sisik yang bermakna /signifikan ($P < 0,05$), dan gatal ($P < 0,05$). Namun apabila kedua sampo diatas dibandingkan dengan plasebo, maka hanya ketokonazol yang signifikan ($p < 0.05$) dalam penurunan gejala yang berat setelah 8 minggu pengobatan. Pada analisis pasien dengan ketombe yang berat, ketokonazol lebih signifikan daripada zinc pyrithione ($p < 0,05$). Disebutkan pula bahwa sampo ketokonazol 1 % lebih efektif digunakan pada pasien laki-laki⁷. Hal tersebut diatas juga mendukung adanya efektifitas sampo ketokonazol 1% terhadap pengobatan ketombe.

Akhir dari studi ini dapat dikatakan bahwa hipotesa mengenai tidak ada perbedaan efektifitas antara penggunaan sampo ketokonazol 2 % dan sampo ketokonazol 1% dapat diterima.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

V.1 KESIMPULAN

1. Tidak terdapat perbedaan bermakna jumlah *P.ovale* pada penderita ketombe yang mendapat pengobatan sampo ketokonazol 1 % dan sampo ketokonazol 2 % ($p > 0,05$).
2. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada gejala klinis yang berupa sisik / skuama serta gejala klinis lain (gatal & / rontok pada rambut) antara penderita ketombe yang mendapat pengobatan sampo ketokonazol 1 % dengan sampo ketokonazol 2 % ($p > 0.05$).
3. Pada pengobatan ketombe dengan sampo ketokonazol 2 % maupun dengan sampo ketokonazol 1 % , secara klinis terdapat penurunan gejala klinis berupa adanya skuama , gatal, rambut rontok . Dan secara laboratoris (mikroskopis) tampak adanya penurunan jumlah *P.ovale* yang mulai tampak pada minggu I pengobatan .
4. Pengobatan penderita ketombe dengan sampo ketokonazol 1% sama efektifnya dengan pengobatan sampo ketokonazol 2% .

V. 2 SARAN

1. Berdasarkan hasil penelitian ini ,bahwa efektivitas sampo ketokonazol 2 % dan sampo ketokonazol 1 % ,tidak ada perbedaan bermakna. Maka disarankan untuk menggunakan sampo ketokonazol 1 % agar lebih ekonomis dan efeasien.

2. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan dengan pemeriksaan yang lebih akurat (antara lain dengan biakan cakram kontak media *Dixon*).
3. Sampo ketokonazol juga dapat menimbulkan kekambuhan dari gejala-gejala klinis (skuama, gatal, rambut rontok) meskipun lambat, setelah pengobatan dihentikan . Untuk mencegah kekambuhan tersebut, maka setelah ketombe hilang , tetap mencuci rambut dengan sampo ketokonazol, hanya frekuensi mencuci rambut dengan sampo ketokonazol diturunkan menjadi satu kali setiap satu minggu atau dua minggu. Pada hari / saat selain itu dapat digunakan sampo normal (*non medicated shampoo*)



DAFTAR PUSTAKA :

1. Tjahjadi S. Ketombe. Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin 1995; (supl.2): 33-8.
2. Suthipinitharm P. Scalp problems: an holistic approach to management. Skin forum 1999;2:1-3.
3. Leyden JJ, McGinley KJ, Kligman AM. Dandruff: pathogenesis and treatment. Dalam: Frost P, Horwitz SN, ed. Principles of cosmetics for the dermatologis. St. Louis: The C.V.Mosby, 1982:167-72
4. Burton AL. Eczema, lichenification, prurigo and erythroderma. Dalam: Champion RH, Burton AL, Ebling FJB, ed, Textbook of dermatology, ed.ke 5. London: Blackwell Scientific, 1992: 537-57.
5. Arnold HL, Odon RB, James WD. Seborrheic dermatitis ,psoriasis, recalcitrant palmoplantar eruption, and erythroderma. Dalam : Andrew's disease of the skin, ed. ke-8. Philadelphia : W.B.Saunders,1990: 194-226.
6. Wasitaatmadja SM. Ketombe. Dalam : Penuntun ilmu kosmetik medik. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI- Press), 1997:209-12.
7. Degreef H, Jacobs PH, Rosenberg EW, Shuster S, ed. aetio-pathogenesis of seborrheic dermatitis and dandruff. Dalam: Ketoconazole in seborrheic dermatitis and dandruff, a review. Manchester: ADIS Press International, 1989: 1-11.
8. Pohan SS, Erlan JS. Faktor-faktor penyebab ketombe. Dalam : Sugoto T, dwikarya M, Amzafi P, Dwihastuti P. Wasitaatmadja SM, ed. Ketombe dan penanggulangannya. Jakarta: Tira Pustaka. 1989: 8-11.
9. Rook A, Dowber R. ed. Diseases of the scalp . Dalam : Diseases of the hair and scalp, ed.ke-2. Oxfoed: Blackwell scientific publications, 1991: 493-505.
10. Cardin CW. Isolated dandruff. Dalam : Baran R, Maibach HI, ed. Textbook of cosmetic dermatology, ed.ke-2. London : Martin Dunitz, 1998:193-200.
11. On Health : Dandruff. Juli 1999. Didapat dari [//onhealthnetworkcompany.com/chl/resource/conditions/ruiitex/item%2c289.asp](http://onhealthnetworkcompany.com/chl/resource/conditions/ruiitex/item%2c289.asp).
12. Alan R. Scratching your head about dandruff? Didapat dari : <http://medline.bewell.com/healthy/man/1999/dandruff/index.shtm>.

13. Student Health Service, San Francisco State University. Dandruff. Didapat dari : <http://www.sfsu.edu/-shs/dandruff.htm>.
14. Shuster S. The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. *Br J Dermatol* 1984; 111: 235-42.
15. Crissey JT, Lang H, Parish LC. Pityriasis versicolor. Dalam: *Manual of Medical Mycology*. Massachusetts .USA : Blackwell Science; 1995 : 106 – 9.
16. Kwon – Chung KJ, Bennet JE, Infections caused by Malassezic Species ,Tinea versicolor , Pityriasis versicolor, Dermatomycosis furfuracea, Tinea flaya (“ liver spot “). Dalam : *Medical Mycology* , Philadelphia : Lea & Febiger. 1992: 170 – 82.
17. Handoko RP. Penanggulangan ketombe secara medis. Dalam: Sugito T, Dwikarya M, amzafi P, Dwihastuti P, Wasitaatmadja SM.ed . *Ketombe dan penanggulangannya*, Jakarta: Tira Pustaka,1989: 25-31.
18. Kusumadewi.Penanggulangan ketombe secara kosmetik. Dalam : Sugito T, Dwikarya M, Amzafi P,Dwihastuti P, wasitaatmadja SM, ed. *Ketombe dan penanggulangannya*. Jakarta; Tira Pustaka, 1989 : 32-8.
19. Kabulrachman,Obat - obat anti ketombe dan cara kerjanya . Dalam : Sugito T ,Dwikarya M, Amzafi P, Dwihastuti P, Wasitaatmadja SM, ed. *Ketombe dan penanggulangannya*. Jakarta; Tira Pustaka , 1989 : 16-20.
20. Peter RU, Richarz- Barthauer U. Successful treatment and prophylaxis of scalpseborrhoeic dermatitis and dandruff with 2 % ketoconazole shampoo ; result of amulticentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1995; 132: 441-5.
21. Danby FW, Maddin WS, Margesson LJ, Rosenthal D. A randomized, double- blind, placebo- controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2,5 % shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29 : 1008-12.
22. Amos HE, Mac Lennan AI,Boorman GC . Clinical efficacy of polytar AF (fongitar) and nizoral scalp treatments in patient with dandruff / seborrhoeic dermatitis, *J Dermatol Treat* 1994; 5: 127-30.
23. Cutsem JV, Gerven FV, Fransen J, Schrooten P, Janssen PAJ. The in vitro antifungal activity of ketoconazol ,zinc pyrithione, and selenium sulfide against Pityrosporum and their efficacy as a shampoo in the treatment of experimental pityrosporiasis in guinea pig. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22 : 993-8.

24. Budimulya U. Obat - obat baru anti ketombe. Dalam Sugito T, Dwikarya M, Amzafi P, Dwihastuti P, Wasitaatmadja SM , ed. Ketombe dan penanggulangannya. Jakarta ; Tira Pustaka, 1989 : 21-4.
25. Wasitaatmadja SM, Gambaran klinis ketombe . Dalam : Sugito T, Dwikarya M, Amzafi P, Dwihastuti P, Wasitaatmadja SM ,ed. Ketombe dan penanggulangannya. Jakarta : Tira Pustaka, 1989 : 12-5.
26. Arndt KA. Seborrheic Dermatitis and Dandruff. Dalam : Manual of Dermatologic Therapeutics, ed. ke-5. Boston: Little. Brown and Company, 1995: 164-7.
27. Pochi PE. Sebum : its nature and physiopathologic responses. Dalam : Moshella SL, Hurley HJ, ed. Dermatology, ed. ke-3. Philadelphia: W.B Saunders, 1992: 88-93.
28. American Academy of Dermatology . Seborrheic dermatitis . Rev. 1999, Didapat dari: <http://www.aad.org/aadpamphrework/seborrhe.html>.
29. Cauwenbergh G, De Doncker P, Schrooten P, Degreef H. Treatment of dandruff with a 2% ketoconazole scalp gel. A double-blind placebo-controlled study. Int J Dermatol . 1986: 25-541.
30. Medscape Drug Info. Ketoconazole Topical. Uses & Dosage . Didapat dari : <http://b/drug-pharmacology-chemistry.asp?DrugCode=5%2D4132&DrugName=Ketokonazole+Topical&DrugType=1>
31. Agut J, Paladin C, Sacristan A, Ortiz JA. Inhibition of Ergosterol Synthesis by Sertaconazole in *Candida albicans*. Dalam : Arzneimittel/Drug Res 42(I), Nr.5a (1992).
32. Agut J, Tarida N, Sacristan A, Ortiz JA. Antiinflammatory Activity of Topically Applied Sertaconazole Nitrate. Dalam : Meth Find Exp Clin Pharmacol 1996, 18(4) : 233-4.
33. Borgers M, van de Bossche H, De Brabander M 1983. The Mechanism of action of the new anti-mycotic ketokonazole. American Journal of Medicine 74: 2-8.
34. Sanglard D, Kuchler K, Ischer F 1995. Mechanism of Resistance to Azole Antifungal Agents in *Candida Albicans* isolates from AIDS patients involve specific multidrug transporters. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 39: 2378-86.
35. Odds FC 1980 Laboratory Evaluation of Antifungal Agents a Comparative Study of Five Imidazole Derivatives of Clinical Importance. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 6: 749-741.

36. Bramono K, Kuswadi, Budimulja U. Konfirmasi *P.Ovale/ P. orbiculare* dengan pemeriksaan langsung dan biakan cakram kontak media Dixon dari kulit normal, pitiriasis versikolor dan dermatitis seboroik. Penelitian pendahuluan. Kongres Nasional Perkumpulan Ahli Dermato-Venereologi Indonesia VI, Bandung 1989: 261 – 7.