

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Pytirisias versicolor*

2.1.1 Definisi

Pityriasis versicolor (PV) adalah penyakit infeksi kulit yang disebabkan oleh *Malassezia sp.* Dengan gambaran makroskopik yang terlihat berupa kelainan lapisan epidermis seperti lesi makula cokelat muda berskuama pada permukaan kulit. Gangguan lapisan dan kerapuhan kulit ini sering timbul pada bagian leher dan lengan atas. Penyakit PV secara spesifik ditandai dengan meningkatnya produksi *asam dikarboksilik* pada kulit akibat *Malassezia sp.*. *Asam dikarboksilik* berfungsi untuk menurunkan produksi melanin. Akibat adanya produksi *asam dikarboksilik*, pembentukan melanin menjadi berkurang sehingga menyebabkan terjadinya proses penggelapan kulit yang pada penyakit ini dinamakan *versicolor*.

3,9

2.1.2 Epidemiologi *Pityriasis versicolor*

Di dunia, menurut International Symposium Mycose prevalensi terjadinya PV dipengaruhi oleh geografi, cuaca, dan usia. Dari segi geografi dan cuaca dilaporkan bahwa di negara-negara berdaerah dingin khususnya Skandinavia menempati angka kejadian yang rendah berkisar (1-4%) dari pada di negara berdaerah panas. Pada negara berdaerah panas dan lembab khususnya Samoa Barat memiliki 49% populasi di Samoa Barat memiliki resiko tinggi terinfeksi

Malassezia sp. Berdasarkan demografi usia, rata rata penyakit ini jarang terjadi pada lansia, ini dikarenakan akibat sirkulasi hormonal yang tidak seimbang dan proses degeneratif meningkat pada sel kulit lansia. Selain usia yang produktif dan pola higiene, seseorang yang mempunyai riwayat penyakit sistemik seperti diabetes melitus juga rentan terhadap berbagai siklus penularan terkait infeksi karena kondisi imun tubuh yang rentan terhadap faktor virulensi jamur. Faktor risiko lainnya yaitu malnutrisi, kontrasepsi oral, immunosupresi, dan penggunaan kosmetik serta kortikosteroid topikal. Insiden PV di dunia masih tinggi yaitu berkisar antara 40 sampai 60% pada musim tropis. Di Amerika kejadian PV lebih sering didapatkan pada usia 10-19 tahun.^{10- 12}

PV memiliki gambaran umum yang khas berupa ragi dengan hifa bercabang (*meatball appreance*), sementara khusus di daerah tropis kadang terlihat berbeda yaitu gambaran dengan ragi oval atau silinder yang terlihat dalam bentuk filamen. PV memiliki perjalanan onset penyakit yang kronis dan kambuhan, sehingga perlu adanya pengobatan profilaksis untuk pencegahan.¹³



Gambar 1. Mikroskopik penampang sel ragi *Malassezia sp.*

2.1.3 Faktor risiko *Pityriasis versicolor*

Pada PV terdapat adanya faktor risiko yang berpengaruh, baik dari faktor sistemik/riwayat keluarga maupun faktor dari lingkungan masyarakat antara lain sebagai berikut:

1. Faktor eksogen yaitu suhu, kelembaban udara, keringat dan kurangnya menjaga kebersihan. Faktor penyebab ini menyebabkan PV banyak dijumpai di daerah tropis dan pada musim panas di daerah subtropis. Faktor eksogen lain adalah penutupan kulit yang terlalu ketat oleh pakaian dan kosmetik pada wanita sehingga terjadi kelembaban yang berlebihan pada kulit.
2. Faktor endogen meliputi malnutrisi, dermatitis seboroik, sindroma Cushing, terapi immunosupresan, hiperhidrosis dan genetik. PV bisa terjadi akibat pengaruh penyakit sistemik seperti diabetes melitus, pemakaian steroid jangka panjang, kehamilan dan penyakit-penyakit berat lainnya.^{14,15}

2.1.4 Patogenesis *Pityriasis versicolor*

PV disebabkan oleh masuknya jamur akibat kulit yang mengalami hidrasi berlebihan terhadap keringat. Hidrasi yang berlebih/hiperhidrasi akan mengakibatkan kulit mengalami maserasi dimana teksturnya akan menjadi lebih lunak, kenyal dan rapuh dibandingkan kulit normal, akibat meresapnya air masuk ke jaringan kulit yang akhirnya dapat merusak fungsi barier pertahanan pada lapisan stratum korneum. Rusaknya stratum korneum mengakibatkan *Malassezia sp.* mengeluarkan enzim berupa keratinase untuk mencerna keratin, sehingga mudah memasuki jaringan kulit melalui penetrasi dengan membentuk lapisan

lipid pada keratin. Lapisan lipid yang dibentuk akan mudah teroksidasi menjadi asam *dikarboksilik* yang dibentuk melalui oksidasi enzimatis oleh aktivitas *Malassezia sp.*. Asam *dikarboksilik* ini secara kompetitif dapat menurunkan produksi tyrosinase sehingga berproliferasi menghambat pembentukan melanin yang dibentuk oleh polimerasi oksidatif senyawa fenolik. Melanin dapat diklasifikasikan menjadi tiga jenis khas yaitu eumelanin, allomelanin, dan phaeomelanin. Eumelanin dibentuk oleh proses polimerasi kompleks yang melibatkan kuinon dan radikal bebas. Allomelanin terbentuk dari nitrogen prekursor bebas. Phaeomelanin berasal dari tirosin dan sistein. Tirosin dan sistein yang berkurang akan menyebabkan meningkatnya produksi asam nukleat yang dihasilkan oleh jamur *Malassezia sp.* dari asam lemak pada dinding sel kulit.¹⁶

2.1.5 Manifestasi klinik *Pityriasis versicolor*

PV berupa bercak makula yang khas pada kulit dengan warna hipopigmentasi, hiperpigmentasi, coklat gelap atau eritematosa yang seluruhnya ditemukan superfisial pada permukaan kulit. Bercak kadang didapatkan pada lesi berbentuk folikular atau lebih besar, dan numular yang meluas membentuk plak dan skuama. Bentuk lesi PV tidak teratur, dapat berbatas tegas atau difus karena perluasan lesi yang mengenai jaringan sehat akibat garukan setelah adanya reaksi gatal saat berkeringat. Pada PV bagian kulit yang mudah terkena adalah punggung, dada, perut, leher, dan tungkai atas. Wajah dan dahi merupakan bagian kulit yang sensitif terkena pada anak-anak. Pada kulit orang dewasa, bagian

lipatan tubuh seperti ketiak, fossa poplitea, lipatan lengan, tungkai bawah dan alat kelamin jarang terkena infeksi.¹³



Gambar 2. Makroskopik PV pada kulit

2.1.6 Pengobatan *Pityriasis versicolor*

Pengobatan PV akan menghilangkan gejala suatu infeksi pada bentuk skuama aktif dalam jangka waktu beberapa hari. Dalam waktu beberapa hari pengobatan PV yang teratur dapat dilanjutkan beberapa minggu untuk mengurangi lesi minimal. Lesi minimal pada kulit dapat disembuhkan dengan menggunakan pengobatan topikal antara lain :

1. Salep Whitfield yang mengandung asam salisilat (3-6%) dan asam benzoat (6-12%)
2. Selenium sulfid 2,5% yang dioleskan pada lesi.
3. Obat golongan azol : klotrimazol 1%, mikonazol nitrat 2%, sulkonazol 1%, ketokonazol 2%, ekonazol nitrat 1%, bifonazol 2,5% krim, tiokonazol 1%, oksikonazol 1% dan sertakonazol. Dioleskan 1-2 kali sehari selama 2-3 minggu.

Pengobatan sistemik pada PV dengan preparat oral dilakukan pada kondisi tertentu yaitu jika terdapat adanya resistensi terhadap obat topikal, lesi kulit yang luas dan sering kambuh. Pengobatan juga bisa digunakan sesuai dengan indikasi misalnya dengan ketokonazol dosis 200 mg sehari atau 400 mg dosis tunggal, atau itrakonazol dosis 200 mg per hari secara oral.^{17,18}

2.2 Ketokonazole 2% sebagai antipanu (*Pityriasis versicolor*)

2.2.1 Senyawa kimia ketokonazol

Azol adalah senyawa sintetis yang dapat diklasifikasikan sebagai imidazol atau amidazol sesuai dengan jumlah atom nitrogen dalam lima cincin azol. Imidazol terdiri dari ketokonazol, mikonazol dan clocimazol sedangkan Triazol termasuk itrakonazol, flukonazol dan vorikonazol. Ketokonazol merupakan obat yang bersifat lipofilik dan larut air dalam pH netral maupun dalam kondisi asam. Ada dua bentuk jenis sediaan pada obat ini yaitu oral dan topikal namun yang sekarang banyak digunakan dalam terapi adalah obat topikal. Sediaan topikal sering digunakan karena pemakaiannya yang praktis, murah dan tidak diserap melalui sirkulasi metabolik, sehingga sangat efisien saat digunakan. . Sediaan oral biasanya digunakan bila sediaan topikal tidak lagi memberikan efek responsif pada pemakaian obat. Obat ketokonazol dalam tablet yang telah diminum sesuai dengan dosis teratur, cukup efektif beredar bebas dalam darah dan mudah diabsorpsi dalam sirkulasi jaringan tubuh untuk mengobati panu kulit yang kronis.^{19,20}

2.2.2 Farmakokinetik dan farmakodinamik ketokonazol

Ketokonazol merupakan derivat *imidazol dioxolane* sintetis yang memiliki efek antimikotik yang berpotensi dan sensitif terhadap dermatofit. Dermatofit adalah sejenis jamur superfisial penyebab infeksi jamur kulit. Jamur dalam kategori ini diklasifikasikan dalam tiga genus antara lain: *Microsporum*, *Trichophyton*, dan *Epidermophyton*. Ketiga genus ini memiliki morfologi patogenisitas yang sama terhadap *Malassezia sp.*. Ketokonazol akan membuat lisis ergosterol pada membrane sel jamur *Malassezia sp.*. Obat azol diabsorpsi baik pada saluran cerna dan mampu bertahan didalam darah selama 30 menit. Penyerapan obat melalui pencernaan akan terganggu bila pada pasien dengan pemberian obat penetral asam lambung antacid. Pemberian obat ini akan menyebabkan pH lambung menjadi berkurang sehingga penyerapan obat ketokonazol menjadi sangat rendah. Setelah melewati lambung, kadar ketokonazol akan terdetoksifikasi melalui hepar dan menghambat enzim CYP450 sitokrom melalui sel hepatosit di hati yang didistribusikan ke jaringan melalui kulit, sehingga efek ini menyebabkan penekanan senyawa *14 alfa metil sterol* pada kulit. *14 alfa metil sterol* merupakan konversi lanosterol yang berperan sebagai pemain kunci dalam metabolisme zat organik dan biosintesis steroid, lipid, serta vitamin pada spesies jenis eukariota seperti jamur sehingga fungsinya dapat meningkatkan ergosterol pada membran sel jamur. Setelah adanya pemberian ketokonazol maka diharapkan produksi *14 alfa metil sterol* menurun dan terjadi kerusakan pada membran sel jamur sehingga permeabilitas dinding sel serta komponen-komponen intraselulernya berkurang. Pada pemberian per oral

ketokonazol, saat di absorpsi kadarnya akan ditemukan dalam kelenjar lemak, saliva juga pada kulit yang mengalami infeksi, tendo, cairan synovial dan cairan vulvovaginal. Obat golongan azol ini juga sering mengalami resistensi. Penggunaan ketokonazol ini sebagian besar digunakan untuk profilaksis karena semakin banyak strain yang resisten terhadap ketokonazol maka ketokonazol ini hanya digunakan untuk terapi antijamur sementara.²¹

Ketokonazol adalah obat antijamur yang mampu menghasilkan kadar plasma yang cukup menekan berbagai jenis jamur. Jenis jamur yang ditekan aktif baik sistemik dan non sistemik adalah efektif terhadap *Candida sp*, *Coccidioides imistis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Aspergillus sp*, dan *Sporotrichosis sp*.

Kadar ketokonazol dalam cairan otak sangat kecil. Dalam plasma 84% ketokonazol berikatan dengan protein plasma terutama albumin. Pada penelitian tahun 2006 juga ditemukan bahwa ketokonazol efektif menghambat *heme-oxygenase*.²⁷ Di dalam darah ketokonazol hanya 15% yang berikatan dengan eritrosit dan 1% dalam bentuk bebas melalui distribusi metabolit lintas pertama. Sisa-sisa metabolit ini sebagian besar akan dikeluarkan melalui cairan empedu di usus dan sebagian kecil diekskresikan dalam urine. Produk reabsorpsi obat ini merupakan jumlah hasil keluaran metabolit yang di ekskresikan bersama natrium, kreatinin dan ureum.²⁰

Pada sediaan topikal, tiap 20 gr krim mengandung ketokonazol 20 mg yang terdiri dari bahan yang terbuat dari komponen dasar dan zat aktif. Zat aktif merupakan komponen bahan topikal yang memiliki efek terapeutik, sedangkan zat

pembawa yang biasa digunakan seperti lanolin, paraben serta gliserin adalah bagian inaktif sediaan topikal dalam bentuk cair atau padat yang membawa bahan aktif secara kontak pada kulit. Tiap 20 mg ketokonazol efektif bekerja pada reseptor lapisan kulit dengan menghambat sintesis ergosterol pada dinding sel jamur melalui penekanan senyawa *14 alfa metil sterol* yang telah didistribusikan melalui hepar pada permukaan superfisial kulit dan mukosa. Preparat sediaan topikal ini digunakan untuk infeksi jamur, seperti *athlete's foot*, kurap, infeksi dermatofit pada kulit atau kuku tangan (tidak pada kuku kaki), Kandidiasis (infeksi jamur atau sariawan).²⁹

2.2.3 Efek samping ketokonazol

Pada penelitian sebelumnya di Amerika Serikat tahun 2013 yang diselenggarakan oleh Food and Drug Administration melakukan investigasi yang hasilnya dilaporkan bahwa ketokonazol oral dapat menyebabkan kerusakan hati, perkembangan janin dan disfungsi kelenjar adrenal sedangkan efek samping topikal diantaranya sering mengalami gejala iritasi, rasa terbakar, gatal-gatal dan perih. Efek samping pada ketokonazol topikal secara khusus belum ditemukan seperti nizoral cream dan sediaan lain yang berupa krim, shampoo, busa, dan gel yang diaplikasikan pada kulit, oleh karena itu preparat topikal ketokonazol cenderung lebih disarankan pada ibu hamil karena bentuk sediaan terapi yang tidak invasif pada pengobatan dan aman bagi janin.²⁸

Pada pertemuan ilmiah Infectious Disease Mycoses telah di laporkan adanya efek samping obat berupa toksisitas pada ketokonazol oral. Pada dosis

pemberian awal ketokonazol oral dapat diketahui bahwa sebagian besar pasien yang menerima terapi dengan durasi dan dosis yang berbeda pada penyakit sistemik jamur akan menghasilkan keberhasilan terapi tanpa efek samping 80% dan sisanya mengalami kegagalan terapi berupa efek samping yang menunjukkan hipersensitivitas, gejala mual, anoreksia, dan muntah serta kekambuhan berulang setelah berhenti menggunakan terapi ketokonazol oral .²²

2.3 Ekstrak jahe merah

2.3.1 Tanaman jahe merah

Jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) adalah tanaman berasal dari Asia Pasifik yang tersebar dari India sampai Cina. Negara India dianggap sebagai negara yang pertama kali memanfaatkan jahe merah sebagai bahan campuran dalam minuman, bumbu masak dan obat-obat tradisional. Di Indonesia jahe belum ditanam secara luas. Meskipun demikian, tanaman ini banyak ditemukan di daerah Rejang Lebong Bengkulu, Kuningan Bogor (Jawa Barat), Magelang (Jawa Tengah) Yogyakarta, dan beberapa daerah di Jawa Timur, jahe bisa hidup di tanah dengan ketinggian 200-600 m di atas permukaan laut serta curah hujan rata-rata 2.500-4000 mm/tahun. Jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) juga merupakan salah satu tanaman obat yang termasuk dalam kelompok tanaman temu-temuan atau tumbuhan rumpun berbatang semu atau berimpang. Jahe sering digunakan untuk bahan rempah dalam menambah rasa dalam berbagai jenis makanan dan minuman, namun jahe juga banyak digunakan sebagai bahan campuran dalam membuat jamu olahan atau obat-obatan tertentu.²³

2.3.2 Taksonomi jahe merah

Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) merupakan tumbuhan semak yang memiliki umbi batang dan rimpang. Jahe merah memiliki batang yang merupakan batang semu, terdiri dari pelepah-pelepah daun yang berpadu, Tinggi batang antara 40 sampai 60 cm, bahkan bisa mencapai 1 meter. Umbi batang dan rimpang jahe merah tumbuh menjalar di dalam tanah secara mendatar. Umbi batangnya tumbuh memanjang, bercabang-cabang dengan cara bertunas. Tunas-tunas inilah yang dikenal dengan rimpang, berupa bonggol beruas-ruas, yang memiliki aroma yang khas dan rasa yang pedas. Warna rimpang merah, berukuran kecil dan berserat kasar. Di sekitarnya terdapat akar-akar serabut yang lebih banyak terdapat pada bagian bawah rimpang. Tanaman jahe merah tidak dapat tumbuh dengan baik pada tanah yang memiliki banyak genangan air (drainase buruk), tanah rawa, tanah liat berat, dan pada tanah yang didominasi oleh kandungan pasir kasar atau kerikil.²⁴

Klasifikasi tanaman jahe merah adalah sebagai berikut :

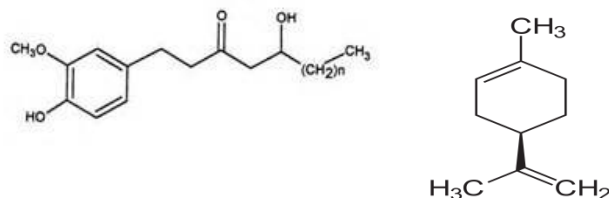
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Monocotyledoneae</i>
Ordo	: <i>Zingiberales</i>
Famili	: <i>Zingiberaceae</i>
Genus	: <i>Zingiber</i>
Spesies	: <i>Zingiber officinale</i> Linn. var <i>Rubrum</i>



Gambar 3. Jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*)²⁵

2.3.3 Manfaat jahe merah

Rimpang jahe merah (*Zingiber officinale Var. rubrum*) merupakan salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat antiemetik. Penggunaan rimpang jahe merah oleh masyarakat sebagai pengobatan masih dilakukan secara tradisional, hal ini dirasa kurang praktis dan rasa pahit serta rasa pedas dari tanaman tidak dapat ditutupi. Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa jahe merah mempengaruhi sifat fisik dengan kombinasi asam malat-asam tartrat dan natrium bikarbonat yang di formulasi dengan tablet effervescent. Ekstrak rimpang jahe merah biasanya dibuat dengan metode maserasi menggunakan etanol 70%.⁷



Gambar 4. Senyawa *shaogol* dan *limonene* jahe merah⁷

Tabel 2. Efek Farmakologis dari Zat Aktif pada Tanaman²⁶

No.	Nama Zat Aktif	Efek Farmakologis
1	Limoen	Menghambat jamur <i>Candida albicans</i> , obat flu
2	1,8 – sineol	Mengatasi ejakulasi prematur, penguat lapar, perangsang aktivitas syaraf pusat
3	10-dehidrogingerdion, 10- gingerdion, 6- gingerdion, 6-gingerol	Merangsang keluarnya ASI Menghambat kerja enzim siklooksigenase
4	Asam linolenik	Anti perdarahan diluar haid Merangsang kekebalan tubuh, Merangsang produksi getah bening
5	Arginin	Merangsang imunitas, mencegah kemandulan
6	Betha sitosterol	Perangsang hormon androgen dan estrogen
7	Asam caprilat	Anti jamur
8	Farnesol	Bahan pewangi makanan, parfum Merangsang regenerasi sel

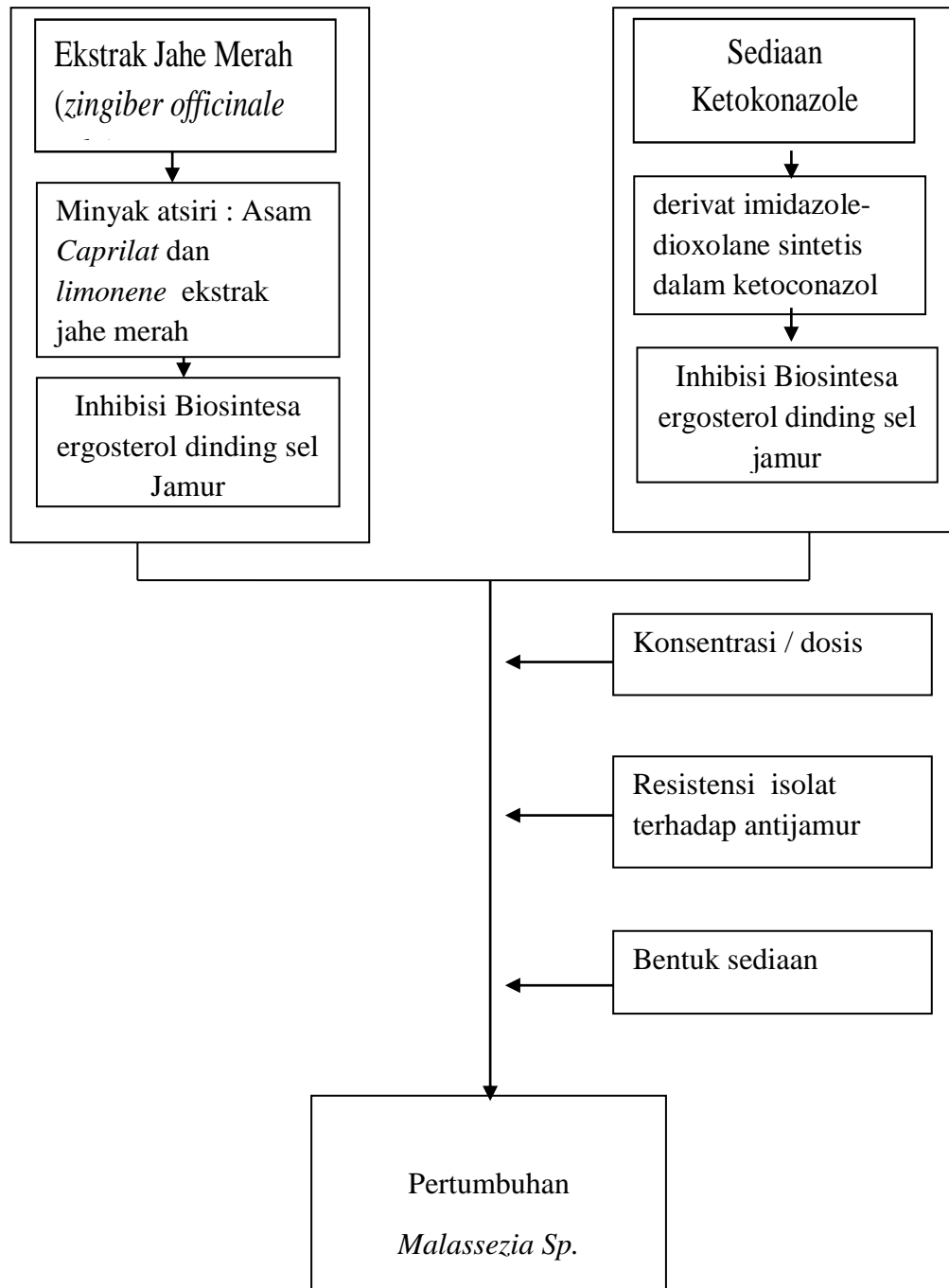
Hasil penelitian farmakologi sebelumnya menyatakan bahwa jahe mengandung senyawa antioksidan alami yang cukup tinggi dan efisien dalam menghambat radikal bebas superoksida dan hidroksil yang dihasilkan oleh sel sel kanker, karena bersifat sebagai antikarsinogen, non toksik dan non mutagenik pada konsentrasi tinggi. Beberapa senyawa, termasuk gingerol, shaogol, dan

zingeron memberikan aktivitas farmakologi dan fisiologis seperti efek antioksidan, anti inflamasi, analgesik, antikarsinogenik dan kardiotonik. Senyawa murni (E-8 beta, 17 epoxyabd-12ene-15,16-dial) dapat menghambat biosintesa kolesterol di dalam homogenasi hati tikus. Senyawa [6]-gingerol telah di buktikan mempunyai aktivitas sebagai antipiretik, antitusif, hipotensif, anti inflamasi dan analgesik serta antitumor dan antikanker.⁷

2.3.4 Manfaat jahe merah sebagai antifungi

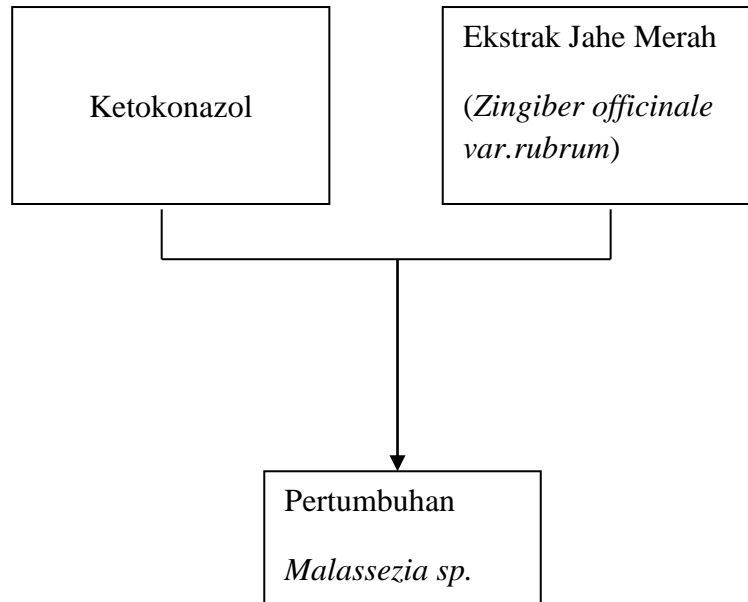
Jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) mampu menghambat pertumbuhan *Candida albicans* dan *Mycrosporium gypseum* serta *Trycophyton mentagrophytes* karena mengandung senyawa antara lain flavonoida, polivenol, minyak atsiri, *gingerol*, dan *limonene* yang efektif merangsang generasi sel lapisan kulit. Minyak atsiri merupakan senyawa yang berasal dari jaringan tumbuhan dan bersifat mudah menguap. Minyak atsiri sering dimanfaatkan karena memiliki sifat aroma terapi, antiinflamasi dan antifungi. Minyak atsiri yang terkandung pada jahe merah antara lain *zingiberol*, *zingiberen*, *n-nonyl aldehyd*, *limoen*, *d-camphen*, *d-bphellandren*, *sineol*, *stral*, *borneol*, *linalool*, *asetat*, *asam saprilat*, *phenol*, *chavicol*, *limonene*. Kandungan senyawa jahe merah inilah yang diketahui mampu menghambat *Candida albicans*. Gingerol yang mempunyai zat aktif pedas terdiri dari zingeron dan shaogol juga memiliki potensi daya antifungi, karena zingeron diketahui dapat memblok β -adrenoseptor sehingga dapat menghambat oksidasi sintesa lipid pada dinding sel jamur serta meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler jamur.⁷

2.4 Kerangka teori



Gambar 4. Kerangka teori

2.5 Kerangka konsep



Gambar 5. Kerangka konsep

2.6 Hipotesis

Efektivitas Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) sebanding dengan efektivitas ketokonazol 2% dalam menghambat pertumbuhan *Malassezia sp.*

