

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pitiriasis Versikolor

2.1.1 Definisi

Pitiriasis versikolor (PV) atau Tinea versikolor yang dalam bahasa awam dikenal dengan panu merupakan infeksi kulit yang disebabkan oleh proliferasi jamur lipofilik yaitu *Malassezia* sp. Lesi PV sangat superfisial dan tersebar hampir di seluruh tubuh terutama di area yang kaya akan kelenjar sebacea seperti dada, punggung, kulit kepala, dan lengan atas. Lesi khas berupa makula hipopigmentasi, hiperpigmentasi, sampai eritematosa dengan skuama halus.⁶

2.1.2 Epidemiologi

PV merupakan infeksi jamur superfisial yang paling sering ditemukan. Prevalensi PV lebih tinggi di daerah tropis yang bersuhu panas dengan kelembaban tinggi. Di dunia, PV menempati sekitar 50% penyakit kulit di masyarakat daerah tropis, 15% di daerah sub tropis, dan kurang dari 1% di daerah dingin.¹⁶ Indonesia terletak pada garis ekuator dimana temperatur setiap tahun berkisar 30°C dan memiliki tingkat kelembaban 70%, sehingga insidensi penyakit jamur di Indonesia cukup tinggi. PV merupakan penyakit jamur terbanyak kedua setelah dermatofitosis di Indonesia.²

Faktor predisposisi infeksi jamur ini terdiri dari faktor endogen seperti genetik, usia, produksi sebum dan keringat, *hygiene* individu, *immunocompromised*, malnutrisi, *Cushing syndrome* atau faktor eksogen seperti suhu, kelembapan udara, oklusi oleh pakaian, penggunaan krim atau losion, dan rawat inap.⁴

a. Genetik

Predisposisi genetik terjadi pada keluarga yang rentan terhadap infeksi jamur.¹⁷

b. Usia

PV paling sering terjadi pada usia 15-64 tahun yang merupakan usia produktif bekerja sehingga produksi kelenjar keringat dan sebum meningkat.^{2,8,18}

c. Produksi sebum dan keringat

Produksi sebum oleh kelenjar sebacea akan mempengaruhi pertumbuhan berlebihan *Malassezia*. Produksi sebum berbeda tiap usianya. Insidensi terjadi saat kelenjar sebacea bekerja paling aktif yaitu masa pubertas dan dewasa awal.¹⁷

Orang dengan hiperhidrosis mempunyai kecenderungan untuk terjadi pertumbuhan jamur ini. *Stratum korneum* melunak pada keadaan basah dan lembab sehingga mudah ditumbuhi jamur *Malassezia*.¹⁷

d. Faktor imunologi

Insidensi infeksi jamur meningkat pada sejumlah penderita dengan penekanan sistem imun tinggi misalnya penderita kanker, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), dan penyakit cushing.¹⁹

e. Malnutrisi

Kekurangan beberapa zat gizi akan memudahkan pertumbuhan jamur oportunistik.¹⁷

f. Suhu dan kelembaban

Daerah tropis dengan suhu panas dan kelembaban tinggi akan meningkatkan produksi sebum dan keringat sehingga pertumbuhan *Malassezia* sp. meningkat.^{2, 16, 17}

2.1.3 Etiologi

Beberapa flora normal kulit merupakan jamur lipofilik. Termasuk jamur penyebab PV yang berasal dari genus *Malassezia*, yang dahulu disebut sebagai *Pityrosporum*. Genus *Malassezia* tersebut memiliki habitat alami pada kulit manusia dan hewan berdarah panas. Saat ini dikenal terdapat 14 species *Malassezia*, yaitu: *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. obtusa*, *M. dermatis*, *M. equina*, *M. japonica*, *M. nana*, *M. caprae*, *M. yamatoensis*, dan *M. cuniculi*.²⁰

Tabel 2. Kelompok genus *malassezia*²⁰

<i>Malassezia spesies</i>	Peneliti	Tahun
<i>M. furfur</i>	(Robin) Baillor	1889
<i>M. pachydermatis</i>	(Weidman) Dodge	1925
<i>M. sympodialis</i>	Simmons & Gueho	1990
<i>M. globosa</i>	Midgley et al.	1996
<i>M. obtusa</i>	Midgley et al.	1996
<i>M. restricta</i>	Gueho et al.	1996
<i>M. slooffiae</i>	Guillot et al.	1996
<i>M. dermatis</i>	Sugita et al.	2002
<i>M. japonica</i>	Sugita et al.	2003
<i>M. nana</i>	Hirai et al.	2004
<i>M. yamatoensis</i>	Sugita et al.	2004
<i>M. caprae</i>	Cabanes & Boekhout	2007
<i>M. equina</i>	Cabanes & Boekhout	2007
<i>M. cuniculi</i>	Cabanes & Castella	2011

M. furfur, *M. Globosa*, dan *M. Sympodialis* merupakan penyebab tersering infeksi PV.¹⁵

2.1.4 Patogenesis

Spesies *Malassezia* dapat ditemukan pada kulit yang sehat sebagai flora normal. Akan tetapi organisme ini juga merupakan patogen oportunistik. Pada penderita dengan manifestasi klinis, organisme ini ditemukan dalam bentuk *yeast* dan filamentosa (hifa). Faktor yang dapat menyebabkan perubahan dari bentuk *yeast* yang saprofit menjadi bentuk miselium yang patogen adalah adanya predisposisi genetik, lingkungan hangat dan lembab, produksi sebum

dan keringat berlebih, penggunaan kontrasepsi oral, keadaan immunosupresi, hiperhidrosis, malnutrisi, dan penyakit Cushing. *Human peptide cathelicidin* LL-37 berperan pada pertahanan kulit melawan organisme tersebut.²¹

Infeksi organisme ini terjadi di lapisan stratum korneum bagian atas. Jumlah korneosit menunjukkan peningkatan dari pelepasan sel pada kulit yang terinfeksi. Beberapa mekanisme perubahan pigmentasi yaitu terdapatnya metabolit asam azaleat yang merupakan asam dekarboksilat yang dihasilkan oleh *yeast* spesies *Malassezia* sebagai kompetitif inhibitor dari tirosinase dan secara langsung menyebabkan efek sitotoksik pada melanosit yang hiperaktif, menurunkan produksi melanin sehingga menyebabkan hipopigmentasi. Asam tersebut tidak berpengaruh pada melanosit normal dalam kultur jaringan.^{5,9} *Yeast* akan menyaring sinar matahari dan menghalangi proses *tanning* kulit. Mayser dan kawan-kawan menemukan suatu bahan spesifik yang disintesis oleh *Malassezia* disebut *pityriacitrin*, yang menyerap sinar ultraviolet bekerja sebagai tabir surya alami sehingga menyebabkan hipopigmentasi.^{5,22} *Malassezin* merupakan reseptor agonis aril hidrokarbon yang menginduksi apoptosis (kematian sel) pada melanosit, kemungkinan juga menjadi penyebab timbulnya hipopigmentasi pada PV.^{5,9}

Mekanisme hiperpigmentasi pada kulit terang masih belum jelas, walaupun secara mikroskop elektron menunjukkan pembesaran

melanosom yang tidak normal pada lesi hiperpigmentasi yang diduga akibat organisme ini menginduksi pembesaran melanosom pada stratum basal epidermis, sedangkan pada hipopigmentasi ukuran melanosom lebih kecil dibanding melanosom normal. Lapisan keratin pada lesi hiperpigmentasi lebih tebal.⁹

Menurut Crowe terdapat dua hal yang menyebabkan terjadinya hiperpigmentasi yaitu peningkatan ketebalan lapisan keratin dan peningkatan produksi pigmen akibat stimulus sel radang terhadap melanosit.¹⁰ Kerusakan yang lama pada melanosit karena berbagai mekanisme tersebut dapat menjelaskan mengapa lesi hipopigmentasi menetap dalam beberapa bulan bahkan tahun.²²

Malassezia menghasilkan *pityriarubin*, merupakan indol alkaloid merah yang dapat menghambat respiratori netrofil secara *in vitro* dan menghambat 5-lipooksigenase yang merupakan salah satu enzim pada produksi mediator inflamasi. Spesies *Malassezia* memiliki kemampuan dalam mengatur sistem imun, hal ini menjelaskan bagaimana *Malasseziza* mampu tumbuh pada individu yang sehat sebagai flora normal kulit dan menjelaskan sedikitnya inflamasi kulit pada PV.^{5,9}

2.1.5 Penetapan Diagnosis

Diagnosis PV dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, pemeriksaan fluoresensi kulit menggunakan lampu wood,

pemeriksaan mikroskopis sediaan langsung kerokan kulit, dan dapat didukung dengan uji provokasi skuama.^{10,23}

2.1.5.1 Gambaran Klinis

Gambaran klinis lesi PV dapat berupa makula berbentuk bulat, oval, atau ireguler dengan berbagai variasi warna, antara lain: (1) eritematosa atau kemerahan yang diakibatkan oleh adanya respon inflamasi, (2) lesi hipopigmentasi akibat kerusakan melanosit, (3) coklat hingga coklat tua atau disebut hiperpigmentasi.⁴ Kelainan ini berbentuk tidak teratur sampai teratur dan berbatas jelas sampai difus. Bentuk papulo-vesikuler dapat terlihat meskipun jarang. Lesi PV biasanya asimtomatik dan terkadang disertai dengan gatal ringan.²⁴



Gambar 1. Lesi Hiperpigmentasi PV⁴



Gambar 2. Lesi Hipopigmentasi PV⁴



Gambar 3. Lesi Eritematosa PV²⁵

2.1.5.2 Pemeriksaan Lampu Wood

Pemeriksaan menggunakan sinar ultraviolet dengan panjang gelombang lebih dari 365 nm, dihasilkan ketika sinar ultraviolet diproyeksikan melalui filter Wood. Pemeriksaan PV menggunakan lampu wood akan didapatkan gambaran fluoresensi berwarna kuning keemasan. Pemeriksaan lampu

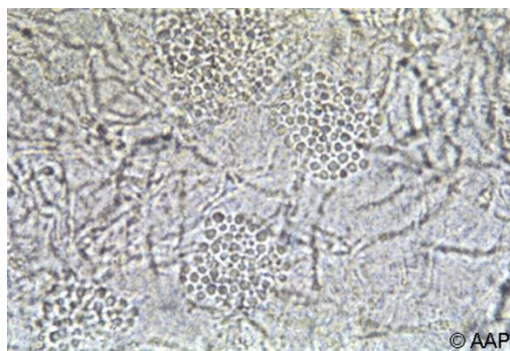
Wood harus dilakukan di ruangan gelap dengan alat-intensitas tinggi.⁷



Gambar 4. PV dengan pemeriksaan lampu wood²⁶

2.1.5.3 Pemeriksaan Mikroskopik KOH 10%

Pemeriksaan ini menggunakan KOH 10% dan sediaan kerokan kulit dari lesi PV. Lesi PV dikerok lembut menggunakan pisau skalpel atau gelas objek kemudian diberi KOH 10% dan dilihat dibawah mikroskop. Pada pemeriksaan ini akan didapatkan gambaran *spaghetti* (*short* miselium) dan *meatball* (konidiospora).⁵



Gambar 5. *Spaghetti and meatball appearance* pada pemeriksaan mikroskopis PV menggunakan KOH 10%²⁷

2.1.5.4 Uji Provokasi Skuama

Pada uji provokasi skuama dapat ditemukan dua tanda, yaitu *evoked scale sign* dan Sukma's *sign*. Dikatakan bahwa pada *evoked scale sign* hanya didapatkan pada infeksi PV, dimana terjadi perubahan struktural lapisan kulit akibat peningkatan kerapuhan stratum korneum akibat keratinase yang diproduksi jamur *Malassezia* yang menghidrolisis keratin dan memfasilitasi pertumbuhan jamur sehingga ketika diregang stratum korneum akan mengendur dan skuama terlihat. Sedangkan Sukma's *sign* dapat digunakan untuk membedakan PV dengan pitiriasis alba.²³

Uji provokasi skuama sangat sederhana dan mudah dilakukan. Pemeriksa menggunakan ibu jari dan jari telunjuk untuk meregangkan kulit searah 180°. Lesi kering dapat digores menggunakan ujung kuku untuk memunculkan skuama yang melapisi daerah lesi. Sel-sel abnormal akan terangsang untuk membentuk lapisan deskuamasi yang patognomonik untuk infeksi PV, dalam hal ini *evoked scale sign* dinilai positif.²³



Gambar 6. Uji provokasi skuama pada PV²³

2.2 Pengobatan Antijamur pada PV

Pengobatan PV dapat dilakukan dengan cara topikal atau sistemik, bergantung pada luas lesi, berat ringan infeksi, lokasi lesi, penyakit penyerta, efikasi terapi, interaksi obat, efek samping, harga dan akses dalam mendapatkan obat, dan kemudahan dalam penggunaan.¹⁰

Berdasarkan bukti ilmiah dari pedoman *Danish Society of Dermatology*, obat-obat yang sering digunakan sebagai obat PV adalah sebagai berikut:

Tabel 3. Dosis obat antijamur topikal dan oral untuk pengobatan PV ¹¹

Terapi	Formulasi	Dosis penggunaan	Level
Obat Antijamur Topikal			
Ketokonazol	Sampo 2 %	Sehari sekali, selama 5 hari Untuk profilaksis, sehari sekali selama 3 hari di awal musim panas	A I-i
	Krim 2%	1-2 kali sehari	B I-i
Mikonazol	Krim	2 kali sehari	B I-ii
Klotrimazol	Krim	2 kali sehari, selama 2 minggu	B I-ii
Terbinafin	Krim, gel	2 kali sehari selama 1 minggu	C I-i
Ciclopirox olamin	Sampo 1,5%	2 kali seminggu, selama 2 minggu	B I-ii

Obat Antijamur Sistemik			
Flukonazol		300 mg setiap minggu, selama 2-3 minggu	A I-ii
		Dosis tunggal 400 mg	B I-ii
Itrakonazol		200 mg setiap hari selama 1 minggu atau 100 mg setiap hari selama 2 minggu	B I-i
		Dosis tunggal 400 mg	B I-ii
Terapi lainnya			
Selenium sulfat	Sampo 2,5%	1 kali sehari selama 3 hari, ulangi 1 minggu kemudian	B I-ii
Zink pirition	Sampo 1 %	2-3 kali seminggu	B II-i
Propilene glikol	50% dicampur air	2 kali sehari selama 2 minggu	B II-ii

2.4.1 Pengobatan Antijamur Topikal pada PV

Obat antijamur topikal merupakan pilihan utama terapi PV dan dapat digunakan untuk lesi minimal.⁶ Keuntungan penggunaan antijamur topikal dibanding sistemik adalah efek samping dan komplikasi lebih kecil, insiden akibat interaksi obat lebih sedikit, mudah digunakan, dan umumnya harga lebih murah.¹⁰

Sebagian besar obat antijamur topikal dibedakan menjadi golongan azol, alilamin dan benzilamin, dan polyene. Antijamur golongan azol yang tersedia dalam formula topikal yaitu golongan imidazol. Imidazol memiliki sifat keratinofilik kuat sehingga dapat melakukan penetrasi dengan baik ke stratum korneum.¹⁰ Contoh antijamur golongan ini antara lain ketokonazol, mikonazol, kotrimazol, ekonazol, oksikonazol, dan sulkonazol.²⁸ Pada kasus PV penggunaan antijamur golongan azol paling sering adalah gel atau sampo ketokonazol 2%, krim mikonazol, dan krim kotrimazol.²⁹

Terapi topikal antijamur dapat memberikan perbaikan yang segera tanpa efek samping sistemik, tapi membutuhkan waktu yang lebih lama dalam pengaplikasiannya dan sulit apabila lesi luas. Terapi ini juga tidak boleh digunakan pada kulit dengan lesi yang terbuka dan beberapa preparat memiliki bau yang kurang enak. Berbagai alasan ini menyebabkan pasien tidak menggunakan obat secara adekuat sehingga meningkatkan angka kekambuhan yang bervariasi antara 50-60%.⁹

2.4.2 Pengobatan Antijamur Sistemik pada PV

Obat antijamur sistemik dapat digunakan pada kasus hiperkeratosis terutama pada telapak tangan dan kaki, lesi luas, infeksi kronis, pasien immunosupresi atau pasien yang tidak responsif maupun intoleran terhadap obat antijamur topikal. Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan obat antijamur sistemik antara lain: hasil kultur (disertai MIC bila mungkin), angka kesembuhan, interaksi obat, komplikasi, kenyamanan, usia, keadaan umum, riwayat medis pasien, dan harga. Selain itu, pengetahuan mengenai farmakologi obat dapat membantu memperkirakan efektifitas obat maupun kemungkinan terjadinya efek samping.³⁰

Pada kasus PV obat antijamur sistemik merupakan pilihan terapi lini kedua yang dapat digunakan pada lesi luas, kasus kambuh atau kegagalan pengobatan menggunakan antijamur topikal. Obat sistemik yang paling sering dan efektif digunakan yaitu golongan azol

(ketokonazol, flukonazol, itrakonazol) yang masing-masing dikonsumsi selama \pm selama 5 hari.^{6,29}

Azol adalah senyawa sintetik yang dapat diklasifikasikan sebagai imidazol dan triazol sesuai dengan jumlah atom nitrogen di cincin azol. Imidazol terdiri dari ketokonazol, mikonazol, dan kotrimazol. Triazol mencakup itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, dan posakonazol. Farmakologi masing-masing azol bersifat unik dan menjadi penyebab dari beberapa variasi dalam pemakaian klinis.²⁸

Aktivitas antijamur Azol terjadi karena reduksi sintesis ergosterol oleh inhibisi enzim-enzim sitokrom P450 jamur. Toksisitas selektif obat azol disebabkan oleh afinitas mereka yang lebih besar terhadap enzim sitokrom P450 jamur daripada manusia. Imidazol memperlihatkan selektivitas yang lebih rendah dibandingkan dengan triazol sehingga insiden interaksi obat dan efek samping mereka lebih tinggi.²⁸

2.4.3 Flukonazol

Flukonazol merupakan salah satu obat golongan triazol yang poten dan bekerja spesifik dalam menghambat sintesis sterol pada membran sel jamur. Flukonazol bekerja dengan spesifisitas yang tinggi pada enzim *cytochrome P-450 dependent*.¹⁹ Obat ini diserap sempurna melalui saluran cerna tanpa dipengaruhi adanya makanan ataupun asam lambung. Kadar plasma setelah pemberian peroral sama dengan kadar plasma setelah pemberian *intravena* (IV).³¹

Flukonazol tersebar rata ke dalam cairan tubuh termasuk sputum dan saliva. Kadar dalam cairan *cerebro spinal* mencapai 50-90% kadar plasma. Kadar puncak 4-8 μg dicapai setelah beberapa kali pemberian. Waktu paruh eliminasi 25 jam sedangkan ekskresi melalui ginjal melebihi 90% klirens ginjal.³¹



Gambar 7. Obat antijamur sistemik flukonazol⁶

2.2.3.1. Sediaan Obat dan Penggunaannya Sebagai Terapi Farmakologis PV

Flukonazol tersedia untuk pemakaian sistemik (intravena) dalam formula yang mengandung 2 mg/mL dan untuk pemakaian peroral dalam kapsul yang mengandung 50, 100, 150, 200 mg. Di Indonesia yang tersedia adalah sediaan 50 mg dan 150 mg. Dosis yang disarankan 100-400 mg perhari.³¹

Berdasarkan pedoman yang dikeluarkan oleh *Danish Society of Dermatology*, penggunaan flukonazol sebagai antijamur untuk kasus PV menduduki level A I-ii dan B I-ii. Flukonazol dengan dosis 300 mg per minggu selama 2-

3 minggu menduduki level A I-ii yang berarti obat ini sangat direkomendasikan dan sangat didukung untuk pengobatan PV dan dibuktikan sebelumnya dengan sedikitnya satu kali penelitian menggunakan uji *Randomized Controlled Trial* (RCT).¹¹ Dan dengan dosis ini dapat mencapai angka kesembuhan 97% - 100%.^{6,9} Sedangkan penggunaan dosis tunggal 400 mg, menduduki level B I-ii yang berarti obat ini mendapat rekomendasi dan didukung untuk digunakan sebagai pengobatan PV yang sebelumnya telah dibuktikan dengan sedikitnya satu kali penelitian menggunakan uji RCT.¹¹ Dan penggunaan dosis tunggal ini dapat mencapai angka kesembuhan 74%.⁶

2.2.3.2. Efek Samping Obat

Efek samping paling banyak ditemukan adalah gangguan saluran cerna seperti mual, muntah, dan diare. Pada pasien AIDS ditemukan urtikaria, eosinofilia, Stevens Johnson syndrom, gangguan fungsi hati tersembunyi dan trombositopenia.³¹

2.4.4 Mikonazol

Mikonazol merupakan turunan imidazol sintetis yang relatif stabil. Obat ini berbentuk kristal putih, tidak berwarna, dan tidak berbau. Sebagian kecil larut dalam air, tapi lebih larut dalam pelarut organik. Mikonazol menghambat aktivitas jamur

Trichophyton, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Candida*, dan *Malassezia furfur*. Mikonazol *in vitro* efektif terhadap beberapa kuman gram positif dengan sifat bakterisid.³¹

Mekanisme kerja obat ini belum diketahui sepenuhnya. Mikonazol masuk ke dalam sel jamur dan menyebabkan kerusakan dinding sel sehingga permeabilitas terhadap berbagai zat intrasel meningkat. Mungkin pula terjadi gangguan sintesis asam nukleat atau penimbunan peroksida dalam sel jamur yang akan menyebabkan kerusakan. Obat yang sudah menembus ke dalam lapisan tanduk kulit akan menetap disana sampai 4 hari. Mikonazol topikal diindikasikan untuk PV, dermatofitosis, dan kandidiasis mukokutan.³¹



Gambar 8. Obat antijamur topikal mikonazol³¹

2.2.4.1. Sediaan Obat dan Penggunaannya Sebagai Terapi Farmakologis PV

Obat ini tersedia dalam bentuk krim 2% dan bedak tabur yang dipakai 2 kali sehari selama 2-4 minggu.³¹ Berdasarkan pedoman yang dikeluarkan oleh *Danish Society*

of Dermatology, untuk penyembuhan PV dapat digunakan mikonazol krim 2 kali sehari pada bagian tubuh yang terdapat lesi PV, dimana penggunaan dengan dosis tersebut menduduki level B I-ii yang berarti obat ini mendapat rekomendasi dan didukung untuk digunakan sebagai pengobatan PV yang sebelumnya telah dibuktikan dengan sedikitnya satu kali penelitian menggunakan uji RCT.¹¹ Penggunaan mikonazol sebagai obat antijamur untuk infeksi kulit superfisial memiliki angka kesembuhan 63% - 100%.¹⁰

2.2.4.2. Efek Samping Obat

Efek samping mikonazol berupa iritasi, rasa terbakar, dan maserasi, yang memerlukan penghentian terapi. Tidak boleh digunakan pada pasien yang alergi terhadap mikonazol atau bahan tambahan yang terdapat pada krim.³¹

2.3 Resistensi Antijamur

2.3.1 Definisi

Resistensi antijamur didefinisikan sebagai adaptasi atau penyesuaian sel jamur yang stabil terhadap obat-obat antijamur, sehingga mengakibatkan sensitivitas terhadap antijamur tersebut berkurang dibandingkan dengan keadaan normal. Secara umum, resistensi antijamur dibedakan menjadi resistensi klinis dan resistensi *in vitro*. Resistensi klinis menggambarkan kegagalan terapi antijamur

yang tidak berhubungan dengan derajat kepekaan *in vitro* dan lebih disebabkan rendahnya kadar obat dalam serum atau jaringan oleh berbagai faktor yang terkait obat atau inang. Sedangkan resistensi antijamur *in vitro* terbagi resistensi primer dan resistensi sekunder yang ditentukan oleh uji sensitivitas *in vitro* dengan metode yang terstandar.¹³ Resistensi primer, intrinsik atau alami merupakan resistensi yang terjadi secara alamiah, bersifat spesifik terhadap obat, dapat diperkirakan kejadiannya, dan muncul sebelum pajanan antijamur. Sedangkan resistensi sekunder atau didapatkan muncul setelah paparan antijamur atau didapat sebagai hasil perubahan genetik.³²

Kegagalan respons klinis merupakan kegagalan terapi yang sesuai untuk indikasi tertentu dalam menghasilkan respons klinis. Penyebab kegagalan klinis dapat berupa resistensi antijamur, dan penyebab lain misalnya gangguan fungsi imunitas, bioavailabilitas yang buruk dari obat yang diberikan atau peningkatan metabolisme obat dapat menjadi penyebab dari kegagalan terapi.¹³

Tabel 4. Faktor yang berperan terhadap resistensi antijamur¹³

Faktor Pejamu	Faktor Obat	Faktor Jamur
<ul style="list-style-type: none"> • Status imun • Lokasi infeksi • Derajat keparahan infeksi • Adanya material benda asing • Buruknya ikatan dengan regimen pengobatan 	<ul style="list-style-type: none"> • Sifat fungistatik obat • Dosis: <ul style="list-style-type: none"> - Frekuensi - Kuantitas - Dosis kumulatif • Farmakokinetik <ul style="list-style-type: none"> - Absorpsi - Distribusi - Metabolisme • Interaksi antar obat 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipe sel <ul style="list-style-type: none"> - Morfologi - Kondisi sel - Serotipe - Biofilm • Stabilitas genomik strain • Besarnya populasi • Populasi <i>bottleneck</i> • MIC strain

2.3.2 Mekanisme Resistensi Obat Antijamur Golongan Azol

Terdapat mekanisme resistensi yang berbeda-beda terhadap antijamur golongan azol. Beberapa mekanisme ini serupa dengan resistensi antibakteri. Kadang kejadian resistensi terhadap sebuah obat golongan azol menyebabkan resistensi silang terhadap obat-obat golongan azol lainnya. Namun kadang resistensi ini bersifat spesifik untuk satu obat saja. Keadaan ini tergantung dari spesifisitas mekanisme resistensinya (misalnya afinitas enzim target atau *efflux pump* untuk struktur molekular tertentu).

Beberapa mekanisme resistensi terhadap antijamur golongan azol antara lain: 1) Overproduksi enzim target, sehingga obat tidak menghambat reaksi biokimia secara lengkap, 2) Perubahan pada target obat sehingga obat tidak dapat berikatan dengan target, 3) Obat dipompa keluar oleh *efflux pump*, 4) Jalan masuk obat terhalang pada tingkat membran sel atau dinding sel, 5) Sel mempunyai jalur *bypass* yang dapat mengkompensasi hilangnya fungsi penghambatan akibat aktivitas obat, 6) Beberapa “enzim” jamur yang mengubah obat inaktif menjadi bentuk aktif terhambat, 7) Sel mensekresi beberapa enzim ke medium ekstraseluler, yang mendegradasi obat. Mekanisme resistensi ini secara lebih jelas diterangkan pada Tabel 5.¹³

Tabel 5. Dasar biokimia dari resistensi azol¹³

Mekanisme	Penyebab	Keterangan
Perubahan target obat	Mutasi yang mengubah ikatan	Targetnya aktif (misalnya dapat mengkatalisa <i>demethylation</i>)

(<i>14α-demethylase</i>)	obat tetapi tidak berikatan dengan substrat endogen	tetapi afinitasnya berkurang terhadap azol
Perubahan biosintesis sterol	Lesi pada delta5(6)- <i>desaturase</i>	Akibat akumulasi <i>14α-methyl fecosterol</i> , tidak ergosterol
Berkurangnya konsentrasi enzim target di intraselular	Perubahan pada lipid dan sterol membran; overekspresi <i>efflux pump</i> obat spesifik (CDR1, PDR5, dan BENr)	Buruknya penetrasi melewati membran jamur; <i>efflux</i> obat aktif
Overekspresi target obat antijamur	Peningkatan jumlah enzim target	Peningkatan sintesis ergosterol; akibatkan resistensi silang flukonazol dan itrakonazol

2.4 Uji Sensitivitas Antijamur

2.4.1 Macam Metode Uji Sensitivitas

Macam metode uji sensitivitas terhadap *yeast* berdasarkan *The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*, yaitu:

1. Metode *disk diffusion*

Merupakan metode sederhana menggunakan *disk diffusion* yang cocok dengan bahan larut air, seperti flusitosin, flukonazol, dan mikonazol. Metode ini memberikan hasil kuantitatif (zona hambat) dan hasil kualitatif (sensitif atau resisten). Hambatan akan terlihat sebagai daerah yang tidak memperlihatkan adanya pertumbuhan jamur disekitar disk. Lebar daerah hambatan tergantung pada daya resap obat ke dalam agar dan kepekaan jamur terhadap obat tersebut. Uji *disk*

diffusion lebih sederhana, terjangkau, dan lebih mudah dilakukan dibandingkan metode lainnya.⁹

2. Metode dilusi agar

Prinsip metode ini adalah menghambat pertumbuhan jamur pada permukaan agar terhadap obat yang dicampurkan ke dalam perbenihan. Biasanya disediakan satu seri lempeng agar dengan penipisan berbeda-beda. Bedanya dengan metode *disk diffusion* adalah pada metode ini menentukan konsentrasi terkecil hambatan dari suatu obat (MIC – *Minimal Inhibitory Concentration*) terhadap jamur secara kuantitatif.⁹

3. Metode dilusi *Broth*

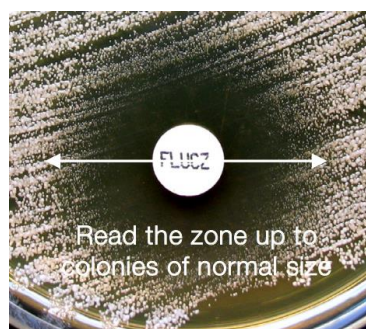
Metode dilusi *Broth* dapat dilakukan secara makrodilusi dan mikrodilusi menggunakan medium RPMI 1640 *buffered* dengan MOPS dan inkubasi selama 48 jam. Cara ini juga menentukan MIC secara kuantitatif. Prinsipnya dengan menghambat pertumbuhan jamur dalam perbenihan cair oleh suatu obat yang dicampurkan ke dalam perbenihan.⁹

4. Metode E-test

Merupakan uji kepekaan berdasarkan kombinasi antara tes difusi dan dilusi. Sama dengan metode dilusi, Etest mengukur secara langsung kepekaan antijamur dengan nilai MIC. Etest dapat digunakan untuk uji kepekaan golongan *yeast*.⁹

2.4.2 Uji Sensitivitas Antijamur Metode *Disk Diffusion*

Uji sensitivitas menggunakan metode *disk diffusion* merupakan yang paling banyak digunakan karena lebih sederhana, terjangkau, dan lebih mudah dilakukan.¹⁴ Hasil dari uji sensitivitas dengan metode ini berupa zona hambat di sekitar disk yang menunjukkan bahwa pada titik tersebut terdapat penurunan pertumbuhan jamur.³³



Gambar 9. Pembacaan zona hambat uji sensitivitas antijamur metode *disk diffusion*³⁴

Hasil dari pembacaan zona hambat tersebut selanjutnya dapat dicocokkan dengan tabel interpretasi berikut:

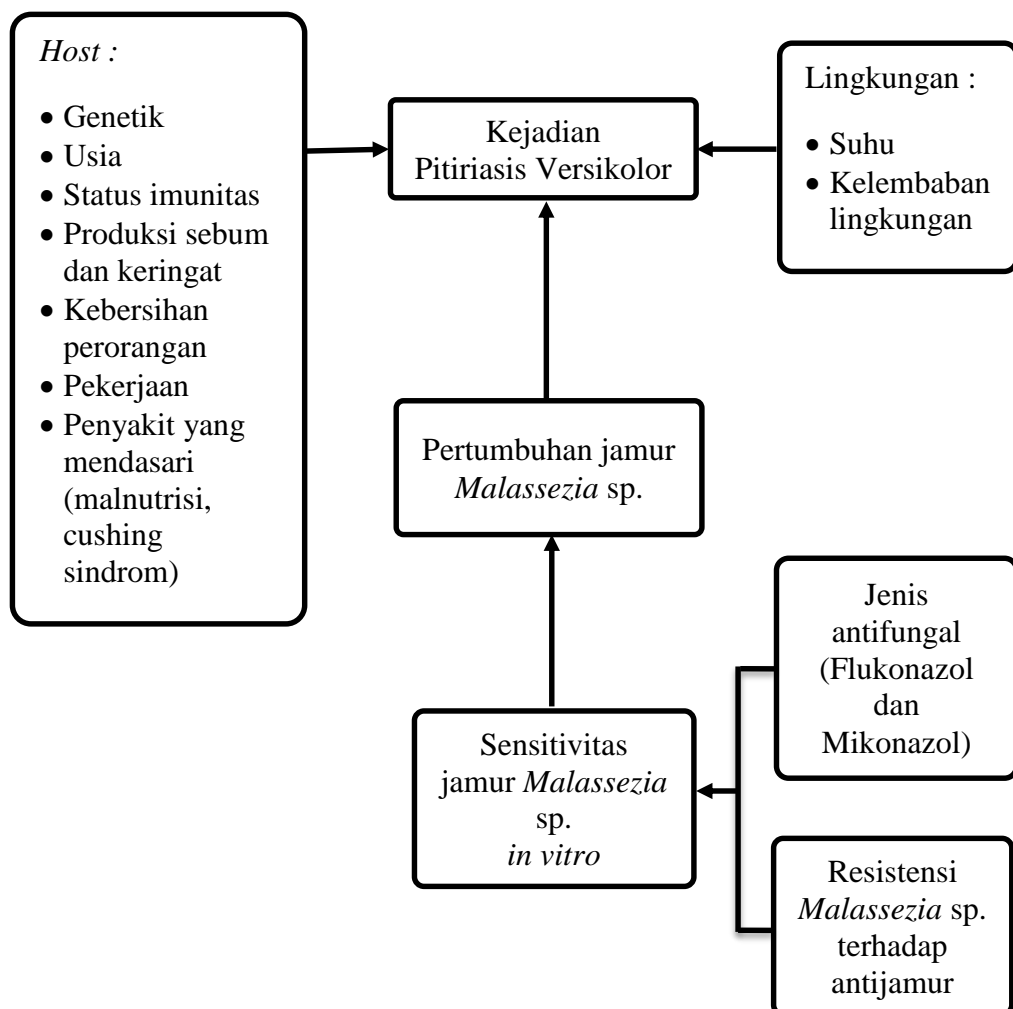
Tabel 6. Interpretasi untuk *yeast* berdasarkan CLSI 2011^{34,35}

Obat	Potensi	Diameter Zona Hambat (mm)		
		Sensitive	Intermediate	Resisten
Ketokonazol	15 µg/disk	≥ 28	27 -21	≤ 20
Flukonazol	25 µg/disk	≥ 19	18 – 15 (DD)	≤ 14
Itrakonazol	10 µg/disk	≥ 23	22 – 14 (DD)	≤ 13
Vorikonazol	1 µg/disk	≥ 17	16 – 14 (DD)	≤ 13
Mikonazol	10 µg/disk	≥ 20	19 – 12	≤ 11
Klotrimazol	10 µg/disk	≥ 20	19 – 12	≤ 11
Posakonazol	5 µg/disk	≥ 17	16 – 14 (DD)	≤ 13
Amfoterisin B	10 µg/disk	≥ 15	14 – 10	≤ 10
Caspofungin	5 µg/disk	≥ 16	15 – 13	≤ 12

DD = *Dosis dependent*

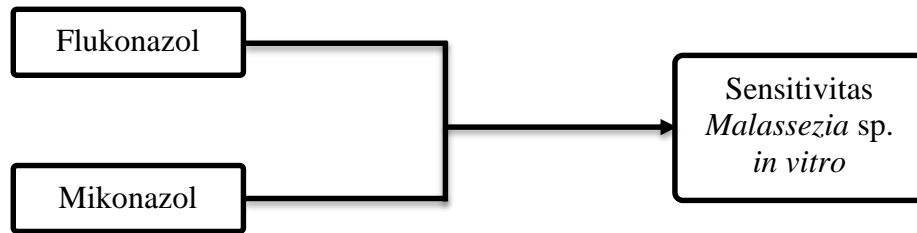
Dosis dependent merupakan kategori yang dijelaskan oleh CLSI pada uji kepekaan antijamur dimana kepekaan tergantung pada penentuan kadar darah semaksimal mungkin dari agen antijamur tersebut.³⁴

2.5. Kerangka Teori



Gambar 10. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 11. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat perbedaan sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap flukonazol dan mikonazol secara *in vitro*.