



**UJI BEDA SENSITIVITAS JAMUR *MALASSEZIA* SP.
TERHADAP KETOKONAZOL DAN MIKONAZOL SECARA
*IN VITRO***

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mencapai gelar
Sarjana mahasiswa Program Kedokteran**

**WAYAN DIMAS YOGISWARA
22010114140179**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2017**

LEMBAR PENGESAHAN HASIL KTI

**UJI BEDA SENSITIVITAS JAMUR *MALASSEZIA* SP. TERHADAP
KETOKONAZOL DAN MIKONAZOL SECARA *IN VITRO***

Disusun oleh:

**WAYAN DIMAS YOGISWARA
22010114140179**

Telah disetujui

Semarang, 10 Oktober 2017

Pembimbing I



dr. Muslimin, Sp.KK
NIP. 196703222006041001

Pembimbing II



dr. V. Rizke C., M.Si. Med, Sp. MK
NIP. 198409032009122003

Ketua Penguji



dr. Asih Budjastuti, Sp.KK(K)
NIP. 196004071987032001

Penguji



**Dr. dr. Indranila Kustarini
Samsuria, Sp.PK(K)**
NIP. 195705121987032001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran



Dr. dr. Neni Susilaningih, M.Si.
NIP. 196301281989022001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Wayan Dimas Yogiswara

NIM : 22010114140179

Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang

Judul KTI : Uji Beda Sensitivitas Jamur *Malassezia* sp. terhadap Ketokonazol
dan Mikonazol secara *In Vitro*

Dengan ini menyatakan bahwa,

- a. Karya tulis ilmiah ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- b. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
- c. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 10 Oktober 2017

Yang membuat pernyataan



Wayan Dimas Yogiswara

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan YME, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “Uji Beda Sensitivitas Jamur *Malassezia* sp. terhadap Ketokonazol dan Mikonazol secara *In Vitro*”. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini bertujuan untuk memenuhi sebagian syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran bagi mahasiswa program S1 pada program studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah memberikan bantuan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, yaitu:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar.
3. Ketua Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan keahlian.
4. dr. Muslimin Sp.KK dan dr. V. Rizke C., M.Si. Med, Sp. MK selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing penulis selama penyusunan proposal, penelitian sampai penyusunan hasil Karya Tulis Ilmiah ini.
5. dr. Asih Budiastuti, Sp.KK(K) dan dr. Indranila, Sp.PK(K) selaku dosen ketua penguji yang telah memberikan saran dan arahan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Kepala bagian dan seluruh jajaran staf bagian Ilmu Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memfasilitasi penulis selama penyusunan proposal, penelitian, dan penyusunan hasil Karya Tulis Ilmiah.
7. Para responden yang telah bersedia memberikan waktunya dan bersedia membantu penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

8. Teristimewa kepada orang tua penulis yang tercinta, I Made Subagiatha dan Vera Rianty beserta adik penulis Dayuningsari yang senantiasa mendoakan dan memberikan semangat, bagi penulis.
9. Teman seperjuangan Annisa Septiningrum yang telah bersama-sama memberikan sumbangsih pikiran dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
10. Teman saya terkasih Ramadhania Diba yang selalu memberikan semangat dan motivasi bagi penulis.
11. Serta pihak lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dan pendidikan S1 penulis dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan pada laporan ini. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik yang dapat menambah kesempurnaan laporan ini.

Akhir kata semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi pembaca pada umumnya dan almamater pada khususnya.

Semarang, 10 Oktober 2017

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Permasalahan Penelitian.....	4
1.2.1 Permasalahan Umum.....	4
1.2.2 Permasalahan Khusus.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan.....	5
1.4.2 Manfaat untuk Pelayanan Kesehatan	5
1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat.....	5

1.4.4 Manfaat untuk Penelitian	5
1.5 Orisinalitas Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Pitiriasis Versikolor.....	9
2.1.1 Definisi	9
2.1.2 Epidemiologi	9
2.1.3 Etiologi.....	11
2.1.4 Mikrobiologi <i>Malassezia</i> sp.	12
2.1.5 Patogenesis	14
2.1.6 Gambaran Klinis	15
2.1.7 Diagnosis	16
2.2 Terapi Pitiriasis Versikolor	17
2.2.1 Sediaan Terapi Pitiriasis Versikolor.....	19
2.2.1.1 Terapi Topikal.....	19
2.2.1.2 Terapi Sistemik	21
2.2.2 Ketokonazol	22
2.2.2.1 Mekanisme Kerja.....	22
2.2.2.2 Aktifitas Spektrum	22
2.2.2.3 Farmakokinetik	23
2.2.2.4 Dosis	24
2.2.2.5 Efek Samping.....	24
2.2.2.6 Interaksi Obat.....	25
2.2.3 Mikonazol.....	26
2.2.3.1 Mekanisme Kerja.....	26

2.2.3.2	Aktivitas Spektrum	26
2.2.3.3	Farmakokinetik	26
2.2.3.4	Dosis	27
2.2.3.5	Efek Samping.....	27
2.2.3.6	Interaksi Obat.....	27
2.3	Resistensi jamur terhadap obat antifungal.....	28
2.3.1	Definisi	28
2.3.2	Klasifikasi resisten jamur terhadap obat antifungal	28
2.3.3	Mekanisme Resistensi Obat Antifungal	29
2.3.4	Mekanisme Resistensi Jamur terhadap Obat Antifungal Golongan Azol.....	30
2.4	Uji Sensitivitas Obat.....	31
2.4.1	Metode Uji Sensitivitas Obat	32
2.4.2	Prosedur Pemeriksaan	33
2.5	Kerangka Teori.....	35
2.6	Kerangka Konsep	36
2.7	Hipotesis.....	36
BAB III METODE PENELITIAN		37
3.1	Ruang Lingkup Penelitian.....	37
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	37
3.3	Jenis dan Rancangan Penelitian	37
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian	37
3.4.1	Populasi Target.....	37
3.4.2	Populasi Terjangkau	38

3.4.3 Sampel Penelitian	38
3.4.3.1 Kriteria Inklusi	38
3.4.3.2 Kriteria Eksklusi	38
3.4.4 Cara Sampling	38
3.5 Besar Sampel	39
3.6 Variabel Penelitian	40
3.6.1 Variabel Terikat	40
3.6.2 Variabel Bebas	40
3.7 Definisi Operasional	40
3.8 Alat, Bahan, dan Cara Pengumpulan Data	41
3.8.1 Alat	41
3.8.2 Bahan	42
3.8.3 Jenis Data	42
3.8.4 Cara Kerja	42
3.8.4.1 Pengambilan Sampel	42
3.8.4.2 Pemeriksaan Kultur Sel Jamur	43
3.8.4.3 Uji Kepekaan dengan Metode Difusi Cakram	43
3.9 Alur Penelitian	46
3.10 Analisis Data	47
3.11 Etika Penelitian	48
BAB IV HASIL PENELITIAN	49
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian	49
4.2 Pengukuran Sensitivitas	52
4.2.1 Ukuran Diameter Zona Hambat Ketokonazol dan Mikonazol	53

4.2.2 Interpretasi Zona Hambat Menurut CLSI	53
4.2.3 Perbedaan Sensitivitas Ketokonazol dan Mikonazol	54
BAB V PEMBAHASAN	55
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	60
6.1 Simpulan.....	60
6.2 Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN.....	69

DAFTAR TABEL

Tabel.1 Daftar penelitian sebelumnya.....	6
Tabel.2 Distribusi kasus pitiriasis versikolor berdasarkan pekerjaan	10
Tabel.3 Distribusi lokasi dari pitiriasis versikolor pada tubuh	10
Tabel.4 Kelompok genus <i>Malassezia</i>	11
Tabel.5 Dosis topikal dan sistemik untuk pitiriasis versikolor	18
Tabel.6 Faktor yang berperan terhadap resistensi antijamur	29
Tabel.7 Cara kerja, target sel dan mekanisme resistensi agen antifungal	31
Tabel.8 Kelompok usia subjek penelitian	51
Tabel.9 Jenis kelamin subjek penelitian.....	51
Tabel.10 Riwayat pengobatan subjek penelitian.....	51
Tabel.11 Lokasi lesi kulit subjek penelitian.....	52
Tabel.12 Lama menderita panu subjek penelitian.....	52
Tabel.13 Pekerjaan subjek penelitian.....	52
Tabel.14 Interpretasi untuk <i>yeast</i> menurut CLSI	53
Tabel.15 Interpretasi zona hambat menurut CLSI	54
Tabel.16 Hasil perbedaan sensitivitas ketokonazol dan mikonazol.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar.1 Karakteristik morfologi, fisiologi, dan biokimia <i>Malassezia</i> sp.	13
Gambar.2 Makula berwarna kecoklatan di daerah leher dan badan	15
Gambar.3 Makula hipopigmentasi di daerah lengan atas	16
Gambar.4 Makula hipopigmentasi di daerah punggung	16
Gambar.5 <i>Quality of evidence and strength of recommendation</i>	19
Gambar.6 Penetrasi melalui kompartemen kulit.....	20
Gambar.7 Interpretasi untuk <i>yeast</i> menurut CLSI 2011	34
Gambar.8 Kerangka teori	35
Gambar.9 Kerangka konsep	36
Gambar.10 Rancangan penelitian	37
Gambar.11 Alur penelitian.....	46
Gambar.12 Diagram hasil penelitian.....	50
Gambar.13 Diagram hasil uji sensitivitas	53

DAFTAR SINGKATAN

CLSI	: <i>The Clinical Laboratory and Standards Institute</i>
DA	: <i>Dixon Agar</i>
mDA	: <i>modified Dixon Agar</i>
LNA	: <i>Leeming and Notman Agar</i>
SDA	: <i>Sabouraud Dextrose Agar</i>
ICZ	: <i>Indolo[3,2-b]carbazole</i>
L-DOPA	: <i>L-3,4-dihydroxyphenylalanine</i>
MIC	: <i>Minimal Inhibitory Concentration</i>
KHM	: <i>Kadar Hambat Minimum</i>
CrEL	: <i>Cremophor EL</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
KOH	: <i>Kalium Hidroksida</i>
DDS	: <i>Danish Society of Dermatology</i>
RCT	: <i>Randomised Controlled Trial</i>
H ₂	: <i>Hidrogen</i>
CYP3A4	: <i>Sitokrom P450 3A4</i>
ERG11	: <i>14α-lanosterol demethylase</i>
ERG5	: <i>Sterol C-22 desaturase</i>
ERG1	: <i>Squalene epoxidase</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran.1 <i>Ethical clearance</i>	68
Lampiran.2 Ijin penelitian	69
Lampiran.3 <i>Informed consent</i>	71
Lampiran.4 Kuesioner penelitian	73
Lampiran.5 Data subjek penelitian	74
Lampiran.6 Hasil analisis SPSS	75
Lampiran.7 Dokumentasi penelitian	81
Lampiran.8 Biodata mahasiswa	83

ABSTRAK

Latar Belakang: Pitiriasis versikolor merupakan infeksi jamur superfisial pada kulit yang disebabkan oleh jamur *Malassezia* sp. Saat ini penggunaan antifungal topikal masih menjadi terapi lini pertama. Menurut *Danish Society of Dermatology* antifungal golongan azol yaitu ketokonazol dan mikonazol menjadi rekomendasi untuk pengobatan topikal pitiriasis versikolor. Uji sensitivitas secara berkala diperlukan untuk mengetahui sensitivitas obat antijamur.

Tujuan: Menganalisis perbedaan sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap ketokonazol dan mikonazol secara *in vitro*.

Metode: Penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional design* dilaksanakan di Rumah Sakit Nasional Diponegoro. Didapatkan 20 subjek, namun hanya 16 subjek yang memenuhi kriteria inklusi: pasien pitiriasis versikolor berusia 16-64 tahun, tidak sedang mengonsumsi obat antijamur, dan diagnosis pitiriasis versikolor positif. Sampel dilakukan *scrapping* lesi dan ditemukan *spaghetti and meatball* pada mikroskop kemudian dikultur. Hanya 10 sampel positif kultur, sehingga 6 dari 10 sampel yang tumbuh dipilih secara acak kemudian dilakukan subkultur. Sampel yang tumbuh kemudian dilakukan uji sensitivitas terhadap ketokonazol dan mikonazol. Perbedaan sensitivitas dianalisis menggunakan uji chi square (uji χ^2).

Hasil: Berdasarkan statistik perbedaan sensitivitas ketokonazol dan mikonazol menunjukkan hasil yang signifikan ($P=0,001$), dimana 16 sampel sensitif ketokonazol, sedangkan mikonazol didapatkan resisten 10 sampel dan 6 sampel intermediet.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan bermakna pada sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap ketokonazol dan mikonazol secara *in vitro*.

Kata Kunci: Pitiriasis versikolor, sensitivitas, *disc diffusion*, Ketokonazol, Mikonazol, *Malassezia* sp.

ABSTRACT

Background: *Pityriasis versicolor* is a skin superficial fungal infection caused by *Malassezia sp.* Recently, topical antifungal use still being the first line treatment. Danish Society of Dermatology claimed azole group which is Ketoconazole and Miconazole as the recommendation drug. Therefore, a periodic sensitivity test should be done to analyze antifungal drug sensitivity.

Aim: To analyze the sensitivity difference *Malassezia sp.* toward ketoconazole and miconazole through in vitro.

Methods: Analytical observational study with cross sectional design held in National Hospital of Diponegoro University. There were 20 subjects, but only 16 subjects fulfill the inclusion criterias: patient positively diagnosed with *pityriasis versicolor*, aged 16-64 years old and not using any antifungal medication. Samples were scrapped for lesion and found spaghetti and meatball appearance in microscope then cultured in SDA. Merely 10 samples positive in culture, hence 6 from that 10 samples were randomly picked for subcultured. The samples were tested for ketoconazole and miconazole sensitivity. Sensitivity difference was analyzed using chi square test (χ^2).

Results: According to statistic, sensitivity between ketoconazol and miconazole showed a significant difference ($P=0,001$), in which 16 samples were sensitive to ketoconazole, while miconazole had 10 samples resistant and 6 samples intermediet.

Conclusion: There was a significan difference in *Malassezia sp.* sensitivity toward Ketoconazole and Miconazole

Keywords: *Pityriasis versicolor*, Sensitivity, Disc diffusion, Ketoconazole, Miconazole, *Malassezia sp.*