

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pitiriasis versikolor merupakan salah satu infeksi jamur superfisial terbanyak pada kulit disebabkan oleh jamur *Malassezia* sp. yang merupakan flora normal dari kulit manusia.¹ Jamur *Malassezia* sp. yang merupakan jamur dimorfik lipofilik dapat diisolasi dari kerokan kulit yang berasal dari hampir seluruh area tubuh terutama di area yang kaya kelenjar sebacea seperti dada, punggung dan area kepala.^{2,3}

Pitiriasis versikolor ditandai dengan perubahan pigmen kulit berbentuk makula yang disebabkan oleh kolonisasi jamur pada stratum korneum, ditandai juga dengan skuama halus dan biasanya disertai rasa gatal.^{2,3} Pasien yang secara klinis dicurigai pitiriasis versikolor dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan mikroskopis menggunakan KOH (Kalium Hidroksida) dengan kerokan kulit pada lesi. Secara mikroskopik hasil positif jika terlihat pseudohifa dan sel *yeast* atau biasa disebut *spaghetti and meatballs*.¹

Pitiriasis versikolor lebih sering ditemukan pada daerah tropis yaitu di daerah panas dan lembab atau pada orang yang banyak beraktifitas dan mengeluarkan keringat.¹ Sekitar 40% penyakit kulit di masyarakat daerah tropis adalah pitiriasis versikolor, sedangkan di daerah sub tropis adalah 15% dan di daerah dingin kurang dari 1%.³ Angka insidensi pitiriasis versikolor di berbagai rumah sakit pendidikan di Indonesia bervariasi, antara 8,8 – 38,2 %.⁴ RS Dr Kariadi Semarang ditemukan 30,5% dari seluruh penderita baru penyakit jamur.⁵

Sampai saat ini penggunaan antifungal topikal masih menjadi terapi lini pertama untuk pitiriasis versikolor sedangkan terapi sistemik merupakan terapi lini dua dan digunakan untuk kasus pitiriasis versikolor yang berat, infeksi rekuren dan jika pengobatan topikal tidak berhasil.⁶ Pada kasus sembuh biasanya sering terjadi rekuren, pada tahun pertama kemungkinan kambuh mencapai 60 %, dan meningkat menjadi 80 % pada tahun kedua.⁷ Penggunaan profilaksis antifungal dapat mencegah terjadinya penyakit kambuh tetapi masih diperlukan penelitian lebih lanjut tentang efektivitas pengobatan profilaksis.⁶

Petunjuk pengobatan pitiriasis versikolor menurut *Danish Society of Dermatology* (DDS) antifungal golongan azol antara lain ketokonazol dan mikonazol menjadi rekomendasi untuk pengobatan topikal sedangkan flukonazol dan itrakonazol digunakan sebagai terapi sistemik.⁸ Ketokonazol oral yang sebelumnya merupakan gold standard untuk pengobatan sistemik dari infeksi jamur sudah tidak disarankan lagi penggunaannya karena memiliki efek hepatotoksik.⁶ Mikonazol memiliki absorpsi sistemik yang buruk oleh karena itu efeknya tidak terlalu signifikan.^{9, 10}

Angka penyembuhan antijamur topikal golongan imidazol pada pitiriasis versikolor bervariasi yaitu 76% sampai 100%. Ketokonazol yang diberikan secara oral memiliki angka penyembuhan yang cukup tinggi yaitu 97%, sedangkan mikonazol topikal 82%.^{11, 12}

Kasus resistensi terhadap antifungal mulai meningkat termasuk pitiriasis versikolor yang disebabkan oleh banyak faktor yaitu faktor *host*, obat, maupun dari jamur itu sendiri.^{7, 13, 14} *The Clinical Laboratory and Standards Institute* (CLSI) telah mengeluarkan 4 metode standar untuk tes sensitivitas antifungal

yaitu *macrobroth and microtiter yeast testing*, *microtiter mould testing*, *yeast disk diffusion testing* dan *mould disk diffusion testing*.¹⁵ Penelitian ini menggunakan metode disk difusi. Disk difusi adalah metode yang sederhana, terpercaya, terjangkau, dan mudah dilakukan.¹⁶ Menurut penelitian yang telah dilakukan A. Esteban metode disk difusi dan dilusi keduanya dapat mengukur tingkat sensitivitas antifungal dengan perbedaan yang tidak terlalu signifikan.¹⁷

Penelitian mengenai sensitivitas jamur *Malassezia sp.* terhadap berbagai antifungal masih jarang dilakukan di Indonesia, selain itu angka kekambuhan pitiriasis versikolor yang cukup tinggi menjadi suatu masalah di dunia kesehatan. Hal ini menyebabkan banyak obat antijamur digunakan secara luas di masyarakat tanpa menggunakan petunjuk dari dokter yang akhirnya dapat meningkatkan angka resistensi terhadap obat antijamur. Pada jurnal *Pityriasis versicolor: a case of resistance to treatment* oleh Josiane Helou dkk salah satu kasus resistensi terjadi pada pria berusia 52 tahun yang resisten terhadap flukonazol, ketokonazol, itrakonazol dan fentikonazol krim dikarenakan kasusnya yang rekuren dan penggunaan obat terus-menerus tanpa petunjuk dokter.⁷ Untuk itu peneliti tertarik untuk menilai beda sensitivitas jamur *Malassezia sp.* terhadap ketokonazol dan mikonazol secara *in vitro*. Ketokonazol dan mikonazol dipilih karena merupakan terapi pilihan untuk pitiriasis versikolor. Ketokonazol masih sering digunakan di Indonesia karena mudah ditemukan dan harganya terjangkau oleh karena itu diperlukan uji sensitivitas berkala agar seorang dokter dapat memberikan terapi yang tepat, sedangkan mikonazol dipilih dalam upaya memberi informasi tentang efektivitas lokal golongan azol, diharapkan juga menjadi bahan pertimbangan dokter dalam pemilihan terapi obat lain kepada pasien pitiriasis versikolor.

1.2 Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang diatas disusun permasalahan penelitian sebagai berikut:

1.2.1 Permasalahan Umum

Apakah terdapat perbedaan sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap ketokonazol dan mikonazol secara *in vitro*?

1.2.2 Permasalahan Khusus

- a. Apakah jamur *Malassezia* sp. sensitif terhadap ketokonazol secara *in vitro*?
- b. Apakah jamur *Malassezia* sp. sensitif terhadap mikonazol secara *in vitro*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

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

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menganalisis sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap ketokonazol secara *in vitro*.
- b. Menganalisis sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap mikonazol secara *in vitro*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

Diharapkan hasil penelitian mampu menambah pengetahuan terkait efektivitas ketokonazol dan mikonazol dalam mengatasi infeksi yang disebabkan oleh jamur *Malassezia* sp.

1.4.2 Manfaat untuk Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan yang tepat bagi para klinisi dalam memberikan antifungal yang tepat untuk pengobatan pitiriasis versikolor.

1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi tambahan terkait antifungal yang dapat digunakan untuk pengobatan pitiriasis versikolor.

1.4.4 Manfaat untuk Penelitian

Penelitian diharapkan dapat menjadi pertimbangan dan masukan untuk penelitian selanjutnya terkait sensitivitas antifungal.

1.5 Orisinilitas Penelitian

Berikut beberapa penelitian terkait uji beda sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap ketokonazol dan mikonazol secara *in vitro*.

Tabel 1. Daftar penelitian sebelumnya.

No.	Judul	Metode	Hasil
1.	Hidayati N. Uji Resistensi <i>Malassezia</i> sp Terhadap Azol secara <i>in vitro</i> pada Kasus Pitiriasis Versikolor. Bag/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin 2012. ¹⁸	Penelitian melibatkan 50 penderita pitiriasis versikolor. Pemeriksaan mikrobiologik dengan KOH, selanjutnya dikultur pada <i>Sabouraud dextrose agar</i> (SDA) <i>olive oil</i> , pembacaan pada hari ke 7 kemudian dilakukan identifikasi spesies dengan reaksi biokimia. Tes resistensi menggunakan <i>Muller Hinton</i> yang diberi cakram difusi <i>Neosensitabs</i> [®] .	Penyebab pitiriasis versikolor terbanyak <i>Malassezia yamatoensis</i> (72%), <i>M. furfur</i> (26%) dan <i>M. globosa</i> (2%). Uji resistensi <i>M. yamatoensis</i> didapatkan ketokonazol, itrakonazol dan flukonazol masih sensitif, sedangkan itrakonazol derajat <i>intermediate</i> . Seluruh <i>M. furfur</i> masih sensitif terhadap flukonazol, namun telah ada yang resisten ketokonazol sedangkan itrakonazol dan ketokonazol banyak yang derajat <i>intermediate</i> . <i>M. globosa</i> masih sensitif pada ketiga obat antijamur.
2.	Iatta R, Figueredo LA, Montagna MT, Otranto D, Cafarchia C. <i>In vitro</i> antifungal susceptibility of <i>Malassezia furfur</i> from bloodstream infections. <i>Journal of medical microbiology</i> 2014;63:1467-73. ¹⁹	Total 36 <i>M. furfur</i> diambil dari pembuluh darah pasien bayi dan anak yang telah teridentifikasi (makroskopik dan mikroskopik) diuji sensitibilitasnya dengan amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, posakonazol dan vorikonazol secara <i>in vitro</i> dengan metode <i>broth micro dilution</i> dengan media berbeda yaitu <i>modified Sabouraud dextrose broth</i> , RPMI dan Christensen's urea broth.	Pertumbuhan yang baik dari <i>M. furfur</i> di jumpai pada RPMI, Christensen's urea broth dan <i>Sabouraud dextrose broth</i> pada 36°C selama 48 sampai 72 jam. Tidak ada perubahan statistik signifikan dari MIC (<i>Minimal Inhibitory Concentration</i>) setelah 48 sampai 72 jam inkubasi.

No.	Judul	Metode	Hasil
3.	Rojas FD, Córdoba SB, Sosa MDIÁ, dkk. Antifungal susceptibility testing of <i>Malassezia</i> yeast: comparison of two different methodologies. <i>Mycoses</i> 2016;1–8. ²⁰	Diambil 50 sampel <i>Malassezia</i> . Kemudian dilakukan metode microdilution dan tes difusi agar menggunakan tablet dan disk antifungal (flukonazol, ketokonazol, amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, vorikonazol, dan terbinafin. Untuk mendukung pertumbuhan jamur, media kultur disuplementasi.	Metode dilusi menunjukkan flukonazol, amfoterisin B, mikonazol dan terbinafin dengan nilai MIC lebih tinggi, sedangkan metode difusi agar menunjukkan flukonazole dan mikonazole dengan diameter zona hambat tertinggi.
4.	Rojas FD, Sosa MA, Fernandez MS, Cattana ME, Cordoba SB, Giusiano GE. Antifungal susceptibility of <i>Malassezia furfur</i> , <i>Malassezia sympodialis</i> , and <i>Malassezia globosa</i> to azole drugs and amphotericin B evaluated using a broth microdilution method. <i>ISHAM</i> . 2014;52:641-6. ⁷²	Penelitian tentang aktivitas <i>in vitro</i> flukonazol, ketokonazol, mikonazol, vorikonazol, itrakonazol dan amfoterisin B terhadap <i>M. globosa</i> , <i>M. sympodialis</i> , <i>M. furfur</i> . Sensitivitas ditentukan menggunakan metode <i>broth microdilution</i> dengan berdasarkan CLSI.	<i>M. sympodialis</i> adalah spesies paling sensitif dan <i>M. furfur</i> menunjukkan hasil kurang baik. Ketokonazol, itrakonazol dan vorikonazol didapatkan hasil paling baik dengan variabilitas hasil yang minimum sedangkan flukonazol, mikonazol dan amfoterisin B menunjukkan hasil MIC yang tinggi dan jarak yang lebar.
5.	Leong C, Buttafuoco A, Glatz M, Bosshard PP. Antifungal susceptibility testing of <i>Malassezia</i> spp. with an optimized colorimetric broth microdilution method. <i>JCM</i> . 2017;55:1883-93. ⁷³	Total 52 sampel dari 13 jenis spesies <i>Malassezia</i> diuji sensitivitas dengan 11 obat yang umum digunakan menggunakan metode <i>broth microdilution</i> . Nilai MIC ditentukan dengan pembacaan visual.	Nilai MIC paling rendah ditemukan pada itrakonazol, posakonazol dan vorikonazol. Semua spesies <i>Malassezia</i> didapatkan resisten terhadap echinocandin dan griseofulvin, beberapa <i>Malassezia</i> sp. juga menunjukkan nilai MIC yang tinggi pada ketokonazol.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Pada penelitian pertama menggunakan golongan azol yaitu ketokonazol, flukonazol, dan itrakonazol sedangkan penelitian ini menggunakan ketokonazol dan mikonazol.

Perbedaan pada penelitian kedua terletak pada jenis antifungal. Penelitian kedua menggunakan amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, posakonazol dan vorikonazol, sedangkan penelitian ini menggunakan ketokonazol dan mikonazol. Untuk metode pelaksanaan, penelitian kedua menggunakan metode *broth micro dilution* sedangkan penelitian ini menggunakan *disk diffusion*.

Perbedaan pada penelitian ketiga terletak pada jenis antifungal. Penelitian ketiga menggunakan flukonazol, ketokonazol, amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, vorikonazol, dan terbinafin serta membandingkan dua metode pemeriksaan yaitu mikrodilusi dan *disk diffusion*, sedangkan penelitian ini menggunakan ketokonazol dan mikonazol, metode yang digunakan hanya *disk diffusion*.

Pada penelitian keempat dan kelima perbedaan terletak pada metode uji sensitivitas jamur *Malassezia* sp. kedua penelitian tersebut menggunakan metode *broth microdilution* sedangkan pada penelitian ini menggunakan metode disk difusi.