

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pitiriasis Versikolor**

##### **2.1.1 Definisi**

Infeksi jamur (mikosis) digolongkan dalam tiga kelompok, yaitu mikosis superfisialis, mikosis intermediate, dan mikosis profunda. Pitiriasis versikolor merupakan salah satu infeksi jamur nondermatofitosis mikosis superfisialis.<sup>21</sup> Pitiriasis versikolor atau lebih dikenal dengan panu adalah infeksi jamur superfisial yang ditandai perubahan pigmen kulit akibat kolonisasi stratum korneum oleh jamur lipofilik dimorfik dari flora normal kulit, *Malassezia* sp. *Malassezia* menghasilkan berbagai senyawa yang mengganggu melanisasi menyebabkan perubahan pigmentasi kulit. Lesi khas pitiriasis versikolor berupa makula, plak, atau papul folikular dalam berbagai warna, hipopigmentasi, hiperpigmentasi, sampai eritematosa, berskuama halus di atasnya, dikelilingi kulit normal.<sup>22</sup> Dada dan punggung merupakan bagian tubuh yang paling sering terkena.<sup>23</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Pitiriasis versikolor merupakan salah satu kelainan pigmen kulit yang paling umum di dunia, terutama di daerah tropis yang beriklim panas dan lembab, termasuk Indonesia.<sup>24</sup> Prevalensinya mencapai 50%.<sup>22</sup> Pada daerah subtropis paling banyak ditemukan pada saat musim panas.<sup>25</sup> Infeksi dapat terjadi pada semua umur, dengan infeksi yang paling sering terjadi pada remaja dan dewasa muda diperkirakan karena adanya perubahan hormon dan peningkatan sekresi dari

sebum.<sup>12</sup> Angka kejadian pada laki-laki dan perempuan bervariasi pada berbagai penelitian tetapi secara keseluruhan angka kejadiannya sama, hal ini dapat dipengaruhi oleh faktor pekerjaan dan aktivitas yang tinggi.<sup>12, 22</sup>

Distribusi kasus pitiriasis versikolor berdasarkan pekerjaan didapatkan paling banyak pasien adalah pegawai negeri sipil sebanyak 24%. Hubungan antara pekerjaan dan timbulnya pitiriasis versikolor dapat dipengaruhi oleh lingkungan kerja yang panas dan lembab serta pakaian pelindung yang menyebabkan banyak keringat.<sup>26</sup>

**Tabel 2.** Distribusi kasus pitiriasis versikolor berdasarkan pekerjaan.<sup>26</sup>

Pekerjaan	Jumlah kasus	(%)
Wiraswasta	8	16
Pegawai Negeri sipil	12	24
Pensiunan	4	8
Ibu Rumah Tangga	6	12
Mahasiswa	3	6
Siswa	11	22
Petani	3	6
Tidak diketahui	3	6
Total	50	100

Distribusi lokasi terjadinya biasanya sebanding dengan jumlah sekresi sebasa pada tubuh, dengan lokasi yang paling sering terjadi yaitu pada daerah dada, punggung dan wajah.<sup>27</sup>

**Tabel 3.** Distribusi lokasi dari pitiriasis versikolor pada tubuh.<sup>27</sup>

	Leher dan lengan	Kepala dan wajah	Lengan bawah dan lengan	Badan	Dada	Leher	Leher dan dada	Total
Laki-laki	10 (6.5%)	3 (2.0%)	7 (4.6%)	15 (9.8%)	12 (7.8%)	39 (25.5%)	9 (5.9%)	95 (62.1%)
Perempuan	4 (2.6%)	5 (3.3%)	4 (2.6%)	11 (7.2%)	13 (8.5%)	14 (9.2%)	7 (4.6%)	58 (37.9%)
Total	14 (9.2%)	8 (5.2%)	11 (7.2%)	26 (17.0%)	25 (16.3%)	53 (34.6%)	16 (10.5%)	153 (100%)

### 2.1.3 Etiologi

Pitiriasis versikolor disebabkan oleh organisme jamur dimorfik dan lipofilik yang berasal dari genus *Malassezia*, yang dahulu disebut *Pityrosporum*.<sup>22</sup> Saat ini dikenal 14 spesies *Malassezia* yaitu: *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. equina*, *M. nana*, *M. yamatoensi*, *M. caprae*, dan *M. cuniculi*.<sup>24</sup> Hampir semua spesies *Malassezia* tersebut dapat menyebabkan pitiriasis versikolor. Genus *Malassezia* ini memiliki habitat alami pada kulit manusia dan hewan berdarah panas, dapat di isolasi pada bayi dan orang dewasa.<sup>24, 28</sup>

**Tabel 4.** Kelompok genus *Malassezia*.<sup>29</sup>

Penelitian pertama (3 spesies)	Penelitian lanjutan 1996 (7 spesies)	Genus yang ditemukan 2007 (13 spesies)
<i>M. furfur</i> 1889	<i>M. furfur</i> 1889	<i>M. furfur</i> 1889
<i>Pityrosporum ovale</i> 1913	<i>M. pachydermatis</i> 1935	<i>M. pachydermatis</i> 1935
<i>Pityrosporum orbiculare</i> 1951	<i>M. sympodialis</i> 1990	<i>M. sympodialis</i> 1990
		<i>M. globosa</i> 1996
<i>M. pachydermatis</i> 1935	<i>M. globosa</i> 1996	<i>M. obtusa</i> 1996
<i>Pityrosporum pachydermatis</i> , 1925	<i>M. obtusa</i> 1996	<i>M. restricta</i> 1996
<i>Pityrosporum canis</i> 1955	<i>M. restricta</i> 1996	<i>M. slooffiae</i> 1996
	<i>M. slooffiae</i> 1996	
		<i>M. dermatis</i> 2002
		<i>M. japonica</i> 2003
<i>M. sympodialis</i> 1990		<i>M. Nana</i> 2004
		<i>M. yamatoensi</i> 2004
		<i>M. caprae</i> 2007
		<i>M. equine</i> 2007

Beberapa penelitian dalam mengidentifikasi spesies *Malassezia* pada pitiriasis versikolor telah banyak dilakukan. Penelitian di Indonesia yang dilakukan oleh Krisanty di Jakarta, spesies penyebab pitiriasis terbanyak adalah *M. furfur* (42,9%), diikuti *M. sympodialis* (27,5%).<sup>30</sup> Penelitian Prohić A dkk.

menemukan bahwa spesies yang paling banyak diisolasi adalah *M. globosa* (62%).<sup>31</sup> Shokohi T dkk dalam penelitiannya di Iran menemukan bahwa penyebab terbanyak adalah *M. globosa* (47,6%).<sup>32</sup>

Pada penderita dengan manifestasi gambaran klinik, organisme jamur ini ditemukan dalam dua bentuk yaitu bentuk *yeast* (spora) dan bentuk filamentosa (hifa). Infeksi terjadi karena jamur mengalami perubahan bentuk menjadi miselium parasitik yang dapat menimbulkan gejala klinis dan berkoloni di stratum korneum kulit terutama didaerah dengan banyak kelenjar sebacea seperti daerah kepala, badan dan punggung atas. Faktor yang menyebabkan perubahan dari bentuk *yeast* saprofitik menjadi bentuk miselial parasitik diduga karena dipengaruhi oleh faktor predisposisi baik eksogen maupun endogen. Faktor predisposisi endogen antara lain hiperhidrosis, genetik, penggunaan kortikosteroid atau immunosupresan, kontrasepsi oral, malnutrisi, penyakit *Cushing* dan kulit yang berminyak. Faktor predisposisi eksogen yaitu suhu dan kelembapan yang relatif tinggi, maupun penggunaan pakaian ketat.<sup>12, 22-24, 33</sup>

#### **2.1.4 Mikrobiologi *Malassezia* sp.**

*Malassezia* memiliki dua fase pertumbuhan yaitu fase miselium dan *yeast*. Spesies *Malassezia* membutuhkan lipid dalam pertumbuhannya. Media kultur yang digunakan untuk kultur *Malassezia* sp. antara lain ; *Sabouraud agar plus olive oil*, *Dixon agar (DA)*, *Modified Dixon agar (mDA)*, *Leeming and Notman agar (LNA)*.<sup>34</sup> Media yang paling sering digunakan untuk kultur jamur adalah SDA.<sup>35</sup>

Species	Morphology	SDA (32°C)	TDT using Tween					Chremophor EL	Catalase	Tryptophan	β-glucosidase	Growth on Dixon's agar at		
			20	40	60	80	32°C					37°C	40°C	
<i>M. furfur</i> [5]	G E C	-	+ [-]	+ [-]	+ [-]	+ [-]	+ [-]	+	- or ±	+	+	+		
<i>M. obtusa</i> [5]	EC	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	- or ±		
<i>M. globosa</i> [5]	G	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	- or ±		
<i>M. slooffiae</i> [5]	EC	-	+ or ± [-]	+	+	-	-	+	-	-	+	+		
<i>M. sympodialis</i> [5]	E	-	- or ±	+	+	+	- or ±	+	-	+	+	+		
<i>M. restricta</i> [5]	GE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+ or -		
<i>M. dermatis</i> [13]	GE	-	+	+	+	+	± or +	+	?	-	+	+		
<i>M. japonica</i> [14]	G	-	-	±	+	-	?	+	?	?	+	+		
<i>M. nana</i> [16]	E	-	v	+	+	±	-	+	?	-	+	+		
<i>M. yamatoensis</i> [15]	E	-	+	+	+	+	?	+	?	?	+	+		
<i>M. equina</i> [17]	GE	-	±	+	+	+	-	+	?	- [+]	+	±		
<i>M. caprae</i> [17]	GE	-	-	+	+	+ [-]	-	+	?	+ [-]	+	- or ±		
<i>M. cuniculi</i> [18]	G	-	-	-	-	-	-	+	?	+	- or ±	+		
<i>M. pachydermatis</i> [5]	E	+ or ±	+	+	+	+	+	+ or ±	-	+ [-]	+	+		

Globose (G); ellipsoidal (E); cylindrical (C); Sabouraud dextrose agar (SDA); weakly positive (±); rare deviation from usual pattern ({}); unknown (?). Tween diffusion test (TDT); Tryptophan consumption; Chremophor EL; Catalase; Tryptophan; β-glucosidase [34–37].

### Gambar 1. Karakteristik morfologi, fisiologi, dan biokimia *Malassezia* sp.<sup>36</sup>

Identifikasi spesies *Malassezia* dapat dilakukan dengan pengurutan rRNA, atau dengan tes urease, katalase, pertumbuhan pada suhu 32°C, 37°C, dan 40°C, serta kemampuan tumbuh pada *tweens* (suplemen lipid yang terlarut dalam air), 20, 40, 60, 80, CrEL (minyak castor), dan aktivitas β glukosidase.<sup>24, 34</sup>

*Malassezia globosa* dulu disebut serovar B dari *M. furfur*, bentuknya mirip *P. orbiculare*. *Malassezia restricta* dulu disebut serovar C dari *M. furfur*, memiliki gambaran sesuai *P. ovale*, sedangkan *M. sympodialis* dulu disebut serovar A dari *M. furfur*. *M. pachydermatis* sering didapatkan pada hewan.<sup>37</sup> Di Indonesia *M. furfur* adalah spesies yang paling sering ditemui di lesi orang dengan pitiriasis versikolor.<sup>24</sup>

### 2.1.5 Patogenesis

Spesies *Malassezia* dapat ditemukan pada kulit yang sehat sebagai flora normal. Adanya faktor predisposisi menyebabkan *yeast* saprofit berubah menjadi bentuk miselium parasitik yang dapat menimbulkan gejala klinis. Faktor predisposisi antara lain malnutrisi, *immunocompromised*, penggunaan kontrasepsi oral, terapi kortikosteroid, *Cushing syndrome*, kelembapan udara dan oklusi oleh pakaian.<sup>22</sup>

Infeksi mikroorganisme ini terjadi pada lapisan stratum korneum bagian atas. Beberapa mekanisme perubahan warna kulit hipopigmentasi antara lain: (1) pitiriasitrin dan pitirialakton yang mampu menyerap sinar UV (Ultraviolet);<sup>24</sup> (2) asam azaleat, asam dekarboksilat yang menurunkan produksi melanosit dengan menghambat enzim tirosinase;<sup>37</sup> (3) *malassezin* yang menginduksi apoptosis melanosit;<sup>24,37</sup> (4) *malassezindole A* and *keto-malassezin* sebagai inhibitor tirosinase;<sup>24</sup> (5) metabolit lain seperti indirubin, *indolo[3,2-b]carbazole* (ICZ), pitiriarubin, dan *triptanthrin*. Sedangkan Lesi hiperpigmentasi dapat berhubungan dengan variasi respons inflamasi terhadap infeksi. Tampak peningkatan ukuran melanosom (makromelanosom) dan penebalan pada stratum korneum. Walaupun *in vitro* membuktikan bahwa L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) pada *Malassezia* mampu menginduksi sintesis melanin, namun secara *in vivo* belum dapat dibuktikan.<sup>22</sup>

Spesies *Malassezia* memiliki kemampuan dalam mengatur sistem imun, hal ini menjelaskan bagaimana *Malassezia* mampu tumbuh pada individu yang sehat sebagai flora normal kulit, dan juga menjelaskan sedikitnya inflamasi kulit yang tampak pada pitiriasis versikolor.<sup>38</sup>

### 2.1.6 Gambaran Klinis

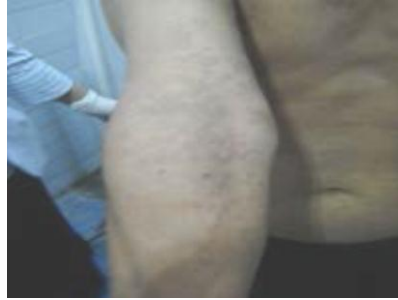
Pitiriasis versikolor merupakan penyakit bersifat asimtomatik tetapi sering terjadi rekuren. Rasa gatal yang timbul bersifat ringan atau terkadang tidak disertai keluhan. Penderita biasanya datang berobat dengan alasan kosmetik.<sup>18</sup>

Tipe lesi berdasarkan warnanya adalah hipopigmentasi, hiperpigmentasi, dan eritematosa berbatas tegas atau difus tertutup skuama halus di sekitarnya.<sup>22</sup>

Bentuk lesi pitirias versikolor berdasarkan ukuran lesi adalah bentuk folikuler, yaitu makula kecil-kecil dengan distribusi perifolikuler sedangkan bentuk makuler adalah lesi pitiriasis versikolor berbentuk makula dengan ukuran bermacam-macam antara lain gutata, numuler dan konfluen.<sup>18</sup> Tempat predileksinya terutama di daerah yang ditutupi pakaian, seperti dada, punggung, perut, lengan atas, paha, dan leher.<sup>22</sup>



**Gambar 2.** Makula berwarna kecoklatan di daerah leher dan badan.<sup>28</sup>



**Gambar 3.** Makula hipopigmentasi di daerah lengan atas.<sup>39</sup>



**Gambar 4.** Makula hipopigmentasi di daerah punggung.<sup>39</sup>

Derajat penyakit berdasarkan daerah yang terkena dibagi menjadi : (1) pasien pitiriasis versikolor dengan satu daerah yang terkena (salah satu dari kepala, leher, badan, perut, punggung, ekstremitas atas atau bawah); (2) pasien pitiriasis versikolor dengan sebagian daerah tubuh yang terkena (dua sampai tiga daerah yang terkena); (3) dan pasien pitiriasis versikolor dengan daerah terlibat yang luas (empat sampai lima daerah yang terkena).<sup>40</sup>

### **2.1.7 Diagnosis**

Pitiriasis versikolor pada sebagian kasus mudah di diagnosis oleh ahli dermatologi dengan anamnesis dan gambaran klinik. Diagnosis klinis dapat ditegakkan berdasarkan gambaran lesi yang sesuai dengan karakteristik pitiriasis



versikolor, pemeriksaan fluoresensi kulit dengan lampu Wood, dan sediaan langsung kerokan kulit.<sup>18, 22</sup>

Pemeriksaan lampu wood dapat dilakukan pada pasien yang diduga terinfeksi jamur kulit superfisialis dan beberapa kelainan kulit lainnya. Penggunaan lampu wood tidak membutuhkan keahlian yang tinggi tetapi membutuhkan ketelitian untuk menghindari kesalahan dalam interpretasi hasil.<sup>41</sup> Pada pitiriasis versikolor penggunaan lampu wood menghasilkan warna *yellowish-white* atau *copper-orange*.<sup>42</sup>

Pada pemeriksaan KOH 10% tampak gambaran spora dan miselium yang sering disebut sebagai *spaghetti and meatball appearance*.<sup>22</sup> Pengambilan skuama dapat dilakukan dengan kerokan kulit menggunakan skalpel atau selotip yang dilekatkan ke lesi.<sup>43</sup>

Jika diagnosis masih meragukan dapat dilakukan kultur jamur menggunakan media yang mengandung lipid.<sup>34</sup> Biopsi kulit jarang dilakukan.<sup>22</sup>

## **2.2 Terapi Pitiriasis Versikolor**

Tujuan utama pengobatan infeksi jamur adalah menghilangkan/membunuh organisme yang patogen dan memulihkan kembali flora normal kulit dengan cara memperbaiki ekologi kulit atau membran mukosa yang merupakan tempat berkembangnya koloni jamur. Pada saat ini penemuan obat-obat anti jamur yang baru telah mengalami perkembangan yang pesat baik yang berbentuk topikal maupun sistemik diharapkan prevalensi penyakit infeksi jamur dapat berkurang.<sup>44</sup>

Pengobatan pitiriasis versicolor tersedia dalam bentuk topikal dan sistemik. Penggunaan obat topikal merupakan terapi line pertama dan biasanya sudah cukup untuk mengobati pasien dengan pitiriasis versikolor namun pada

kasus berat dan jika tidak sembuh dengan pengobatan topikal dapat menggunakan pengobatan sistemik secara tunggal atau dikombinasikan dengan pengobatan topikal.<sup>6, 8</sup>

*Danish Society of Dermatology* membuat sebuah *guideline* untuk pengobatan pitiriasis versikolor berdasarkan *evidence-based* yang ada, ketokonazol dan mikonazol merupakan beberapa pilihan pengobatan topikal untuk pitiriasis versikolor.

**Tabel 5.** Dosis topikal dan sistemik untuk pitiriasis versikolor<sup>8</sup>

<i>Compounds</i>	<i>Formulation</i>	<i>Dose regimen</i>	<i>Level of evidence and strength of recommendation</i>
<i>Topical treatments</i>			
<i>Antifungals agents</i>			
<i>Ketoconazole</i>	<i>2% shampoo</i>	Satu kali sehari selama 5 hari. Profilaksis satu kali sehari selama 3 hari	A I-i
	<i>2% cream</i>	1-2 kali sehari	B I-i
<i>Ciclopirox olamine</i>	<i>1.5% shampoo</i>	Dua kali seminggu selama dua minggu	B I-ii
<i>Miconazole</i>	<i>Cream</i>	Dua kali sehari	B I-ii
<i>Clotrimazole</i>	<i>Cream</i>	Dua kali sehari selama dua minggu	B I-ii
<i>Terbinafine</i>	<i>Cream, gel</i>	Dua kali sehari selama satu minggu	C I-i
<i>Miscellaneous products</i>			
<i>Selenium sulphide</i>	<i>2.5% shampoo</i>	Satu kali sehari selama 3 hari diikuti cara yang sama satu minggu kemudian	B I-ii
<i>Zinc pyrithione</i>	<i>1% shampoo</i>	2-3 kali seminggu	B II-i
<i>Propylene glycol</i>	<i>50% in water</i>	Dua kali selama dua minggu	B II-ii

<i>Systemic treatment</i>		
<i>Fluconazole</i>	300 mg seminggu selama 2-3 minggu	A I-ii
<i>Fluconazole</i>	Dosis tunggal 400mg	B I-ii
<i>Itraconazole</i>	200 mg perhari selama satu minggu atau 100 mg per hari selama dua minggu	B I-i
<i>Itraconazole</i>	Dosis tunggal 400 mg	B I-ii

Level of evidence	Type of evidence
I-i	Evidence from meta analyses of RCT.
I-ii	Evidence from at least one RCT.
II-i	Evidence from at least one controlled study without randomisation.
II-ii	Evidence from at least one type of quasi-experimental study.
III	Evidence from descriptive studies, such as comparative, correlation, or case-control.
IV	Evidence from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities, or both.
Strength of recommendation	
Grade A	DDS strongly supports a recommendation for use.
Grade B	DDS moderately supports a recommendation for use.
Grade C	DDS marginally supports a recommendation for use.
Grade D	DDS supports a recommendation against use.
RCT: randomised controlled trial; DDS: Danish Society of Dermatology.	

**Gambar 5 .** *Quality of evidence and strength of recommendation*<sup>8</sup>

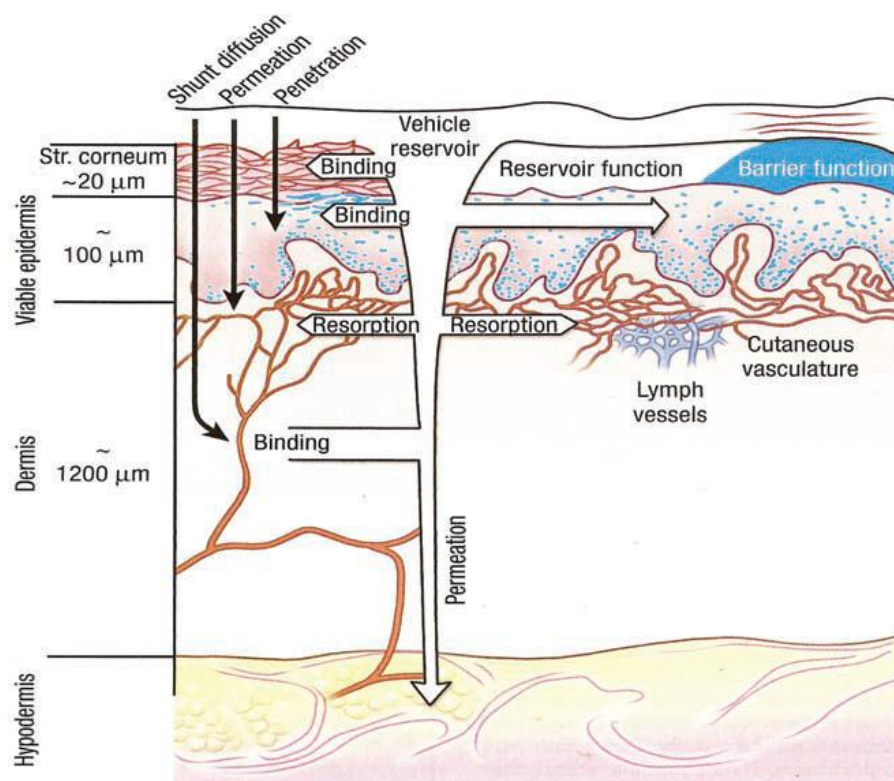
## 2.2.1 Sediaan Pitiriasis Versikolor

### 2.2.1.1 Terapi Topikal

Ada beberapa sediaan obat topikal yang efektif untuk pitiriasis versikolor antara lain bifonazol, klotrimazol, mikonazol, dan ketokonazol yang mempunyai aktifitas fungistatik.<sup>6</sup> Obat topikal terdiri dari vehikulum (bahan pembawa) dan zat aktif. Saat ini, banyaknya sediaan topikal yang tersedia ditujukan untuk mendapat efikasi maksimal zat aktif obat dan menyediakan alternatif pilihan bentuk sediaan yang terbaik. Obat topikal merupakan salah satu bentuk obat yang sering dipakai dalam terapi dermatologi. Secara umum, zat pembawa dibagi atas 3

kelompok, cairan, bedak, dan salep. Ketiga pembagian tersebut merupakan bentuk dasar zat pembawa yang disebut juga sebagai bentuk monofase. Kombinasi bentuk monofase ini berupa krim, pasta, bedak kocok dan pasta pendingin.

Farmakokinetik sediaan topikal secara umum menggambarkan perjalanan bahan aktif dalam konsentrasi tertentu yang diaplikasikan pada kulit dan kemudian diserap ke lapisan kulit, selanjutnya didistribusikan secara sistemik. Mekanisme ini penting dipahami untuk membantu memilih sediaan topikal yang akan digunakan dalam terapi. Penetrasi sediaan topikal melewati beberapa macam jalur seperti pada gambar.<sup>45</sup>



**Gambar 6.** Penetrasi melalui kompartemen kulit<sup>45</sup>

#### **a. Penetrasi Secara Transepidermal**

Penetrasi transepidermal dapat secara interseluler dan intraseluler. Penetrasi interseluler merupakan jalur yang dominan, obat akan menembus

stratum korneum melalui ruang antar sel pada lapisan lipid yang mengelilingi sel korneosit. Difusi dapat berlangsung pada matriks lipid protein dari stratum korneum. Setelah berhasil menembus stratum korneum obat akan menembus lapisan epidermis sehat di bawahnya, hingga akhirnya berdifusi ke pembuluh kapiler. Penetrasi secara intraseluler terjadi melalui difusi obat menembus dinding stratum korneum sel korneosit yang mati dan juga melintasi matriks lipid protein stratum korneum, kemudian melewatinya menuju sel yang berada di lapisan bawah sampai pada kapiler di bawah stratum basal epidermis dan berdifusi ke kapiler.<sup>46, 47</sup>

#### **b. Penetrasi Secara Transfolikular**

Analisis penetrasi secara folikular muncul setelah percobaan *in vivo*. Percobaan tersebut memperlihatkan bahwa molekul kecil seperti kafein dapat berpenetrasi tidak hanya melewati sel-sel korneum, tetapi juga melalui rute folikular. Obat berdifusi melalui celah folikel rambut dan juga kelenjar sebacea untuk kemudian berdifusi ke kapiler.<sup>47, 48</sup>

#### **2.2.1.2 Terapi Sistemik**

Penggunaan antijamur oral atau sistemik efektif untuk berbagai jenis infeksi tetapi pengobatan sistemik lebih memiliki banyak efek samping dibanding dengan pengobatan topikal. Terapi sistemik merupakan terapi lini dua untuk pengobatan pitiriasis versikolor dan biasanya digunakan untuk kasus yang berat dan yang tidak menunjukkan kemajuan dengan terapi topikal.<sup>6</sup> Ketokonazol adalah antijamur golongan azol yang pertama digunakan secara oral. Pengobatan infeksi jamur baik yang superfisial maupun yang sistemik telah mengalami perkembangan yang pesat.<sup>44</sup> Ketokonazol yang merupakan *gold* standar

pengobatan sistemik untuk infeksi jamur, sekarang sudah tidak disarankan lagi karena memiliki efek samping hepatotoksik. Itrakonazol, flukonazol dan pramikonazol merupakan terapi sistemik pilihan dan memiliki efek yang hampir sama dengan ketokonazol.<sup>6</sup>

## **2.2.2 Ketokonazol**

Ketokonazol diperkenalkan untuk pertama kalinya pada tahun 1977 dan merupakan golongan imidazole pertama yang digunakan secara oral. Ketokonazol digunakan untuk pengobatan dermatofitosis, pitiriasis versikolor, kutaneous kandidiasis dan dapat juga untuk pengobatan seborrheic dermatitis.<sup>44</sup> Ketokonazol tersedia dalam bentuk topikal dan sistemik.<sup>6</sup>

### **2.2.2.1 Mekanisme Kerja**

Mekanisme kerja derivat azol berdasarkan pada inhibisi jalur biosintesis ergosterol, yang merupakan komponen utama membran sel jamur. Obat ini bekerja dengan menghambat 14- $\alpha$ -demethylase, sebuah enzim sitokrom P450 mikrosomal pada membran sel jamur. Enzim 14- $\alpha$ -demethylase diperlukan untuk mengubah lanosterol menjadi ergosterol. Akibatnya, terjadi gangguan permeabilitas membran dan aktivitas enzim yang terikat pada membran dan berujung pada terhentinya pertumbuhan sel jamur.<sup>49</sup> Ketokonazol dalam bentuk *cream*, *shampoo*, dan *foam* sudah terbukti efektif dalam mengobati pitiriasis versikolor sedangkan ketokonazol oral sudah tidak disarankan karena memiliki efek hepatotoksik.<sup>6</sup>

### **2.2.2.2 Aktifitas Spektrum**

Ketokonazol mempunyai spektrum yang luas dan efektif terhadap *histoplasmosis*, *blastomycosis*, and *paracoccidioidomycosis* tetapi perannya sudah

mulai digantikan dengan itrakonazol karena lebih sedikit efek samping yg ditimbulkan.<sup>50</sup> Ketokonazol juga efektif terhadap dermatofit tetapi tidak efektif terhadap *Aspergillus* spesies dan *Zygomycetes*.<sup>44</sup>

### **2.2.2.3 Farmakokinetik**

Ketokonazol yang diberikan secara oral, mempunyai bioavailabilitas yang luas antara 37-97% di dalam darah. Puncak waktu paruh yaitu 2 jam dan berlanjut 7-10 jam. Ketokonazol mempunyai daya larut yang optimal pada pH dibawah 3 dan lebih mudah diabsorbsi.<sup>44</sup> Penyerapannya bervariasi antar individu. Obat ini menghasilkan kadar plasma yang cukup untuk menekan aktivitas berbagai jenis jamur. Penyerapan melalui saluran cerna akan berkurang pada pasien dengan pH lambung yang tinggi, pada pemberian bersama antagonis atau bersama antasida. Pengaruh makanan tidak begitu nyata terhadap penyerapan ketokonazol.<sup>51</sup> Pasien yang menderita achlorhydia, harus mengkonsumsi ketokonazol bersama dengan cairan yang asam dan pada pasien yang mendapat obat-obat seperti antasid, antikolinergik, antiparkinson dan antagonis H<sub>2</sub> (Hidrogen) reseptor sebaiknya mengkonsumsi ketokonazol 2 jam sebelumnya oleh karena dapat mengurangi absorpsi ketokonazol.<sup>44</sup>

Setelah pemberian per oral, obat ini ditemukan dalam urin, kelenjar lemak, liur, juga pada kulit yang mengalami infeksi, tendo, cairan sinovial dan cairan vaginal. Kadar ketokonazol dalam cairan otak sangat kecil. Dalam plasma 84% ketokonazol berikatan dengan protein plasma terutama albumin 15% berikatan dengan eritrosit dan 1% dalam bentuk bebas. Sebagian besar dari obat ini mengalami metabolisme lintas pertama. Sebagian besar ketokonazol diekskresikan bersama cairan empedu ke lumen usus dan hanya sebagian kecil

saja yang dikeluarkan bersama urin, semuanya dalam bentuk metabolit yang tidak aktif. Gangguan ginjal dan fungsi hati yang ringan tidak mempengaruhi kadarnya dalam plasma.<sup>51</sup>

#### **2.2.2.4 Dosis**

Ketokonazol tersedia dalam sediaan tablet 200 mg, krim 2% dan shampo 2%. Dosis yang dianjurkan pada dewasa adalah satu kali 200-400 mg sehari. Pada anak-anak diberikan 3,3-6,6 mg/KgBB/hari.

Lama pengobatan bervariasi 5 hari untuk kandidiasis vulvovaginitis, 2 minggu untuk kandidiasis esofagus dan 6-12 bulan untuk mikosis dalam.<sup>51</sup> Tinea korporis dan tinea kruris diberikan selama 2-4 minggu, tinea versikolor selama 5-10 hari, sedangkan untuk tinea kapitis dan onikomikosis biasanya tidak direkomendasikan.<sup>44</sup>

Untuk pengobatan pitiriasis versikolor menggunakan ketokonazol 2% *shampoo* dioleskan sekali sehari selama 5 hari sedangkan ketokonazol krim 2% diberikan satu sampai dua kali dalam sehari.<sup>8</sup> Pengobatan ketombe digunakan ketokonazol 1% sampo sebanyak 2 kali seminggu selama lebih kurang 8 minggu.<sup>44</sup>

Jika diperlukan profilaksis untuk pitiriasis versikolor, ketokonazol shampo 2% dapat digunakan sehari sekali selama tiga hari.<sup>8</sup>

#### **2.2.2.5 Efek Samping**

Efek toksik ketokonazol lebih ringan dari pada amfoterisin B. Mual dan muntah adalah efek samping yang paling sering dijumpa keadaan ini akan lebih ringan bila obat ditelan bersama makanan. Efek samping yang lebih jarang ialah sakit kepala, vertigo, nyeri epigastrik, fotofobia pruritus, parestesia, gusi berdarah,



erupsi kulit dan trombositopenia. Obat ini dapat meningkatkan aktivitas enzim hati untuk sementara waktu dan kadang dapat menimbulkan kerusakan hati. Frekuensi kerusakan hati yang berat ialah sekitar 1:10000-15000. Hepatotoksisitas yang berat lebih sering dijumpai pada wanita berumur lebih dari tahun yang menggunakan obat ini untuk onikomikosis atau penggunaan lama. Nekrosis masif telah menimbulkan kematian pada beberapa pasien. Sebaiknya dilakukan pemantauan fungsi hati mengiringi terapi jangka panjang. Ginekomastia dapat terjadi pada sejumlah pasien pria; dan dapat menyebabkan haid yang tidak teratur pada sekitar 10% wanita. Hal ini disebabkan oleh efek penghambatan ketokonazol terhadap biosintesis steroid melalui inhibisi enzim yang terkait dengan sitokrom P450 obat ini sebaiknya tidak diberikan pada wanita hamil. Pada tikus dosis 80 mg/kgBB per hari menyebabkan cacat pada jari fetus hewan coba tersebut. Pemakaiannya pada wanita menyusui sebaiknya juga dihindari karena obat ini disekresikan dalam ASI.<sup>51</sup>

#### **2.2.2.6 Interaksi Obat**

Pemberian ketokonazol bersama dengan obat yang menginduksi enzim mikrosom hati (rifampisin, isoniazid, fenitoin) dapat menurunkan kadar ketokonazol. Sebaliknya, ketokonazol dapat meningkatkan kadar obat yang dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) antara lain siklosporin, warfarin, midazolam, indinavir.<sup>51</sup>

Ketokonazol juga dapat memperpanjang waktu paruh seperti terfenadin, astemizol dan cisaprid sehingga sebaiknya tidak diberikan bersama, dan juga dapat memberikan efek kardiovaskuler yaitu memperpanjang Q-T interval.<sup>44</sup>

### **2.2.3 Mikonazol**

Mikonazol adalah agen antijamur golongan imidazol, dikembangkan oleh Janssen Pharmaceutica, biasanya dioleskan pada kulit untuk menyembuhkan infeksi jamur. Obat ini bekerja dengan menghambat sintesis ergosterol, suatu komponen penting dari membran sel jamur. Selain tindakannya antijamur, mikonazol juga memiliki sifat antiparasit dan beberapa sifat antibakteri yang terbatas.<sup>52, 53</sup>

#### **2.2.3.1 Mekanisme Kerja**

Pada umumnya golongan azol bekerja menghambat biosintesis ergosterol yang merupakan sterol utama untuk mempertahankan integritas membran sel jamur. Bekerja dengan cara menginhibisi enzim sitokrom P 450, C-14-demethylase $\alpha$  yang bertanggung jawab merubah lanosterol menjadi ergosterol, hal ini mengakibatkan dinding sel jamur menjadi permeabel dan terjadi penghancuran jamur.<sup>54, 55</sup>

#### **2.2.3.2 Aktifitas Spektrum**

Mikonazol digunakan untuk pengobatan dermatofitosis, pitiriasis versikolor dan kandidiasis oral, kutaneus dan genital, serta memiliki aktivitas antibakteri terhadap basil dan kokus gram positif. Aktivitas ini menghambat biosintesa ergosterol di dalam jamur dan mengubah komposisi komponen-komponen lemak di dalam membran, yang menyebabkan nekrosis sel jamur.<sup>56</sup>

#### **2.2.3.3 Farmakokinetik**

Mikonazol yang diberikan per oral memiliki bioavailabilitas rendah (25-30%) karena mikonazol diabsorpsi sedikit dalam rongga usus. Dosis 1000 mg pada orang sehat memproduksi kadar plasma 1,16  $\mu\text{g/ml}$ , 2-4 jam setelah pemberian.

Kadar ini cukup untuk mikosis superfisial dan mikosis sistemik. Sebagian mikonazol yang diabsorpsi hampir seluruhnya dimetabolisme. Kurang dari 1% dosis yang diberikan, tidak mengalami perubahan di dalam urin. Tidak ditemukan metabolit aktif eliminasi terjadi dalam 3 fase dan waktu paruh dicapai 20 jam - 25 jam (untuk fase 3). Daya absorpsi mikonazol melalui pengobatan oral yang kurang baik inilah yang menyebabkan pemberiannya diberikan secara topikal.<sup>56</sup>

#### **2.2.3.4 Dosis**

Mikonazol tersedia dalam bentuk topikal. Untuk pengobatan infeksi jamur pada kulit digunakan mikonazol krim 2% dan bedak tabur, oleskan secukupnya, merata, pada kulit terinfeksi, dosis dan lamanya pengobatan tergantung dari kondisi pasien, biasanya diberikan selama 2-4 minggu dan dioleskan 2 kali sehari. Untuk mencegah kambuhan terapi dilanjutkan 10 hari sesudah gejala hilang.<sup>53, 57</sup>

#### **2.2.3.5 Efek Samping**

Biasanya krim mikonazol nitrat dapat ditoleransi dengan baik. Pada orang yang hipersensitif (sangat jarang terjadi) dapat timbul iritasi dan hipersensitivitas kulit.<sup>54</sup> Tidak boleh digunakan pada pasien yang alergi terhadap mikonazol atau bahan tambahan yang terdapat pada krim.<sup>55</sup>

#### **2.2.2.6 Interaksi obat**

Interaksi obat sangat jarang terjadi pada pemakaian topikal namun adanya penyerapan oleh kulit memungkinkan terjadinya interaksi obat.<sup>58</sup>

Beberapa interaksi obat yang terjadi saat penggunaan mikonazol, yaitu:

- *Anti-arrhythmics* : Meningkatkan konsentrasi *quinidine* di plasma (risiko ventrikular aritmia).

- Antikoagulan : Meningkatkan efek dari warfarin (risiko perdarahan).
- Antidiabetik : Meningkatkan konsentrasi *sulphonylureas* di plasma (risiko hipoglikemi).
- Antiepileptik : meningkatkan efek dari *phenytoin*.
- Antihistamin : menghambat metabolisme dari *terfenadine*.
- Sirolimus : konsentrasi di plasma meningkat.
- Takrolimus : Meningkatkan konsentrasi di plasma.<sup>59</sup>

### **2.3 Resistensi Jamur terhadap Obat Antijamur**

#### **2.3.1 Definisi**

Resistensi didefinisikan sebagai tidak terhambatnya pertumbuhan jamur dengan pemberian agen antifungal dengan dosis normal yang seharusnya dapat diukur dengan kadar hambat minimalnya.<sup>60, 61</sup>

#### **2.3.2 Klasifikasi Resistensi Jamur terhadap Obat Antijamur**

Insidensi dari infeksi jamur selama 3 dekade belakangan ini telah meningkat dan diikuti dengan meningkatnya resistensi jamur secara primer maupun sekunder terhadap antifungal.<sup>50</sup>

Resistensi jamur dapat dinilai secara mikrobiologik dan klinik. Resistensi secara mikrobiologik adalah ketidakpekaan jamur terhadap agen anti jamur yang dinilai dari uji kepekaan secara *in vitro*. Resistensi mikrobiologik dapat terjadi secara intrinsik terhadap obat-obat antijamur (resistensi primer) oleh karena itu penting untuk melakukan identifikasi spesies jamur dari spesimen klinik. Resistensi juga dapat terjadi sebagai respons terhadap pajanan obat antijamur selama pengobatan (resistensi sekunder) biasanya terjadi karena perubahan ekspresi gen.<sup>49, 62</sup>

Resistensi klinik adalah kegagalan dalam pengobatan infeksi jamur dimana antifungal yang diberikan telah diteliti secara *in vitro* mampu melawan jamur tersebut.<sup>50, 62</sup> Kegagalan dalam terapi disebabkan oleh berbagai faktor yaitu faktor *host*, agen antifungal atau faktor dari patogen.<sup>62</sup>

**Tabel 6.** Faktor yang berperan terhadap resistensi antijamur.<sup>49</sup>

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

### 2.3.3 Mekanisme Resistensi Obat Antifungal

Mikroorganisme memiliki mekanisme yang dapat menetralkan efek fungisidal atau fungistatik dari semua golongan anti fungal. 3 mekanisme utamanya yaitu :

- (i) Mengurangi akumulasi jumlah obat ke sel jamur.
- (ii) Mengurangi afinitas obat pada sel targetnya.
- (iii) Modifikasi metabolisme yang dapat menghalangi efek dari obat.<sup>50</sup>

### 2.3.4 Mekanisme Resistensi Jamur terhadap Obat Antifungal Golongan Azol

Kejadian resistensi terhadap sebuah obat golongan azol biasanya 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) Produksi berlebihan 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.<sup>49</sup>

**Tabel 7.** Cara kerja, target sel dan mekanisme resistensi agen antifungal.<sup>50</sup>

Agen antifungal	Cara kerja dan target seluler	Mekanisme resistensi
Azol	Inhibisi fungsi dari <i>cytochrome</i> p450: 14 $\alpha$ -lanosterol demethylase (ERG11) sterol C-22 desaturase (ERG5)	<i>efflux</i> yang dimediasi oleh <i>multidrug transporters</i> mengurangi afinitas Erg11p dengan mutasi upregulasi dari ERG11 Perubahan pada jalur biosintesis dari ergosterol
Alilamin	Inhibisi dari <i>squalene epoxidase</i> (ERG1)	Tidak diketahui

#### 2.4 Uji Sensitivitas Obat

Pada prinsipnya tes kepekaan terhadap antifungal adalah penentuan terhadap jamur penyebab penyakit yang kemungkinan menunjukkan resistensi terhadap suatu antifungal atau kemampuan suatu antifungal untuk menghambat pertumbuhan jamur yang tumbuh *in vitro*, sehingga dapat dipilih sebagai antifungal yang berpotensi untuk pengobatan.<sup>20, 63</sup>

Pengujian dilakukan di bawah kondisi standar, dimana kondisi standar berpedoman kepada CLSI. Standar yang harus dipenuhi yaitu persiapan inokulum, media tes, suhu inkubasi, lamanya inkubasi, dan kriteria untuk *endpoint determination*.<sup>15</sup>

Uji kepekaan antijamur sebaiknya dilakukan saat pasien mengalami gagal terapi dengan bahan antifungal yang diketahui efektif melawan infeksi organisme, untuk mempelajari potensi efektivitas obat alternatif apabila diketahui *yeast* patogen tersebut resisten terhadap terapi pilihan utama, apabila infeksi sudah pernah diterapi dengan 5-fluorositosin, untuk memastikan aktivitas antijamur dengan obat baru yang sebelumnya belum pernah dipublikasikan, pada infeksi *yeast* pada penderita imunokompromais dengan penyakit sistemik (misalnya

neutropenia), digunakan pada pusat pendidikan untuk penelitian korelasi secara *in vitro* atau *in vivo*.<sup>18</sup>

#### **2.4.1 Metode Uji Sensitivitas Obat**

##### **a. Difusi Cakram**

Suatu metoda sederhana dengan menggunakan difusi cakram yang cocok dengan bahan larut dalam air seperti flusitosin, flukonazol, dan varikonazol. Metode difusi cakram memberikan hasil kuantitatif zona hambatan dan hasil kualitatif (sensitif atau resisten). Lebar daerah hambatan ini tergantung pada ciri khas molekuler berbagai macam obat dan kepekaan jamur terhadap obat tersebut. Uji agar difusi cakram ini lebih umum dilakukan, sederhana, terjangkau, dan mudah dilakukan.<sup>16, 64, 65</sup>

##### **b. Dilusi Agar**

Prinsipnya adalah penghambatan pertumbuhan jamur pada permukaan agar terhadap obat yang dicampurkan ke dalam *plate* agar. Berbeda dengan cara cakram, pada cara ini menentukan konsentrasi terkecil hambatan dari suatu obat MIC terhadap jamur secara kuantitatif.<sup>66</sup>

##### **c. Dilusi Brooth**

Dilusi Broth Metode dilusi Broth dapat dilakukan dengan makrodilusi dan mikrodilusi menggunakan medium RPMI 1640 pada 35<sup>0</sup>C dengan masa inkubasi lebih dari 24 jam. Cara ini juga menentukan secara kuantitatif konsentrasi terkecil suatu obat yang dapat menghambat pertumbuhan jamur sehingga membantu memberikan perkiraan jumlah regimen dosis yang diperlukan pasien.<sup>64, 65</sup>



#### **d. Etest**

Tes sederhana yang melibatkan agar plate dan plastik strip yang mengandung anti fungal. Etest suatu uji kepekaan berdasarkan kombinasi antara tes dilusi dan difusi. Etest mengukur secara langsung kepekaan jamur dengan nilai MIC dibaca pada daerah yang ditunjuk. Jika pada tes, jamur ditemukan resisten disarankan melakukan konfirmasi tes yang kedua. Etest dapat digunakan untuk uji kepekaan golongan *yeast* dan *mould*.

#### **2.4.2 Prosedur Pemeriksaan**

Hasil koloni yang dikultur pada media pertumbuhan SDA kemudian dibuat menjadi inokulum. Inokulum ini harus sesuai standar untuk mendapatkan hasil yang baik dan sesuai dengan referensi CLSI.

##### **a. Cara pembuatan inokulum**

Inokulum jamur yang telah dikultur disesuaikan dengan menggunakan ( $5 \times 10^5$  CFU/ mL / 0,5) standar McFarland dan menggunakan media SDA.

Cawan dikeringkan selama 20 menit pada suhu ruang sebelum diinokulasi. Tuang inokulum yang disiapkan ke permukaan agar kemudian bersihkan cairan berlebih, keringkan 10 menit pada suhu ruang dan letakan tablet dipermukaan agar.

##### **b. Masa inkubasi**

Inkubasi pada suhu ruang selama 24-48 jam. Tes sensitivitas harus segera dibaca setelah 18-24 jam, teliti apabila zona inhibisi telah terlihat harus segera diukur. Apabila tidak terlihat pertumbuhan cawan dapat diinkubasi ulang untuk 24 jam selanjutnya.

c. Kriteria penentuan zona penghambatan

Pada golongan Azol, ukuran zona harus diukur sampai pada koloni dengan ukuran normal dengan menggunakan jangka sorong. Seringkali terdapat zona pertumbuhan dari koloni yang diinhibisi secara parsial (berukuran lebih kecil) pada tepi zona yang sebenarnya. Koloni ini tidak dianggap sebagai mutan resisten.<sup>67</sup>

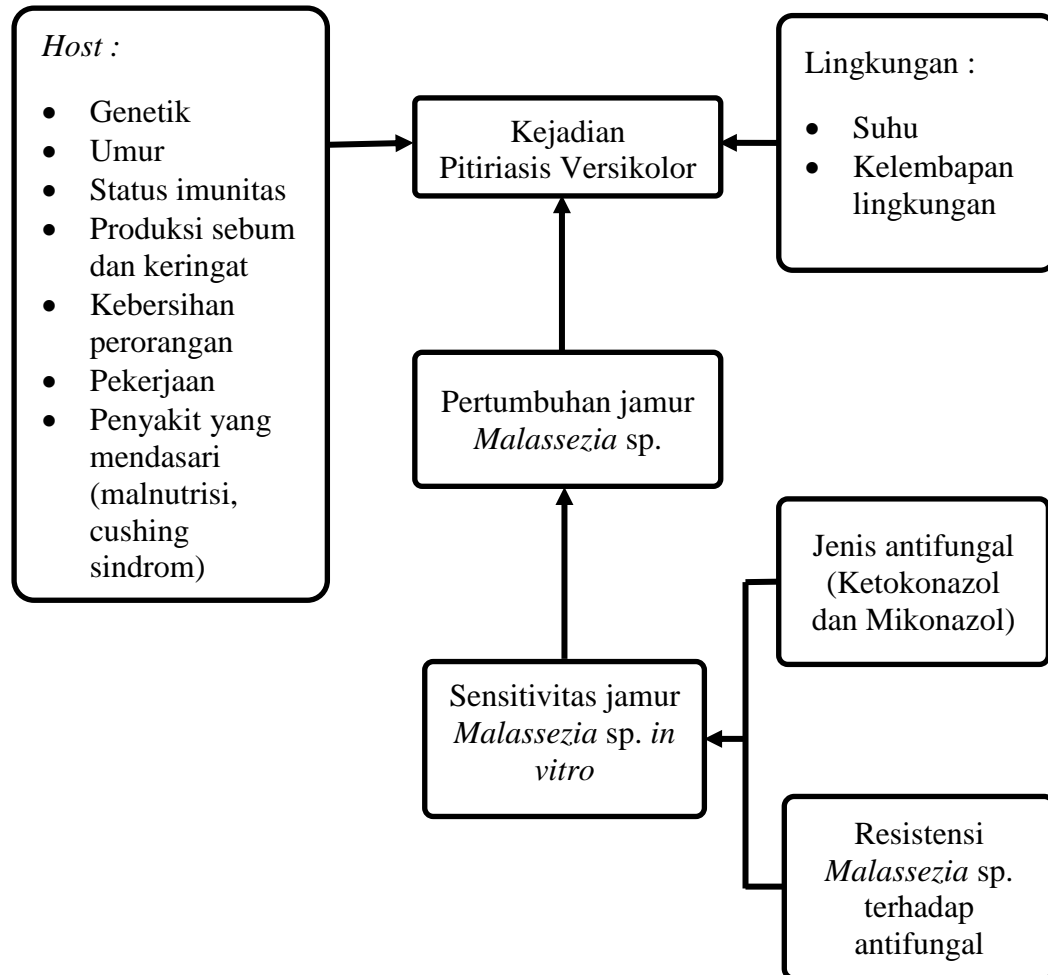
Ref. No.	Neo-Sensitabs	Potency	Code	Zone diameter in mm			Break-points MIC $\mu\text{g/ml}$	
				S	I	R	S	R
82512	Fluconazole	25 $\mu\text{g}$	FLUCZ	$\geq 19$	18 – 15 (DD)	$\leq 14$	$\leq 8$	$\geq 64$
82312	Voriconazole	1 $\mu\text{g}$	VOR.1	$\geq 17$	16 - 14 (DD)	$\leq 13$	$\leq 1$	$\geq 4$
81012	Amphotericin B	10 $\mu\text{g}$	AMPH	$\geq 15$	14 – 10	$< 10$	$\leq 1$	$\geq 2$
81812	Itraconazole	10 $\mu\text{g}$	ITRAC	$\geq 23$	22 – 14 (DD)	$< 13$	$\leq 0.12$	$\geq 1$
81912	Ketoconazole	15 $\mu\text{g}$	KETOC	$\geq 28$	27 – 21	$\leq 20$	$\leq 0.12$	$\geq 0.5$
82412	Caspofungin*	5 $\mu\text{g}$	CASP5	$\geq 16$	15 – 13	$\leq 12$	$\leq 0.25$	$\geq 1$
82612N	Posaconazole	5 $\mu\text{g}$	POSAC	$\geq 17$	16 – 14(DD)	$\leq 13$	$\leq 1$	$\geq 4$

DD = dosis dependent

**Gambar 7.** Interpretasi untuk *yeast* menurut CLSI 2011.<sup>68</sup>

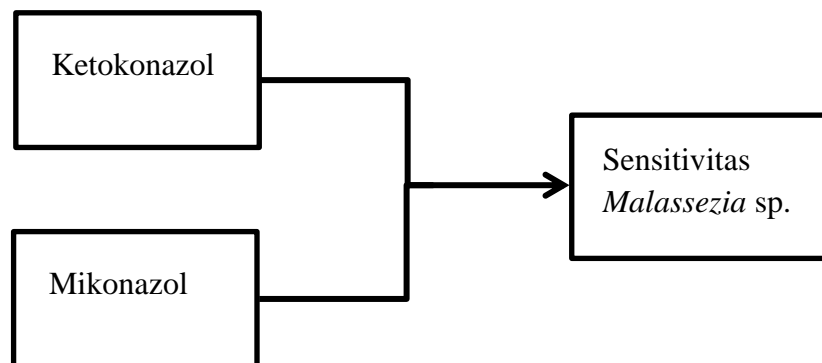
Break point merupakan suatu patokan yang digunakan pada tes suseptibilitas untuk menentukan potensi atau konsentrasi suatu obat yang didapat dari pengetahuan farmakodinamik dan merupakan parameter untuk memprediksi efikasi in vivo.<sup>69</sup>

## 2.5 Kerangka Teori



**Gambar 8.** Kerangka teori

## 2.6 Kerangka Konsep



**Gambar 9.** Kerangka konsep

## 2.7 Hipotesis

Terdapat perbedaan sensitivitas jamur *Mallasezia* sp. terhadap ketokonazol dan mikonazol secara *in vitro*.