

**PERBANDINGAN KADAR HAMBAT MINIMAL KETOKONAZOL DAN  
MIKONAZOL SECARA *IN VITRO* TERHADAP ISOLAT SPESIES  
*MALASSEZIA* PADA PENDERITA PITIRIASIS VERSIKOLOR  
DI MAKASSAR**

***COMPARISON OF MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION OF IN  
VITRO KETOCONAZOLE AND MICONAZOLE TOWARD MALASSEZIA  
SPECIES ISOLATES ON PATIENTS WITH PITYRIASIS VERSICOLOR  
IN MAKASSAR***

**ANDI UJIANTI RATU MULYADI**

**Nomor stambuk : P1507210060**



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
PROGRAM STUDI BIOMEDIK  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

**PERBANDINGAN KADAR HAMBAT MINIMAL KETOKONAZOL DAN  
MIKONAZOL SECARA *IN VITRO* TERHADAP SPESIES *MALASSEZIA*  
PADA PENDERITA PITIRIASIS VERSIKOLOR DI MAKASSAR**

**Tesis**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Derajat Magister**

**Program Studi Biomedik**

**Disusun dan Diajukan Oleh**

**ANDI UJIANTI RATU MULYADI**

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
PROGRAM STUDI BIOMEDIK  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

Pembimbing karya akhir Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Program studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sesuai dengan SK Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin nomor: 2163/un4.7/pp.31/2013

Ketua : dr. Safruddin Amin, SpKK(K), MARS

Sekretaris : Dr.dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K)

Anggota : 1. dr. A.M. Adam, SpKK(K)  
2. Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D  
3. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH

Ketua Bagian : dr. Alwi A. Mappiasse, SpKK. Ph.D, FINSVD

Ketua Program Studi : Dr. dr. Khairuddin, SpKK(K)

## **PERNYATAAN KEASLIAN TESIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andi ujjanti ratu mulyadi

No. Stambuk : P1507210060

Program Studi : Biomedik / PPDS Terpadu FK UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 6 November 2013

Yang menyatakan

**Andi Ujjanti Ratu Mulyadi**

## PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan Kehadirat Allah SWT atas rahmat dan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini sebagai karya tulis akhir pada Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Saya menyadari sepenuhnya semua ini dapat terlaksana dengan baik berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sehingga karya tulis akhir ini dapat selesai dan saya dapat menyelesaikan pendidikan ini pada akhirnya.

Pada kesempatan ini, dengan hati yang tulus saya haturkan rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya serta penghormatan tak terhingga kepada Direktur Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Saya mengucapkan banyak terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Bagian Ilmu Kesehatan kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Terima Kasih saya ucapkan kepada dr. Alwi A. Mappiasse, Ph.D, Sp.KK, FINS DV, SH sebagai Kepala Bagian dan semua staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK UNHAS/RS. dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar yang telah banyak memberikan bimbingan, nasehat serta motivasi selama saya menjalani pendidikan.

Terima kasih kepada dr. Safruddin Amin, Sp.KK(K), MARS sebagai pembimbing utama dan Dr.dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K) sebagai pembimbing kedua dalam karya tulis akhir ini, yang dengan penuh kebijaksanaan, kesabaran telah memberikan bimbingan, arahan, nasehat serta motivasi selama penyelesaian karya tulis akhir ini maupun selama saya menjalani pendidikan. Terima kasih kepada Prof.Dr.dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH dan dr. A. M. Adam, Sp.KK(K), FINS DV sebagai penguji karya tulis akhir ini yang dengan penuh kemurahan hati, kebijaksanaan dan kesabaran telah menyediakan waktu untuk memberi masukan dan umpan balik yang diberikan selama penyelesaian karya tulis akhir ini.

Terima kasih untuk saudara-saudara sekaligus sahabat-sahabat saya yang terkasih, dr. Martha, dr. Ida Rachmawati, dr. Dian Anggareni, dr. Isnada Putriani Said, dr. Indira Eka Alisa, dr. Hijriyah dr. Harfiah, dan dr. Muh. Arief Budi Wahyudi yang selama ini senantiasa berjuang bersama, berbagi suka maupun duka selama menjalani pendidikan. Terima kasih pula kepada rekan seperjuangan saya dalam melaksanakan penelitian ini dr. Dian Anggraeni yang bersama-sama menjadi teman diskusi, teman dalam suka dan duka dalam proses penyusunan karya tulis akhir ini. Teman-teman sejawat peserta PPDS I yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu terima kasih atas kebersamaan, bantuan dan dukungan yang tidak akan pernah saya lupakan.

Terima kasih pula kepada seluruh pasien saya yang dengan sukarela dan kerendahan hati mereka, secara ikhlas menjadi objek pada penelitian saya ini. Karena tanpa mereka penelitian ini tidak mungkin berjalan dengan baik. Seluruh tenaga medis dan non medis Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK UNHAS/RS.dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS Jejarungnya. Staf Laboratorium Mikrobiologi RS Pendidikan Fakultas Kedokteran Unhas, terima kasih atas kerjasamanya dalam menyelesaikan penelitian ini dan selama saya menjalani pendidikan.

Ucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada orang tua saya bapak Drs. H. A. Mulyadi Abdullah dan ibu Dra. Hj. A. Intan Nirwana, serta mertua saya alm. dr. TB. Zulkarnain Iskandar dan alm. Hj. Rahmah Pasittai atas doa, motivasi, dukungan, kesabaran dan kasih sayanginya selama ini. Terima kasih yang tak terhingga untuk suamiku tercinta TB. Valery Iskandar, SE dan anak-anakku tercinta Naufal Izzatullah Valery dan Kamila Rahma Valery, yang dengan cinta kasih, doa, kesabaran, ketulusan, dukungan dan motivasi sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Terima kasih pula kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam proses penyelesaian karya tulis akhir ini.

Akhir kata sebagai manusia biasa yang tak pernah lepas dari segala kekurangan dan kesalahan. Saya mohon maaf yang sebesar-besarnya apabila ada kesalahan dalam pembuatan karya akhir ini. Segala kritik dan saran akan saya terima dengan senang hati.

Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu dan pelayanan kesehatan dalam bidang kesehatan Kulit dan Kelamin.

Semoga Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang senantiasa memberikan limpahan rahmat kepada kita semua. Amin

Makassar, Nopember 2013

**Andi Ujianti Ratu Mulyadi**

## ABSTRAK

**ANDI UJIANTI RATU MULYADI.** Perbandingan Kadar Hambat Minimal Ketokonazol dan Mikonazol secara *In Vitro* terhadap Isolat Spesies *Malassezia* pada Penderita Pitiriasis Versikolor di Makassar (dibimbing oleh **Safruddin Amin** dan **Khairuddin Djawad**)

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi spesies *Malassezia* penyebab pitiriasis versikolor di Makassar, menentukan kadar hambat minimal antifungal ketokonazol dan mikonazol terhadap agen penyebab pitiriasis versikolor di Makassar dan membandingkan kadar hambat minimal antifungal ketokonazol dan mikonazol.

Penelitian dilaksanakan di Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya. Metode yang digunakan adalah potong lintang, yaitu dengan mengambil data dekskriptif dan melakukan identifikasi spesies serta uji kepekaan ketokonazol dan mikonazol terhadap isolat spesies *Malassezia* dari pasien pitiriasis versikolor dengan teknik mikrodilusi kaldu di laboratorium Mikrobiologi RS Pendidikan Unhas Makassar. Data dianalisis menggunakan program SPSS melalui uji statistic dengan perhitungan nilai rerata (*mean*), sebaran frekuensi dan uji statistic *fisher exact*.

Hasil penelitian menunjukkan spesies *Malassezia* yang didapatkan pada penelitian ini adalah *Malassezia furfur*. Kadar hambat minimal ketokonazol dan mikonazol terhadap *Malassezia furfur* sama, yaitu dalam kisaran  $< 0,1 - 0,9 \mu\text{g/ml}$ . Ketokonazol dan mikonazol masih sensitif terhadap *Malassezia furfur* sebagai agen penyebab Pitiriasis versikolor di Makassar.

Kata kunci : kadar hambat minimal, ketokonazol, *Malassezia furfur*, mikonazol, pitiriasis versikolor.

## ABSTRACT

**ANDI UJIANTI RATU MULYADI.** Comparison of Minimum Inhibitory Concentration of *in Vitro* Ketoconazole and Miconazole toward *Malassezia species* Isolates on Patients with Pityriasis versicolor in Makassar (supervised by **Safruddin Amin** and **Khairuddin Djawad** )

The research aimed to identify *Malassezia species* as the cause of the pityriasis versicolor in Makassar, to determine the minimum inhibitory concentration of antifungal ketokonazole and miconazole towards the causing agent of the pityriasis versicolor in Makassar and to compare the levels of minimum inhibitory concentration of the antifungal ketoconazole and miconazole.

The research was carried out conducted in the Department of Dermatology and Venereology of dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar and its network. The research used the cross sectional method i.e by collecting the descriptive data and conducting the species identification and sensitivity test of ketoconazole and miconazole towards *Malassezia species* isolates of the patients with the pityriasis versicolor with the broth microdilution technique in the Microbiology Laboratory of Unhas Education hospital, Makassar . The data were analysed using SPSS program. The statistic method used was the mean score calculation (average), frequency distribution and Fisher exact statistic test.

The research result indicates that the *Malassezia species* obtained in the research is *Malassezia furfur*. The minimum inhibitory concentration of the ketokonazole and miconazole toward *Malassezia species* sn the same in the range of < 0.1 - 0.9 ug / ml. The ketoconazole and miconazole is still sensitive on the *Malassezia furfur* as the causative agent of the pityriasis versicolor in Makassar.

Key-words: minimum inhibitory concentration, ketoconazole, *Malassezia furfur*, miconazole, pityriasis versicolor.

## DAFTAR ISI

|  | Halaman  |
|--|----------|
| Daftar isi                                       | i        |
| Daftar Tabel                                     | iii      |
| Daftar Gambar                                    | iv       |
| Daftar Singkatan                                 | v        |
| Daftar Lampiran                                  | vi       |
| <b>BAB I. PENDAHULUAN</b>                        | <b>1</b> |
| 1. Latar Belakang Masalah                        | 1        |
| 2. Rumusan Masalah                               | 4        |
| 3. Tujuan Penelitian                             | 4        |
| 4. Hipotesis Penelitian                          | 5        |
| 5. Manfaat Penelitian                            | 5        |
| <b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>                  | <b>6</b> |
| 1. Pitiriasis versikolor                         | 6        |
| 1.1. Defenisi                                    | 6        |
| 1.2. Sejarah dan toxonomi                        | 6        |
| 1.3. Epidemiologi                                | 7        |
| 1.4. Patogenesis                                 | 8        |
| 1.5. Gambaran klinis                             | 9        |
| 1.6. Pemeriksaan laboratorium                    | 10       |
| 1.7. Isolasi dan identifikasi                    | 11       |
| 1.8. Tes biokimia spesies <i>Malassezia</i>      | 12       |
| 1.9. Diagnosis dan diagnosis banding             | 14       |
| 1.10. Penatalaksanaan                            | 15       |
| 2. Ketokonazol                                   | 16       |
| 2.1. Struktur kimia ketokonazol                  | 16       |
| 2.2. Mekanisme kerja dan farmakologi ketokonazol | 17       |

|   |    |
|---|----|
| 2.3. Penggunaan terapeutik                              | 18 |
| 3. Mikonazol  | 19 |
| 3.1. Struktur kimia                                     | 19 |
| 3.2. Mekanisme kerja dan farmakokinetik mikonazol       | 19 |
| 3.3. Penggunaan terapeutik                              | 20 |
| 4. Tes kepekaan anti jamur secara <i>in vitro</i>       | 20 |
| 5. Kerangka teori                                       | 23 |
| 6. Kerangka konsep                                      | 24 |
| BAB III. METODE PENELITIAN                              | 25 |
| 1. Desain Penelitian                                    | 25 |
| 2. Tempat dan waktu                                     | 25 |
| 3. Populasi Penelitian                                  | 25 |
| 4. Sampel Penelitian                                    | 25 |
| 4.1. Pemilihan sampel                                   | 25 |
| 4.2. Kriteria sampel                                    | 26 |
| 4.3. Perkiraan besar sampel                             | 26 |
| 5. Izin penelitian dan <i>ethical clearance</i>         | 27 |
| 6. Alat dan bahan penelitian                            | 27 |
| 7. Cara Kerja Penelitian                                | 28 |
| 7.1. Tahap seleksi pasien                               | 28 |
| 7.2. Tahap pengisian status penelitian                  | 28 |
| 7.3. Pengambilan specimen                               | 28 |
| 7.4. Isolasi dan identifikasi spesies <i>Malassezia</i> | 29 |
| 7.5. Persiapan obat                                     | 30 |
| 7.6. Persiapan medium assay                             | 30 |
| 7.7. Persiapan isolat                                   | 31 |
| 7.8. Pembacaan dan interpretasi                         | 32 |
| 8. Alur Penelitian                                      | 33 |
| 9. Identifikasi variabel                                | 34 |

|  |           |
|--|-----------|
| 10. Defenisi operasional dan kriteria obyektif | 34        |
| 11. Pengolahan data dan analisis data          | 35        |
| <b>BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b> | <b>36</b> |
| 1. Hasil Penelitian                            | 36        |
| 1.1. Analisa hasil                             | 36        |
| 1.2. Karakteristik responden penelitian        | 37        |
| 1.3. Karakteristik spesies <i>Malassezia</i>   | 38        |
| 1.4. Uji Obat                                  | 39        |
| 2. Pembahasan                                  | 45        |
| <b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN</b>             | <b>51</b> |
| 1. Kesimpulan                                  | 51        |
| 2. Saran                                       | 51        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b>                          | <b>53</b> |
| <b>LAMPIRAN</b>                                |           |

## DAFTAR TABEL

| NOMOR   | Halaman |
|---|---------|
| 1. Karakteristik responden penelitian   | 37      |
| 2. Pemeriksaan biokimia spesies <i>Malassezia</i>   | 38      |
| 3. Sebaran KHM 14 µg/ml menurut jenis obat  | 39      |
| 4. Sebaran KHM 7 µg/ml menurut jenis obat   | 39      |
| 5. Sebaran KHM 3,4 µg/ml menurut jenis obat   | 40      |
| 6. Sebaran KHM 1,8 µg/ml menurut jenis obat   | 40      |
| 7. Sebaran KHM 0,9 µg/ml menurut jenis obat   | 41      |
| 8. Sebaran KHM 0,45 µg/ml menurut jenis obat  | 41      |
| 9. Sebaran KHM 0,2 µg/ml menurut jenis obat   | 42      |
| 10. Sebaran KHM 0,1 µg/ml menurut jenis obat  | 42      |
| 11. Persentase kumulatif kadar hambat minimal (KHM)<br>dari 21 isolat <i>M.furfur</i> terhadap ketokonazol dan mikonazol<br>( <i>in vitro</i> ) | 43      |
| 12. Perbandingan KHM ketokonazol dan mikonazol penelitian<br>ini dan penelitian sebelumnya. (µg/ml).  | 48      |

## DAFTAR GAMBAR

| Nomor   | Halaman |
|---|---------|
| 1. Pemeriksaan mikroskop langsung PV dengan menggunakan KOH 10% | 10      |
| 2. Reaksi katalase positif                                      | 13      |
| 3. Struktur kimia ketokonazol                                   | 16      |
| 4. Struktur kimia mikonazol                                     | 19      |
| 5. Perbandingan jumlah positif menurut KHM dan jenis obat       | 43      |
| 6. Perbandingan persentase positif menurut KHM dan jenis obat   | 44      |

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

| <b>Lambang/ Singkatan</b> | <b>Arti dan Keterangan</b>       |
|---------------------------|----------------------------------|
| <i>M. Furfur</i>          | <i>Malassezia furfur</i>         |
| spp.                      | <i>Species</i>                   |
| dkk                       | dan kawan-kawan                  |
| PCR                       | <i>Polymerase chain reaction</i> |
| PV                        | Pitiriasis versikolor            |
| CrEL                      | <i>Cremophor EL</i>              |

## DAFTAR LAMPIRAN

### NOMOR

1. Rekomendasi Persetujuan Etik
2. Kuisisioner
3. Data Induk

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I. 1. Latar belakang masalah

Pitiriasis versikolor (PV) merupakan infeksi jamur superfisial, yang disebabkan oleh ragi dan jamur lipofilik dari genus *Malassezia*. Ditandai dengan bercak bersisik halus (pitiriasis), dapat hipokromik atau hiperkromik (versikolor) yang biasanya terdapat pada leher, badan dan lengan. Dapat meluas ke wajah, pangkal paha dan paha.(Bonifaz et al., 2010)

Penyakit ini tersebar di seluruh dunia tetapi lebih sering di daerah tropis dengan temperatur yang hangat dan kelembaban tinggi. (Muhammad et al., 2009) Oleh karena itu, pada daerah tropis prevalensinya mencapai 30-40% dan frekuensi menjadi lebih tinggi pada musim panas. Di Indonesia PV menempati posisi kedua dermatomikosis yang tersering setelah dermatofitosis. (Krisanty et al., 2009)

*Malassezia* merupakan jamur dimorfik lipofilik yang tergolong flora normal dan 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. (Pfaller et al., 2009) Dibawah pengaruh beberapa faktor predisposisi baik eksogen maupun endogen, jamur ini terjadi patogen dan dapat menyebabkan timbulnya beberapa penyakit kulit yaitu pitiriasis versikolor, folikulitis pitirosporum, dermatitis seboroik, dan dermatitis atopi.(Bonifaz et al., 2010)

Terapi penyakit jamur mengalami kemajuan berarti sejak golongan azol ditemukan. Golongan azol lebih aman dibandingkan dengan anti jamur sebelumnya , sehingga banyak digunakan untuk mengobati penyakit jamur termasuk PV. (White et al., 1998) Agen azol memiliki aksi utama sebagai antifungi dengan menghambat enzim sitokrom P450, *14- $\alpha$ -demetilase*.

Golongan ini ditemukan pada tahun 1960 oleh *Janssen Pharmaceutica* yang memproduksi mikonazol yang efektif sebagai agen antifungi topikal dan parenteral; dan Bayer AG yang memproduksi klotrimazol yang hanya efektif secara topikal.(Hector, 2005)

Agen antifungal topikal secara umum digunakan sebagai terapi pilihan pertama untuk dermatomikosis superfisial, relatif terlokalisir dan tidak ada komplikasi mengingat efektifitasnya yang tinggi dan rendahnya potensi efek samping sistemik.(Philips, 2001) Untuk infeksi yang ringan, bisa didapatkan kesembuhan hanya dengan antifungal topikal dari golongan imidazol atau alilamin. Mekanisme kerja golongan imidazol adalah dengan mengganggu sintesa ergosterol pada sel jamur, kemudian merusak dinding sel jamur, sehingga menimbulkan kebocoran sitoplasma.(Elgart and Warren, 1992)

Golongan azol yang paling sering digunakan adalah ketokonazol. Ketokonazol melawan jamur secara aktif, jamur dimorfik dan dermatofit, namun kurang aktif melawan jamur filamentosa seperti *Aspergillus* dan *Fusarium spp.* Ketokonazol merupakan komponen yang penggunaannya luas, walaupun terdapat fakta bahwa ketokonazol kurang poten dan lebih toksik (hepatotoksik) dibandingkan antifungal triazol lainnya. Ketokonazol tetap dipakai karena riwayat kegunaannya sebagai antifungal yang sudah lama dan juga harganya yang tidak mahal. (Hector, 2005)

Obat golongan azol topikal yang sering digunakan adalah mikonazol. Mikonazol dapat masuk dalam stratum korneum dengan baik dan masih terdeteksi di sana sampai empat hari setelah satu kali pemberian. Pada penggunaan topikal absorpsi sistemik yang terjadi minimal, yaitu kurang dari 1% dari obat yang diaplikasikan.(Philips, 2001)

Golongan imidazol merupakan fungistatik, tapi pada konsentrasi yang tinggi dapat bersifat fungisidal. Cara kerja mikonazol adalah dengan

menghambat enzim *14 $\alpha$ -demetilase* yang tergantung sitokrom p-450 dalam pembentukan ergosterol, yang merupakan bahan penting untuk membran sel jamur. (Philips, 2001, Revankar and Graybill, 2003)

Secara *in vitro*, mikonazol aktif terhadap jamur dermatofit seperti *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* dan *Epidermophyton floccosum*. Selain itu juga memiliki efek menghambat *Candida albicans* dan *Malassezia furfur*.(Philips, 2001, Crissey et al., 1995)

Krim mikonazol efektif digunakan untuk pengobatan tinea pedis, tinea korporis, tinea kruris, PV dan juga untuk pengobatan kandidiasis. Pada semua kondisi klinis krim mikonazol diberikan dua kali sehari kecuali pada PV cukup digunakan sekali sehari.(Philips, 2001) Pemberian mikonazol secara topikal biasanya dapat ditoleransi dengan baik, dengan kejadian efek samping yang jarang meliputi, iritasi, rasa terbakar, maserasi dan dermatitis alergika pada tempat aplikasi.(Philips, 2001)

Uji suseptibilitas *in vitro* spesies *Malassezia* terhadap ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol dan terbinafin. Dilakukan Gupta, dkk (2000). Secara umum spesies *Malassezia* sangat suseptibel terhadap ketiga preparat azol, namun suseptibilitas terhadap ketokonazol dan itrakonazol tampak lebih tinggi. Disimpulkan juga bahwa *M. furfur*, *M. globosa* dan *M.obtusa* kurang suseptibel terhadap terbinafin dibanding spesies lainnya, sedangkan *M. sympodialis* terlihat sangat suseptibel. Suseptibilitas *M. furfur* terlihat bervariasi. Untuk mengetahui efektivitas antijamur secara *in vivo* diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menghubungkan konsentrasi hambat minimal obat dan kesembuhan klinis. (Gupta, 2000)

Penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah isolat spesies *Malassezia* sebagai agen penyebab PV masih peka secara *in vitro* terhadap antifungal ketokonazol dan mikonazol. Penelitian *in vitro* untuk melihat

kepekaan obat antijamur ketokonazol dan mikonazol belum pernah dilakukan di Makassar. Padahal ketokonazol dan mikonazol sudah sering digunakan dalam praktek klinis.

## **I. 2. Rumusan masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka dapat di rumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah spesies *Malassezia* yang diisolasi dari pasien PV di Makassar masih peka terhadap ketokonazol dan mikonazol?
2. Spesies *Malassezia* manakah yang masih peka terhadap ketokonazol dan mikonazol secara *in vitro*?
3. Bagaimana efektifitas ketokonazol di bandingkan mikonazol secara *in vitro* berdasarkan kadar hambat minimal (KHM) terhadap spesies *Malassezia* di Makassar?

## **I. 3. Tujuan penelitian**

### **I. 3. 1. Tujuan umum :**

Menilai kepekaan spesies *Malassezia* terhadap antifungal ketokonazol dan mikonazol secara *in vitro*.

### **I. 3. 2. Tujuan khusus :**

1. Mengidentifikasi spesies *Malassezia* penyebab PV di Makassar.
2. Menentukan KHM antifungal ketokonazol terhadap agen penyebab PV di Makassar.
3. Menentukan KHM antifungal mikonazol terhadap agen penyebab PV di Makassar.
4. Membandingkan KHM antifungal ketokonazol dan mikonazol.

#### **I.4. Hipotesis penelitian**

1. Isolat spesies *Malassezia* dari pasien PV masih peka terhadap ketokonazol.
2. Isolat spesies *Malassezia* dari pasien PV masih peka terhadap mikonazol.
3. Konsentrasi hambat minimal ketokonazol lebih rendah dibanding mikonazol.

#### **I. 5. Manfaat penelitian**

1. Memberikan informasi ilmiah tentang data kepekaan anti jamur ketokonazol dan mikonazol terhadap isolat spesies *Malassezia* dari pasien PV di Makassar.
2. Hasil yang diperoleh dapat menjadi panduan dalam memberikan pengobatan pada pasien PV terutama pada kasus relaps atau rekuren.
3. Merupakan referensi bagi penulis lainnya dalam meneliti efektifitas antifungal terhadap spesies *Malassezia* di masa yang akan datang.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II. 1. Pitiriasis Versikolor

##### II. 1. 1. Definisi

Pitiriasis versikolor (PV) adalah penyakit jamur superfisial pada kulit yang disebabkan oleh jamur yang tergantung pada lemak (*lipid-dependent yeast*) pada genus *Malassezia*. (Park and Hexsel, 2009, Bonifaz et al., 2010) Bersifat kronik, dengan tempat predileksi terutama pada batang tubuh bagian atas, leher, lengan atas dan wajah. Lesi PV dapat berupa bercak hipopigmentasi, eritematosa, atau hiperpigmentasi dengan ukuran lentikular, numular sampai plak dengan skuama halus di atasnya. (Erchiga and Hay, 2010)

##### II. 1. 2. Sejarah dan taxonomi

*Malassezia* (dahulu disebut sebagai *Pityrosporum*) merupakan organisme lipofilik dihubungkan dengan ragi/*yeast*, yang secara alamiah terdapat pada kulit manusia dan hewan, serta menjadi penyebab penyakit kulit tertentu. (Ashbee, 2007, Hay and Midgley, 2010) Jamur *Malassezia* ditemukan pertama kali pada abad ke-19 pada pasien dermatitis seboroik, yang kemudian diberi nama oleh ilmuwan perancis Louis Charles Malassez pada tahun 1874. Pada tahun 1904 Raymond JA Sabouraud mengusulkan nama genus *Pityrosporum* untuk spora jamur pada kulit manusia. *Malassezia* yang berbentuk dimorfik yakni fase ragi/*yeast* dan miselium, dan hal ini dapat membingungkan sebab banyak yang meyakini bahwa ragi dan miselium adalah organisme yang berbeda. Hal ini tercermin dengan dimasukkannya kedua fase ini dalam dua genus terpisah yaitu *Pityrosporum* untuk bentuk *yeast* dan *Malassezia* untuk bentuk miselium. (Ashbee, 2006, Levin and Delano, 2011, Cafarchia et al., 2011)

*Pityrosporum* kemudian direklasifikasikan menjadi dua spesies yakni *P.ovale* yang merupakan *lipid dependent* dan hanya ditemukan pada manusia, serta *P.pachydermatis* yang bersifat lipofilik, tetapi tidak *lipid dependent*, dan ditemukan pada sebagian besar binatang. (Ashbee, 2007) Selain itu, bentuk sel *yeast* bervariasi dan dapat dibagi dalam dua spesies terpisah: *P. orbiculare* yang memiliki bentuk sel bulat yang ditemukan pada kulit sehat dan *P. ovale* yang berbentuk lonjong sebagai agen penyebab PV. (Cafarchia et al., 2011, Ashbee, 2006, Levin and Delano, 2011) Berdasarkan hal tersebut maka kedua fase tersebut disatukan dalam satu istilah yakni *Malassezia*. (Ashbee, 2006, Levin and Delano, 2011)

Genus *Malassezia* awalnya terdiri atas sembilan spesies jamur lipofilik yakni *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. obtusa*, *M. dermatis*, dan *M. equi*. Pada awalnya spesies *Malassezia* hanya terdiri atas *M. furfur*, *M. pachydermatis*, dan *M. sympodialis*. Kemudian berkembang klasifikasi taksonomi berdasarkan morfologi, struktur dan biologi molekuler, sehingga bertambah spesies lainnya. Saat ini telah diidentifikasi spesies lainnya yakni *M. japonica*, *M. nana*, dan *M. yamatoensis*, *M. caprae* sehingga menjadi 13 spesies. Empat spesies dihubungkan dengan kelainan kulit pada binatang (zoofilik) yakni *M. pachydermatis*, *M. nana*, *M. equi*, dan *M. caprae*, sedangkan yang lainnya pada manusia (antropofilik). (Cafarchia et al., 2011, Janik MP and Heffernan MP, 2008, Gonzales et al., 2009, Cabanes et al., 2007)

### **II. 1. 3. Epidemiologi**

PV merupakan penyakit universal, dilaporkan terdapat pada 30-40% populasi penduduk di daerah tropis. PV dilaporkan ditemukan pada bayi baru lahir dan orang dewasa, namun lebih umum terjadi pada kelompok usia tertentu, paling banyak adalah kelompok usia anak-anak, remaja dan dewasa

muda. Hal ini dihubungkan dengan peningkatan aktivitas kelenjar sebacea. Penyakit ini diasumsikan lebih sering terjadi pada pasien kulit berpigmen, meskipun hal ini mungkin karena kesempatan yang lebih tinggi setelah deteksi perubahan pigmen. Distribusi penyakit sama antara pria dan wanita. (Bonifaz et al., 2010) Dalam penelitian yang dilakukan di rumah sakit di Venezuela, PV ditemukan sekitar 28,5% dari semua dermatomikosis. (Cermeño et al., 2005)

Faktor genetik dapat memperlihatkan peranannya, dimana penyakit ini lebih sering terjadi pada anggota keluarga tingkat pertama. Riwayat positif PV dalam keluarga sering ditemukan secara kebetulan sehingga dapat menunjukkan adanya kecenderungan PV diwariskan, tapi apakah ini disebabkan oleh genetik yang ditentukan oleh faktor kerentanan atau dengan kata lain kerentanan lebih besar saat kolonisasi *Malassezia* yang banyak, merupakan hal yang tidak diketahui saat ini. Penelitian di Cina menunjukkan sebanyak 21,1% pasien memiliki riwayat keluarga positif PV. Terdapat juga tingkat kekambuhan yang lebih tinggi dan durasi yang lebih lama pada pasien dengan riwayat keluarga yang positif. (He et al., 2007)

#### **II. 1. 4. Patogenesis**

*Malassezia* merupakan flora normal di kulit dan menjadi patogen dengan pengaruh beberapa keadaan seperti kondisi lingkungan hangat dan lembab. (Ashbee, 2007) Di bawah pengaruh faktor predposisi, terjadi perubahan bentuk ragi menjadi miselia. (He et al., 2007), dimana hal ini dipengaruhi faktor predisposisi berupa faktor eksogen dan endogen.

Faktor eksogen antara lain temperatur tinggi dan lembab, aplikasi minyak atau krim yang mengandung minyak di badan, penggunaan kortikosteroid, dan pemakaian pakaian yang ketat. (Bonifaz et al., 2010)

Faktor endogen antara lain malnutrisi, hiperhidrosis, diabetes, kehamilan dan predisposisi genetik dimana pasien PV dengan riwayat keluarga menderita PV lebih mudah mengalami rekurensi dan durasi yang lebih panjang dibandingkan pasien tanpa riwayat keluarga menderita PV (Mendez-Towar, 2010, He et al., 2007).

Lesi hipopigmentasi disebabkan oleh kerusakan melanosit akibat inhibisi tirosinase oleh asam dekarboksilat yang diproduksi jamur *Malassezia* dan terhalangnya pajanan ultra violet oleh *lipid like material* yang terakumulasi pada stratum korneum. Selain itu depigmentasi yang tampak pada pasien PV disertai adanya pembentukan peroksida lipid, dimana peroksida lipid ini memiliki efek toksik terhadap melanosit. (Mayser and Gaitanis, 2010)

Lesi hiperpigmentasi diduga timbul akibat penebalan stratum korneum. Selain itu sebaran sel radang yang lebih padat pada lesi hiperpigmentasi menunjukkan peradangan yang relatif lebih berat pada tipe ini, diduga memicu stimulasi melanosis yang berakhir dengan pembentukan pigmen. Lesi eritematosa dihubungkan dengan respons hiperemis akibat peradangan, demikian pula dengan keluhan pruritus.

## **II. 1. 5. Gambaran klinis**

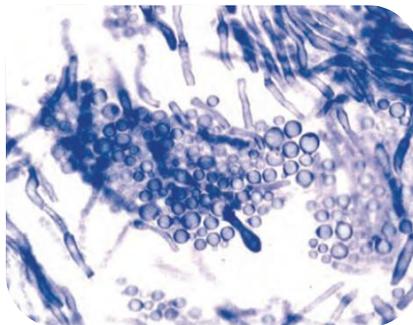
Gambaran klinis yang paling sering berupa makula hipopigmentasi atau hiperpigmentasi yang disertai skuama pada area tubuh tertentu seperti dada, punggung, perut dan ekstremitas proksimal. (Bonifaz et al., 2010, Framil et al., 2010) Makula hipopigmentasi atau hiperpigmentasi berukuran lentikular, numular dan sering berkonfluensi membentuk lesi plak dengan skuama halus di atasnya. Area yang jarang terkena adalah pada wajah, aksilla, fossa poplitea, lengan, ekstremitas bawah dan genitalia. Secara obyektif dapat disertai gatal yang ringan atau tanpa gatal. Pada keadaan

kronik lesi hipopigmentasi dan hiperpigmentasi dapat ditemukan bersama-sama. Batas lesi jelas sampai difus. Kadang-kadang ditemukan lesi berupa papul parifolikular. (Janik MP and Heffernan MP, 2008, Moniri et al., 2009)

Pengerokan pada lesi kulit dapat dilakukan untuk melihat skuama lebih jelas, dimana tindakan ini disebut tanda Zireli/*Zireli's sign*. (Framil et al., 2010) Lesi hipopigmentasi paling sering terjadi pada individu berkulit gelap berupa makula atau *patch* hipokromik dengan skuama halus, dan lesi hiperpigmentasi paling sering pada individu berkulit terang berupa makula hiperkromik, dimana kedua lesi dapat ditemukan bersamaan. Pada umumnya penderita PV datang berobat dengan keluhan gangguan kosmetis, penderita kulit putih seringkali mengeluhkan bagian tubuh yang gatal mengalami tanning setelah berjemur dibawah matahari (Bonifaz et al., 2010)

## II. 1. 6. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan mikroskopis yakni dengan melakukan kerokan pada lesi kulit yang dilanjutkan dengan menambahkan KOH 10% pada gelas obyek, ataupun dengan menggunakan isolasi untuk mengambil skuama dari lesi kemudian dilakukan pewarnaan dengan *methylene blue* atau tinta parker, dimana akan tampak gambaran seperti "*spaghetti and meatball*". (Janik MP and Heffernan MP, 2008, Prohic and Ozegovic, 2006)



Gambar 1. Pemeriksaan mikroskop langsung PV dengan menggunakan KOH dan pewarnaan tinta parker hitam. (Erchiga and Hay, 2010)

## II. 1. 7. Isolasi dan identifikasi

Identifikasi *Malassezia spp* dapat ditegakkan berdasarkan gambaran morfologi dan sifat fisiologi. Pengamatan morfologi meliputi gambaran mikroskopis yang diamati adalah bentuk sel dan letak tunas pada tubuh sel induk. (Janik MP and Heffernan MP, 2008)

Salah satu media yang dianjurkan untuk isolasi *Malassezia spp* ialah media Dixon. Pada medium Dixon (mengandung *malt extract*, *bacto ox gal*, *Tween 40* dan gliserol) jamur tumbuh subur, memperlihatkan bentuk koloni yang besar sehingga memudahkan identifikasi. Untuk memperoleh pertumbuhan seluruh spesies, kultur tersebut dipertahankan sampai 2 minggu. (Rincon et al., 2006)

Kondisi fisiologis merupakan hal yang sangat penting pada isolasi dan pemeliharaan kultur *Malassezia spp* yakni penggunaan media yang baru, kelembaban dan temperatur antara 30 hingga 35°C (temperatur untuk pertumbuhan yang optimal yakni 32-34°C). Meskipun beberapa spesies tertentu dapat bertahan hidup pada suhu di atas 37°C, setidaknya di daerah beriklim sedang, tetapi spesies lainnya seperti *M. globosa* dan *M. restricta* merupakan spesies yang lebih terbatas dalam hal toleransi suhu. Selain itu, pemindahan ke media yang segar serta usaha menghindari suhu rendah pada saat penyimpanan (suhu penyimpanan pada lemari pendingin 0-4°C) diperlukan untuk menjaga kelangsungan hidup kultur *in vitro*. Kultur tidak dapat bertahan hidup dalam jangka waktu yang lama pada suhu ruangan, sehingga sebaiknya dipindahkan pada medium yang segar tiap dua bulan, kecuali untuk *M. obtusa* dan *M. restricta* sebaiknya tiap bulan. (Hay and Midgley, 2010, Gueho-Kellermann et al., 2010)

Meskipun karakteristik morfologi (gambaran koloni dan pemeriksaan mikroskopis) digunakan untuk identifikasi primer *Malassezia spp*, tetapi tidak memberikan informasi yang cukup dalam identifikasi isolat yang lebih

spesifik. Sehingga sejumlah metode biokimia dilakukan untuk identifikasi fisiologis *Malassezia spp.* (Khosravi et al., 2009, Fell et al., 2006, Gandra et al., 2008)

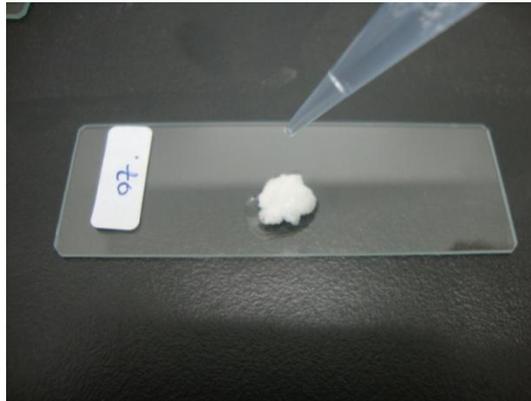
#### **II. 1. 8. Tes Biokimia spesies *Malassezia***

Sejumlah metode biokimia dilakukan untuk identifikasi fisiologis *Malassezia spp.*, yakni karakterisasi aktivitas urease, katalase, dan  $\beta$ -glukosidase, pertumbuhan *Malassezia spp.* pada suhu 37<sup>0</sup>C dan 40<sup>0</sup>C, serta kemampuan untuk berkembang dalam suplemen lipid yang larut air yakni Tween 20, 40, 60, 80 serta *Cremophor EL* (minyak kastor/*castor oil*). (Gueho-Kellermann et al., 2010)

Karakterisasi aktivitas urease bukan digunakan untuk memisahkan spesies, melainkan untuk eliminasi kultur yang terkontaminasi bakteri atau *candida spp.* yang biasa terdapat di kulit. *Malassezia spp.* menunjukkan hasil positif pada pewarnaan diazonium blue B (DBB), dimana tes urease ini lebih mudah dilakukan dan menyediakan informasi yang lebih diandalkan. Sel dari kultur selama 4-5 hari disuspensikan pada kaldu urea dan diinkubasi pada suhu 37<sup>0</sup>C. Adanya urease memberikan warna merah muda terang hingga ungu. Reaksi dapat dibaca setelah inkubasi selama 1-4 jam, atau setelah 24 jam pada kasus yang meragukan. (Guého et al., 2010, Gueho-Kellermann et al., 2010)

Reaksi katalase merupakan salah satu tes fisiologik identifikasi karakteristik *Malassezia spp.* dengan menggunakan setetes larutan hidrogen peroksida 10-20% pada isolat. Enzim katalase menyebabkan dekomposisi peroksida selama reaksi oksidasi. Reaksi positif dipertimbangkan dengan dihasilkannya gelembung-gelembung udara yang mengindikasikan pelepasan oksigen. Reaksi katalase positif ditemukan pada seluruh

*Malassezia spp* kecuali *M. restricta*. (Khosravi et al., 2009, Rasi et al., 2009, Prohic and Ozegovic, 2006, Guého et al., 2010)



Gambar 2. Reaksi katalase positif berupa timbulnya gelembung udara setelah penambahan larutan hidrogen peroksida 10%.

Beberapa *Malassezia spp* memiliki  $\beta$ -glukosidase yang dapat menghidrolisis ikatan glukosidik *esculin* yang dapat membebaskan glukosa dan eskuletin. Fenol bereaksi dengan besi sehingga menimbulkan warna hitam. Tidak adanya warna kehitaman pada medium mengindikasikan berkurangnya aktivitas  $\beta$ -glukosidase. (Gueho-Kellermann et al., 2010)

Aktivitas  $\beta$ -glukosidase pada jamur *Malassezia* dapat diamati dengan melakukan inokulasi spesimen jamur pada agar *esculin*, yakni medium *esculin* pada tabung diinokulasi dengan menusukkan kultur *Malassezia* pada bagian tengah medium kemudian diinkubasi pada suhu 37°C. Medium diperiksa setiap hari selama 5 hari. Penguraian *esculin* menjadi gelap, akibat dilepaskannya feric-sulfat pada media. Hasil positif diperlihatkan oleh *M. sympodialis* dan *M. obtuse*, *M. restricta* dan *M. obtuse* berupa warna hitam pada medium. (Khosravi et al., 2009, Gueho-Kellermann et al., 2010)

Sifat *Malassezia* yang lipofilik dan bergantung pada lipid memerlukan media khusus yang mengandung lipid. Spesies *Malassezia* dapat dibedakan berdasarkan kemampuan berasimilasi dengan berbagai *polyoxyethylene sorbitan ester (Tween)*. Strain diuji berdasarkan kapasitas pertumbuhannya pada agar Sabouraud dengan suplemen *Tween* 20, 40, 60, 80, dan *Cremophor EL (CrEL)* sebagai sumber lipid. Kelima komponen yang dapat larut air ini diuji secara bersamaan dengan menggunakan kemampuannya berdifusi pada medium yang solid. (Gueho-Kellermann et al., 2010)

Beberapa *Malassezia spp* memperlihatkan hidrolisis terhadap *esculin* dan asimilasi terhadap *polyethoxylated castor oil* (sumber lipid). Di antara tujuh spesies *Malassezia*, hanya *M.furfur* yang dapat berasimilasi dengan *Cremophor EL (PEG-35 castor oil)*. (Kaneko et al., 2007, Kaneko et al., 2006)

### **II. 1. 9. Diagnosis dan diagnosis banding**

PV ditegakkan berdasarkan gambaran klinis gangguan pigmentasi dengan skuama halus di atasnya dan laboratorium mikroskopis sediaan kerokan kulit dengan KOH 10% ditemukan spora dan hifa pendek berkelompok. Pemeriksaan dengan lampu Wood yang menunjukkan pendar fluoresensi kuning keemasan dapat membantu menentukan letak dan luas lesi. (Erchiga and Hay, 2010)

PV dapat didiagnosis banding dengan vitiligo, dimana pada vitiligo berupa hipopigmentasi yang lebih berat dan tidak berskuama serta batas area yang jelas mencolok antara daerah hipopigmentasi dan daerah berpigmen. Pada vitiligo juga terdapat pulau-pulau kecil pigmentasi di sekitar folikel rambut. Pada daerah beriklim panas, hipomelanososis guttata idiopatik perlu dibedakan dengan PV, tapi di sini area hipopigmentasi tersebar menyerupai tetesan air dan tidak menjadi konfluen, juga banyak tersebar di tubuh dan anggota gerak serta tanpa skuama.

Melasma di wajah juga harus dipertimbangkan, dimana pada melasma berupa bercak hiperpigmentasi yang ireguler dan menonjol di area yang terpapar sinar matahari. Juga tidak terdapat skuama. Diagnosis banding lainnya yakni hipo atau hiperpigmentasi mikosis fungoides, pitiriasis alba dan pitiriasis rosea. Bentuk atipikal di area perut bagian bawah dapat tampak seperti eritrasma, tetapi eritema lebih jelas. Tinea korporis, sifilis sekunder, dermatitis seboroik dan papillomatosis retikula konfluen dapat mirip dengan PV. Dermatitis seboroik dan papillomatosis sering dihubungkan dengan *Malassezia spp*, dan dengan pemeriksaan mikroskop langsung dapat dilihat , ragi yang banyak pada skuama, meskipun selalu tanpa hifa. (Erchiga and Hay, 2010)

## **II. 1. 10. Penatalaksanaan**

PV dapat menyerang area tubuh yang luas sehingga penanganannya memerlukan obat yang mudah diaplikasikan, atau jika diberikan secara oral sebaiknya yang aman dan durasi yang singkat. Kebanyakan krim mudah diaplikasikan dan efektif. Apa pun pengobatan yang diberikan, penilaian tingkat kesembuhan masih sulit oleh karena organisme tetap berada pada permukaan kulit selama beberapa minggu setelah kematian sel dan perubahan pigmen tetap bertahan walaupun infeksi sembuh dan kesembuhan terjadi perlahan setelah beberapa minggu. Hal ini terutama terlihat pada PV dengan lesi hipopigmentasi. (Erchiga and Hay, 2010)

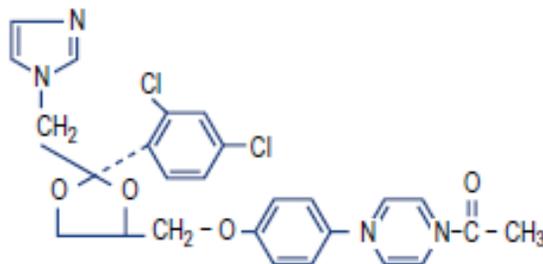
Pengobatan yang awalnya digunakan untuk PV adalah selenium sulfida 2,5% atau natrium hiposulfid 20% yang diberikan selama 2-4 minggu. Terapi alternatif adalah campuran satu bagian propilen glikol dalam satu bagian air. Terapi ini juga dapat digunakan secara intermiten sebagai terapi jangka panjang untuk mencegah kambuh. Obat-obat ini ditoleransi dengan baik meskipun selenium sulfida dapat menyebabkan iritasi kulit. Saat ini

pengobatan yang biasanya digunakan adalah preparat azol termasuk mikonazol, ekonazol, klotrimazol, bifonazol, ketokonazol, sulkonazol, dan tiokonazol. Antijamur yang tersedia yakni dalam bentuk krim, lotion, gel, serbuk dan shampo. Ketokonazol tersedia dalam bentuk shampo sehingga mudah diaplikasikan. Uji klinis telah menunjukkan keberhasilan penggunaan terapi topikal dengan penggunaan selama 2-4 minggu. Agen lainnya termasuk kalsineurin antagonis seperti takrolimus atau pimekrolimus menunjukkan keberhasilan terhadap *Malassezia* secara in vitro. Terapi oral yang efektif terhadap *Malassezia* termasuk ketokonazol, itrakonazol dan flukonazol. Ketokonazol 200 mg digunakan selama 7 hari. Dosis pengobatan yang optimal untuk itrakonazol adalah 800-1000 mg yaitu 200 mg selama 4-5 hari. (Sugita et al., 2005, Erchiga and Hay, 2010)

## II. 2. Ketokonazol

### II. 2. 1. Struktur kimia ketokonazol

Ketokonazol merupakan antifungi golongan azol yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sejak tahun 1981. Komponen struktur utama ketokonazol adalah lima cincin azole. Ketokonazol merupakan derivat imidazol yang mengandung dua atom nitrogen pada cincinnya. (Maertens JA, 2004)



Gambar 3. Struktur kimia ketokonazol

Ketokonazol memiliki berat molekul 531,4, tidak dapat larut dalam air, larut dalam larutan dimetilsulfoksida dan metal-alkohol, merupakan bubuk yang tidak berbau, berwarna coklat kekuningan yang pucat dan suram atau kurang putih, dibuat melalui sintesis kimiawi. (Sweetman, 2008)

## **II. 2. 2. Mekanisme kerja dan farmakokinetik ketokonazol**

Ketokonazol merupakan agen fungistatik. Dasar aktifitas antifungi ketokonazol dan azol lainnya adalah menghambat konversi lanosterol menjadi ergosterol, yang penting untuk mempertahankan integritas membran sel, dengan menghambat sitokrom P-450 lanosterol *14- $\alpha$ -demetilase* (CYP51), yaitu enzim yang bertanggung jawab terhadap oksidasi kelompok C-14 metil pada lanosterol. Gangguan biosintesis ergosterol dapat menyebabkan kerusakan membran sel dengan meningkatkan permeabilitas dan menyebabkan lisis sel dan akhirnya kematian sel. (Herman, 1996)

Ketokonazol sedikit sekali diabsorpsi secara sistemik setelah pemakaian topikal ke kulit. Absorpsi ketokonazol dari traktus gastrointestinal bervariasi dan meningkat seiring penurunan pH lambung. Ketokonazol kurang dapat melakukan penetrasi ke cairan serebrospinal. Ketokonazol terikat lebih dari 90% pada protein plasma terutama albumin, terdistribusi secara luas di tubuh dan juga pada air susu. Eliminasi ketokonazol bersifat bifasik, yaitu daya paruh awal setelah dua jam terakhir sekitar delapan jam. Ketokonazol dimetabolisme dalam hati menjadi metabolit yang tidak aktif, diekskresikan ke urin dan feses. Konsentrasi plasma puncak sekitar 3,5  $\mu\text{g/ml}$  setelah absorpsi sistemik oral pada dosis 200mg. (farmacope) Penelitian tentang perbandingan penetrasi oleh pelarut formula ketokonazol topikal telah dilakukan oleh Helmy dkk, dan diperoleh hasil bahwa dalam bentuk gel lebih dapat melakukan penetrasi lebih dalam dibandingkan dalam bentuk krim, formula yang paling memberikan hasil yang memuaskan pada pengobatan topikal adalah gel hidroksipropil-metil selulosa, air dalam air, dan

mentol yang memberikan respon terapeutik tertinggi, durasi terapi singkat, dan hasil yang memuaskan.(Helmy et al., 2007) Tidak terdapat perbedaan dalam bentuk krim untuk pengobatan PV.(Difonzo et al., 2008)

### **II. 2. 3. Penggunaan terapeutik**

Ketokonazol merupakan antifungi golongan azol yang paling lama diberikan di pasaran dan sering diberikan pada pengobatan dengan oral untuk infeksi sistemik. Ketokonazol melawan jamur secara aktif, jamur dimorfik dan dermatofit, namun kurang aktif melawan jamur filamentosa seperti *Aspergillus* dan *Fusarium spp.*(Hector, 2005) Ketokonazol diindikasikan untuk pengobatan infeksi dermatofit kutaneus yang berat sehingga tidak berespon terhadap terapi topikal dan oral griseofulvin.(Gupta and Cooper, 2008) Ketokonazol tetap merupakan komponen yang penggunaannya luas, walaupun terdapat fakta bahwa ketokonazol ini kurang poten dan lebih toksik dibandingkan antifungi triazol terbaru. Ketokonazol tetap dipakai di pasaran karena riwayat kegunaannya sebagai antifungi yang sudah lama dan harganya yang tidak mahal.(Hector, 2005)

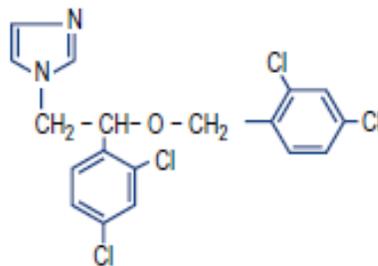
Terdapat beberapa penelitian perbandingan efektifitas antara ketokonazol topikal dan agen lainnya yang dilakukan. Diantaranya adalah penelitian perbandingan pengobatan topikal dermatofitosis dan kandidosis kutaneus yang dilakukan oleh del Palacio dkk yang membandingkan krim flutrimazol 1% dan krim ketokonazol 2%. Penelitian tersebut memperlihatkan efektifitas dan keamanan yang sama antara kedua agen obat tersebut, namun diperoleh tingkat kekambuhan yang lebih tinggi pada kelompok flutrimazol setelah selesai empat minggu pengobatan.(Del Palacio et al., 1990) Koc mengadakan penelitian yang membandingkan antara pimekrolimus 1% dan ketokonazol 2% topikal tidak memperlihatkan

perbedaan signifikan dalam efektifitas pengobatan dermatitis seboroik, dan terlihat lebih banyak efek simpang pada pimekrolimus. (Koc, 2009)

## II. 3. Mikonazol

### II. 3. 1. Struktur Kimia

Mikonazol merupakan suatu turunan sintetik dari *β*-substituted 1-phenetyl imidazole dengan nama kimia 1-(2,4-dichloro-β-2,4-dichlorobenzyl oxyphenethyl) imidazol mononitrat. (Philips, 2001, Crissey et al., 1995) Disintesis pertama kali tahun 1969. (Maertens JA, 2004) Mikonazol sedikit larut dalam air dan sedikit larut dalam sebagian besar pelarut organik dan diencerkan dalam asam anorganik. Mikonazol tersedia dalam berbagai sediaan topikal. (Philips, 2001)



Gambar 4. Struktur kimia mikonazol.

### II. 3. 2. Mekanisme kerja dan farmakokinetik mikonazol

Golongan imidazol merupakan fungistatik, tapi pada konsentrasi yang tinggi dapat bersifat fungisidal. Cara kerja mikonazol adalah dengan menghambat enzim 14 $\alpha$ -demetilase yang tergantung sitokrom p-450 dalam pembentukan ergosterol, yang merupakan bahan penting untuk membran sel jamur. (Philips, 2001, Revankar and Graybill, 2003)

Mikonazol dapat masuk dalam stratum korneum dengan baik dan masih terdeteksi di sana sampai empat hari setelah satu kali pemberian.

Pada penggunaan topikal absorpsi sistemik yang terjadi minimal, yaitu kurang dari 1% dari obat yang diaplikasikan.(Philips, 2001)

### **II. 3. 3. Penggunaan terapeutik**

Secara *in vitro*, mikonazol aktif terhadap jamur dermatofit seperti *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* dan *Epidermophyton floccosum*. Selain itu juga memiliki efek menghambat *Candida albicans* dan *Malassezia furfur*.(Philips, 2001, Crissey et al., 1995)

Krim mikonazol efektif digunakan untuk pengobatan tinea pedis, tinea korporis, tinea kruris, PV dan juga untuk pengobatan kandidiasis tentang efektifitas terapi krim mikonazol pada penderita tinea pedis pada hari ke-14 didapatkan hasil adanya kesembuhan secara klinis pada 95% yang diterapi dibandingkan dengan 40% pada kelompok placebo dan 100% pada kelompok yang diterapi dengan tolnaftat. Pada akhir terapi secara mikologis didapatkan kesembuhan 95% pada kelompok mikonazol, 50% pada kelompok plasebo dan 75% pada kelompok tolnaftat.(Onglay, 1988)

Pada semua kondisi klinis krim mikonazol diberikan dua kali sehari kecuali pada PV cukup digunakan sekali sehari.(Philips, 2001) Pemberian mikonazol secara topikal biasanya dapat ditoleransi dengan baik, dengan kejadian efek samping yang jarang meliputi, iritasi, rasa terbakar, maserasi dan dermatitis alergika pada tempat aplikasi.(Philips, 2001)

### **II. 4. Tes Kepekaan anti fungal secara *in vitro***

Pemilihan antifungi oral harus didasarkan pada pertimbangan beberapa faktor. Pada kasus infeksi bakteri dan jamur, pemilihan antifungi didasarkan pada tes kepekaan standar.(Hazen, 2000) Mahmoud Ghannoum menemukan suatu tes kepekaan antifungi yaitu AST (*Antifungi Susceptibility Testing*). Ada

3 fungsi AST yaitu memungkinkan klinisi menghubungkan data KHM secara *in vitro* dengan hasil klinis, memungkinkan individu dapat memprediksi hasil terapi dan membantu memfasilitasi potensi terapi suatu obat yang akan dikembangkan atau diteliti. (Winninton, 2008)

*National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)* telah mempublikasikan suatu protokol standar tes kepekaan antifungi (AST) yang dapat dilakukan pada jamur. Protokol yang disebut M27-A, yang dikembangkan selama lebih 15 tahun. Metode ini digunakan untuk menentukan KHM *Candida Spp* dan *Cryptococcus neoformans*. Untuk menentukan KHM *Malassezia spp* menggunakan pendekatan *Broth microdilution method* dan media seperti *Leeming-Notman* atau modifikasi *Dixon*. (Miranda et al., 2007)

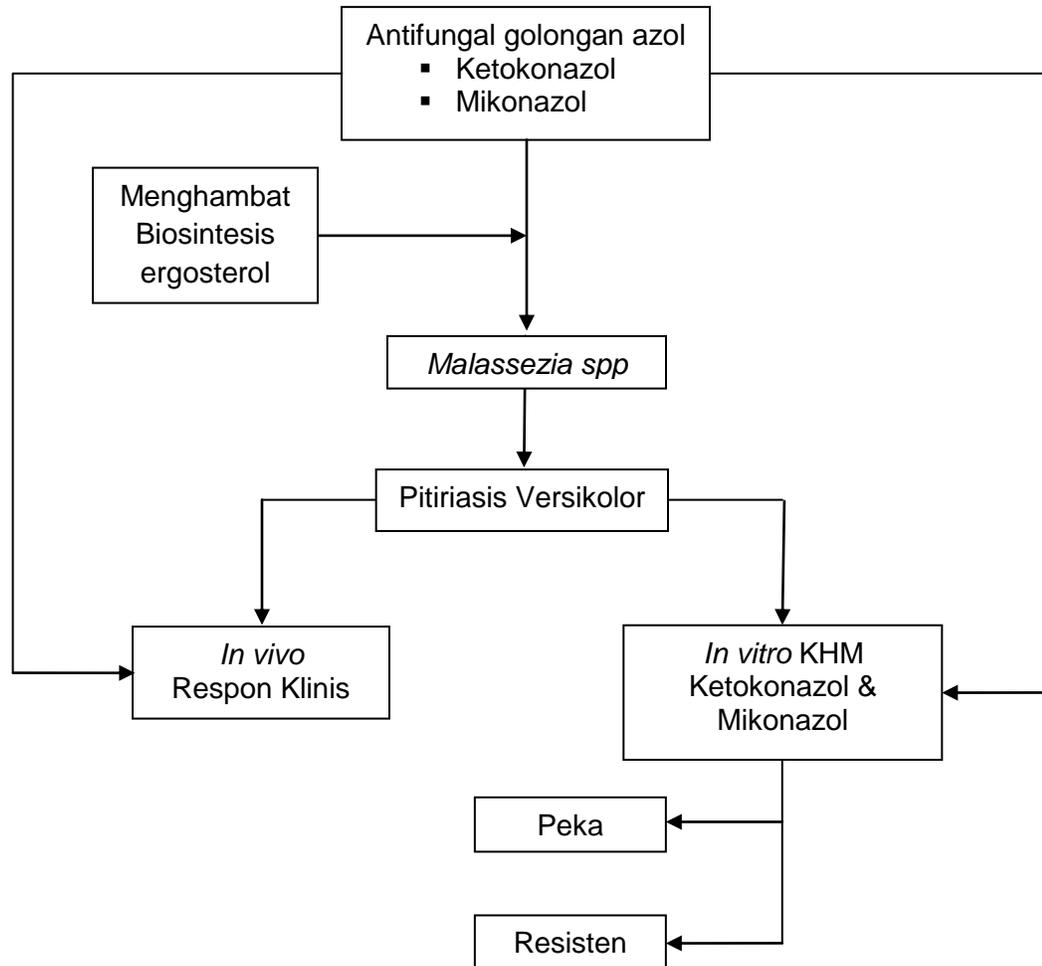
Penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Gerven dkk tentang KHM antifungal golongan azol (bifonazol, klotrimazol, flutrimazol, ketokonazol, mikonazol dan sertakonazol) terhadap *Malassezia spp*, didapatkan bahwa ketokonazol merupakan anti fungal yang paling poten dengan KHM 0,8 µg/ml, diikuti oleh mikonazol, bifonazol dan flutrimazol dengan KHM masing-masing 6,3 µg/ml. Klotrimazol 13 µg/ml dan sertakonazol 100µg/ml. (Gerven FV and Odds FC, 1995)

KHM bervariasi dari masing-masing *Malassezia spp* terhadap antifungal, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Miranda dkk pada tahun 2007 terhadap empat antifungal golongan azol, yaitu itrakonazole, vorikonazol, flukonazol, dan ketokonazol. KHM ketokonazol terhadap *Malassezia spp* antara < 0,03 µg/mL sampai 4 µg/mL. Itrakonazol antara < 0,03 ug/mL sampai 16, vorikonazol antara < 0,03 ug/mL sampai > 16 ug/ mL dan flukonazol antara < 0,125 sampai > 64 ug/dl. Dari hasil penelitian ini didapatkan KHM untuk flukonazol dan vorikonazol lebih tinggi dibandingkan KHM itrakonazol dan ketokonazol. (Miranda et al., 2007)

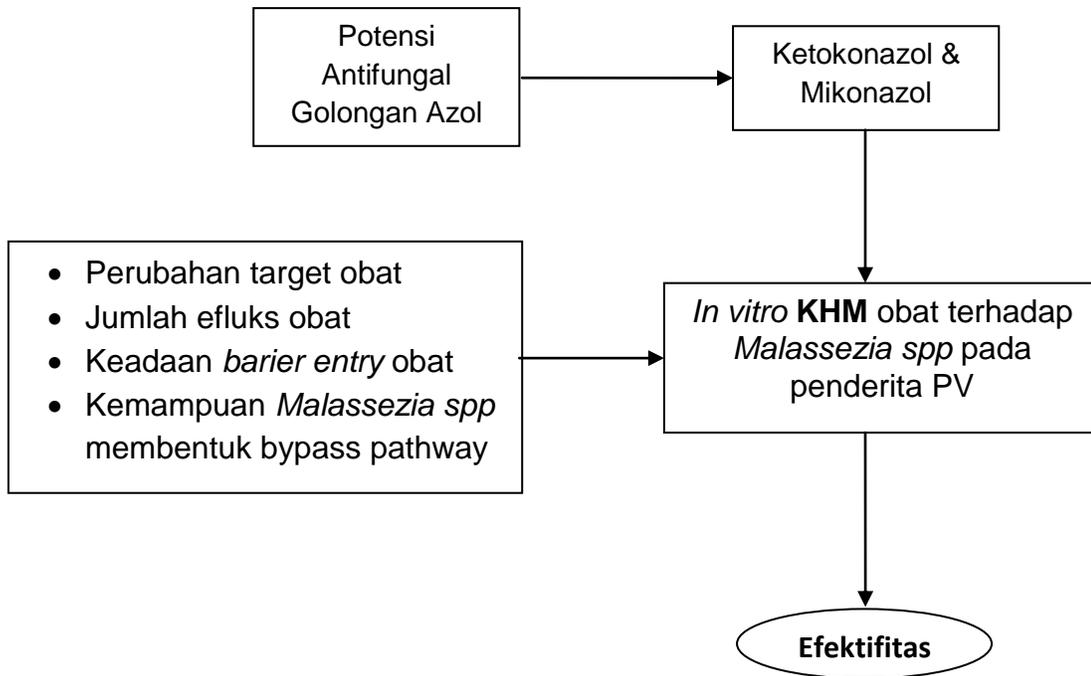
Gupta dkk melakukan uji suseptibilitas *in vitro* *Malassezia spp* terhadap ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol dan terbinafin. Secara umum *Malassezia spp* sangat suseptibel terhadap ketiga preparaf azol, namun suseptibilitasi terhadap ketokonazol dan itrakonazol tampak lebih tinggi. Disimpulkan juga bahwa *M. furfur*, *M. globosa* dan *M. obtusa* kurang suseptibel terhadap terbinafin dibanding spesies lainnya, sedangkan *M. sympodialis* terlihat sangat suseptibel. Suseptibilitas *M. furfur* terlihat bervariasi. Untuk mengetahui efektivitas antijamur secara *in vivo* diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menghubungkan konsentrasi hambat minimal obat dan kesembuhan klinis. (Gupta et al., 2000)

Hammer dkk melakukan pengamatan aktivitas ketokonazol, ekonazol, mikonazol dan tea tree oil terhadap *Malassezia*. Hasil menunjukkan bahwa ketokonazol lebih aktif dibandingkan ekonazol dan mikonazol. Sedangkan aktivitas ekonazol hampir menyerupai mikonazol. *M. furfur* disimpulkan sebagai spesies dengan suseptibiliti terendah ketokonazol, ekonazol, mikonazol dan tea tree oil, *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. globosa*, *M. obtusa* memperlihatkan suseptibilitas yang setara satu sama lain terhadap seluruh antijamur di atas. (Hammer et. al., 2000)

## II. 5. Kerangka teori



## II. 6. Kerangka konsep



### Keterangan :

- Variabel tergantung : Efektifitas
- Variabel bebas : ketokonazol dan miconazol
- Variabel antara : *In vitro* KHM obat terhadap *Malassezia spp* pada penderita PV