

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

Annisa Septiningrum¹, Muslimin², V Rizke Ciptaningtyas³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Staf Pengajar Ilmu Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Pitiriasis versikolor (PV) merupakan infeksi kulit superfisial yang disebabkan oleh proliferasi jamur lipofilik yaitu *Malassezia* sp. Berbagai obat antijamur telah digunakan untuk mengobati PV diantaranya flukonazol dan mikonazol. Namun, masih banyak ditemukan adanya resistensi terhadap obat antijamur sehingga perlu dilakukan pengujian secara rutin. Salah satu metode untuk melihat sensitivitas obat antijamur yaitu *disk diffusion*.

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

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel adalah 16 hasil kultur dan subkultur jamur *Malassezia* sp. yang diambil dari kerokan kulit penderita PV yang berobat di RSND dan warga Desa Samban Ungaran yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan klinis, lampu wood, mikroskopik KOH. Selanjutnya dilakukan uji sensitivitas menggunakan disk antijamur flukonazol dan mikonazol dengan metode *disk diffusion*. Diameter zona hambat yang terbentuk dibaca sesuai tabel CLSI. Hasil penelitian dianalisis menggunakan uji *chi square*.

Hasil: Dari 16 sampel didapatkan karakteristik mayoritas berusia 45-64 tahun, berjenis kelamin laki-laki, pekerjaan dalam ruangan, lama menderita >1 tahun, predileksi terbanyak di punggung, dan belum menggunakan obat anti jamur. Hasil uji sensitivitas seluruh sampel menunjukkan hasil sensitif terhadap flukonazol, sedangkan terhadap mikonazol 10 sampel resisten dan 6 sampel intermediate. Dari Uji *chi square* didapatkan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$) maka secara statistik terdapat perbedaan bermakna pada sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap flukonazol dan mikonazol secara *in vitro*.

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

Kata Kunci: *Malassezia* sp., flukonazol, mikonazol, pitiriasis versikolor, *disc diffusion*

ABSTRACT

IN VITRO MALASSEZIA SP. SENSITIVITY TESTING OF FLUCONAZOLE AND MICONAZOLE

Background: *Pitiriasis versicolor (PV)* is a superficial skin infection caused by the proliferation of lipophilic fungi *Malassezia* sp. Various antifungal drugs have been used to treat PV such as fluconazole and miconazole. However, there are still a lot of resistance to antifungal drugs that need to be tested regularly. One method to look at the sensitivity of antifungal drugs is the disk diffusion.

Objective: To analyze the *in vitro* sensitivity of *Malassezia* sp. against fluconazole and miconazole.

Methods: This research is an observational analytic with cross sectional approach. The samples were 16 cultures and subcultures of *Malassezia* sp. taken from skin scrap of PV

patients at RSND and Samban Ungaran villagers confirmed by clinical examination, wood lamp, microscopic KOH. The samples were tested using fluconazole and miconazole antifungal disc with disk diffusion method. The inhibitory zone diameter formed was read according to CLSI table. The results were analyzed using chi square test.

Results: 16 samples obtained the majority characteristics aged 45-64 years, male, indoor work, long suffering >1 year, most predilection in the back, and had not using any antifungal drugs. According to statistic, the sensitivity result of fluconazole and miconazole showed a significant difference $p = 0,001$ ($p < 0,05$) in which all samples showed sensitive to fluconazole, while 10 samples were resistant and 6 samples were intermediate to miconazole.

Conclusion: There was significant difference in the sensitivity of the *Malassezia* sp. against fluconazole and miconazole in vitro.

Keywords: *Malassezia* sp., fluconazole, miconazole, Pitiriasis versicolor, disc diffusion

PENDAHULUAN

Pitiriasis versikolor (PV) dalam bahasa awam dikenal dengan panu merupakan kasus mikosis superfisial kronik yang banyak dijumpai.¹ Prevalensi PV di daerah tropis sekitar 30-40%.² Infeksi PV terjadi karena aktivasi jamur *Malassezia* yang merupakan flora normal kulit manusia. Adanya faktor predisposisi seperti genetik, produksi sebum dan keringat berlebih, immunosupresi, serta tingginya temperatur dan kelembaban, menyebabkan ragi saprofit *Pityrosporum ovale* dan *Pityrosporum orbiculare* menjadi bentuk miselium parasitik yang dapat menimbulkan gejala klinik.³ Pada pemeriksaan mikrobiologi *Malassezia* menggunakan KOH 10% didapatkan hasil gambaran khas *short* miselium dan konidiospora seperti *spaghetti and meatball*.⁴ Lesi PV sangat superfisial dan tersebar hampir di seluruh tubuh terutama pada area yang kaya kelenjar sebaceous seperti dada, punggung, lengan atas, dan

kulit kepala. Lesi khas berupa makula hipopigmentasi, hiperpigmentasi, atau eritematosa disertai skuama halus.⁵ Pemeriksaan PV menggunakan lampu wood didapatkan gambaran fluoresensi berwarna kuning keemasan.⁶ Kelainan biasanya asimtomatik dan kadang penderita dapat merasa gatal ringan yang menjadi alasan berobat.⁷

Pemilihan obat antijamur topikal maupun sistemik bergantung pada luas lesi, berat ringan infeksi, penyakit penyerta, efikasi terapi, interaksi obat maupun efek samping.⁸ Dalam penelitian sebelumnya dikatakan bahwa antijamur yang banyak digunakan untuk pengobatan PV adalah golongan azol. Antijamur azol topikal yang dapat digunakan sebagai lini pertama untuk mengobati PV salah satunya yaitu mikonazol. Pedoman yang dikeluarkan oleh *Danish Society of Dermatology* mengatakan bahwa penggunaan mikonazol krim 2 kali sehari

selama 2-4 minggu efektif untuk mengobati PV dengan angka kesembuhan 63% - 100%.^{9,10}

Sedangkan antijamur sistemik golongan azol yang dapat digunakan sebagai obat PV salah satunya yaitu flukonazol dengan angka kesembuhan mencapai 97%- 100% dalam dosis 300 mg per minggu selama 2-3 minggu.^{5,8} Karakas dkk, dalam penelitiannya telah membuktikan bahwa flukonazol dapat digunakan secara efektif untuk mengobati PV dengan efek samping yang rendah atau bahkan tidak ada.¹¹ Penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUP dr. Kariadi Semarang mengenai pengujian antijamur flukonazol pada kasus PV secara *in vitro*, didapatkan hasil sensitivitas 100% dari semua sampel.⁸ Dalam praktik klinik obat ini masih jarang diresepkan karena sediaananya yang hanya terdapat dalam bentuk sistemik.

Sayangnya beberapa penelitian menunjukkan fakta bahwa telah terjadi resistensi obat untuk pengobatan penyakit jamur yang disebabkan baik dari faktor pejamu, obat, maupun dari jamur itu sendiri.¹² Dari *Journal of Fungi* disebutkan bahwa angka kekambuhan PV dapat mencapai 80% dalam 2 tahun setelah pengobatan, sehingga untuk benar-benar sembuh harus dilakukan pengobatan secara menyeluruh, tekun, dan konsisten.

Meningkatnya angka kekambuhan kasus PV dapat menjadi suatu masalah di dunia kesehatan. Hal ini menyebabkan banyak obat antijamur digunakan secara luas di masyarakat yang akhirnya dapat meningkatkan angka resistensi terhadap obat antijamur dan kekambuhan kasus PV. Sehingga perlu dilakukan pemeriksaan apakah sel jamur masih sensitif atau sudah resisten terhadap obat antijamur.⁸

The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) telah mengeluarkan metode standar untuk penelitian uji sensitivitas antijamur yaitu *disk diffusion*, dilusi agar, *broth dilution*, dan E-test.⁸ Disebutkan pula bahwa metode *disk diffusion* lebih sederhana, lebih terjangkau, dan lebih mudah dilakukan dibandingkan metode lainnya.¹³ Pada penelitian ini akan diteliti beda sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap flukonazol dan mikonazol secara *in vitro* dengan metode disk diffusion.



Gambar 1. Pembacaan zona hambat uji sensitivitas antijamur *metode disk diffusion*²¹

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*. Penelitian dilaksanakan di Poli Kulit Kelamin Rumah Sakit Nasional Diponegoro, laboratorium mikrobiologi FK Undip, dan Desa Samban Ungaran Kabupaten Semarang pada bulan April - Agustus 2017. Kriteria inklusi penelitian ini ialah pria atau wanita berusia 15-64 tahun dengan diagnosis PV dan kultur *Malassezia* sp. positif, bersedia mengikuti penelitian ini dengan menandatangani *inform consent*, dan tidak sedang mengonsumsi obat antijamur. Pada penelitian ini tidak memiliki kriteria eksklusi.

Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling*. Besar sampel yang dihitung menggunakan rumus uji hipotesis untuk 2 proporsi didapatkan minimal 16 sampel untuk tiap obat antijamur. Pengambilan data dilakukan pada penderita yang datang dengan keluhan utama bercak putih, coklat, atau merah yang terasa gatal terutama saat berkeringat. Dilakukan anamnesis dan pemeriksaan klinis pada penderita. Penderita yang bersedia menjadi sampel penelitian mengisi lembar *informed consent*. Dilanjutkan dengan pemeriksaan menggunakan lampu wood dan KOH 10%. Kemudian dilakukan kultur pada media

SDA dan inkubasi pada suhu ruang selama ± 7 hari. Setelah koloni tumbuh, dilakukan uji sensitivitas menggunakan media SDA yang diberi disk flukonazol dan mikonazol, inkubasi pada suhu ruang selama 24 - 48 jam. Ukur diameter zona hambat yang tumbuh.

Variabel bebas penelitian ini adalah antijamur flukonazol dan mikonazol sedangkan variabel terikat penelitian ini adalah sensitivitas jamur *Malassezia* sp. Uji statistik yang dilakukan adalah uji beda dengan analisa data yang digunakan meliputi analisa deskriptif dan uji hipotesis menggunakan uji chi square (uji χ^2) dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL

Pengambilan data penelitian dilakukan pada bulan April - Agustus 2017. Penelitian ini melibatkan 20 subjek penelitian dimana 7 subjek merupakan pasien dari poli kulit dan kelamin RSND dan 13 subjek merupakan warga desa Samban Ungaran. Namun setelah dilakukan diagnosis hanya 16 subjek yang memenuhi kriteri inklusi ($n=16$), dan setelah dilakukan kultur hanya 10 sampel dengan hasil kultur positif, sehingga 6 dari 10 sampel yang positif tumbuh koloni dipilih secara acak kemudian dilakukan subkultur sehingga didapatkan 16 sampel.

Karakteristik subjek penelitian ditampilkan dalam tabel berikut :

Tabel 1. Kelompok usia subjek penelitian.

Usia	Frekuensi (%)	Rerata±SB	Median (min – max)
15 – 24	2 (12,5 %)	47,8±13	48,5
25- 44	2 (12,5 %)		(17-64)
45-64	12 (75,0 %)		

*SB(Simpang Baku)

Dari total 16 subjek penelitian mayoritas adalah penderita PV dengan usia 45 – 64 tahun sebanyak 12 subjek (75,0 %). Rerata usia adalah 47,8 tahun dengan simpang baku ± 13 dan median 48,5. Usia termuda subjek penelitian adalah 17 tahun dan usia paling tua adalah 64 tahun.

Tabel 2. Jenis kelamin subjek penelitian.

Jenis Kelamin	Frekuensi (n)	%
Laki-laki	10	62,5
Perempuan	6	37,5

Pada penelitian ini didapatkan jumlah subjek penelitian sebanyak 16 orang dengan jenis kelamin yaitu 10 orang laki-laki (62,5%) dan 6 orang perempuan (37,5%).

Tabel 3. Riwayat pengobatan subjek penelitian.

Riwayat Pengobatan	Frekuensi (n)	%
Ya	0	0
Tidak	16	100

Pada subjek penelitian tidak ada subjek yang memiliki riwayat pengobatan antijamur sebelumnya 0 (0%).

Tabel 4. Lokasi lesi kulit subjek penelitian.

Predileksi	Frekuensi (n)	%
Punggung	11	42,3
Lengan atas	8	30,8
Dada	2	7,7
Leher	4	15,4
Paha	1	3,8

Mayoritas subjek penelitian memiliki predileksi lesi PV pada lebih dari satu bagian tubuh (kombinasi). Jika dikelompokkan berdasarkan tabel diatas dapat dilihat mayoritas subjek penelitian menderita PV dengan predileksi daerah punggung yaitu sebanyak 11 subjek (42,3 %). Sedangkan paha hanya ditemukan pada 1 orang (3,8%).

Tabel 5. Lama menderita PV subjek penelitian.

Lama Menderita	Frekuensi (n)	%
≤ 1 tahun	7	43,8
>1 tahun	9	56,2

Rata-rata subjek penelitian telah menderita PV lebih dari 1 tahun yaitu 9 orang (56,2%) sedangkan lama menderita kurang dari 1 tahun sebanyak 7 (43,8%).

Tabel 6. Pekerjaan subjek penelitian.

Pekerjaan	Frekuensi (n)	%
Dalam ruangan	10	62,5
Luar ruangan	6	37,5

Subjek yang memiliki pekerjaan dalam ruangan sebanyak 10 orang (62,5%), 6 orang lainnya memiliki pekerjaan luar ruangan (37,5%).

Pengukuran Sensitivitas

Dilakukan uji sensitivitas terhadap 2 antijamur, yaitu : flukonazol dan mikonazol secara *in vitro* terhadap jamur *Malassezia* sp. menggunakan teknik *disc diffusion*. Nilai interpretasi zona hambat yang digunakan berdasarkan CLSI. Metode *disc diffusion* yang digunakan berdasarkan CLSI. Kemudian ditentukan status sensitivitas obat antijamur dengan pengukuran diameter zona hambat yang terbentuk.

Ukuran Diameter Zona Hambat Flukonazol dan Mikonazol

Penentuan hasil uji sensitivitas antijamur dengan cara mengukur diameter zona hambat yang terbentuk menggunakan penggaris. Dari hasil uji sensitivitas didapatkan zona hambat dengan diameter sebagai berikut :

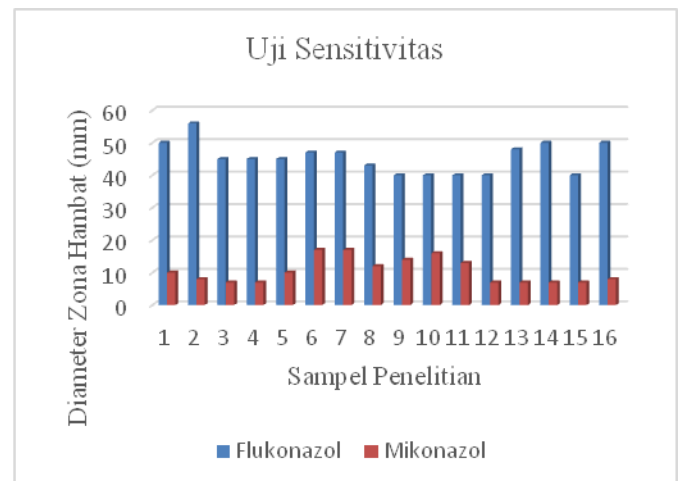
Tabel 7. Zona hambat disk flukonazol dan mikonazol

	Diameter zona hambat (mm)	Frekuensi (n)	%
Flukonazol	≥ 19 mm	16	100
	≤ 11 mm	10	62,5
Mikonazol	12 - 19 mm	6	37,5

Hasil zona hambat yang terbentuk pada uji sensitivitas menggunakan disk flukonazol dan mikonazol. Dimana dari 16

sampel yang diberi disk flukonazol seluruh sampel (100%) menunjukkan diameter ≥ 19 mm. Sedangkan dari 16 sampel lainnya yang diberi disk mikonazol terdapat 10 sampel (62,5%) menunjukkan hasil diameter zona hambat ≤ 11 mm dan 6 sampel lainnya (37,5%) memiliki zona hambat antara 12 – 19 mm.

Hasil diameter zona hambat disk flukonazol dan mikonazol dapat digambarkan pada grafik dibawah ini :



Gambar 2. Grafik zona hambat flukonazol dan mikonazol

Interpretasi Zona Hambat Menurut CLSI

Pengujian dilakukan di bawah kondisi standar, dimana kondisi standar berpedoman kepada CLSI. Standar yang harus dipenuhi yaitu persiapan inokulum jamur yang telah dikultur dan disesuaikan dengan standar *McFarland* 0,5, media tes, suhu inkubasi, dan lamanya inkubasi.

Interpretasi CLSI dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 8. Interpretasi untuk *yeast* menurut CLSI^{17,18}

Cakram antijamur	Zona hambat (mm)		
	S	I	R
Flukonazol	≥ 19	18-15	≤ 14
Mikonazol	≥ 20	19-12	≤ 11

Berdasarkan tabel CLSI tersebut, maka diameter dan interpretasi zona hambat hasil uji sensitivitas dalam penelitian ini dapat dilihat dalam tabel berikut :

Tabel 9. Interpretasi zona hambat berdasarkan CLSI

No.	Flukonazol		Mikonazol	
	Hasil ukur zona hambat (mm)	Interpretasi	Hasil ukur zona hambat (mm)	Interpretasi
	1	50	Sensitif	10
2	56	Sensitif	8	Resisten
3	45	Sensitif	7	Resisten
4	45	Sensitif	7	Resisten
5	45	Sensitif	10	Resisten
6	47	Sensitif	17	Intermediate
7	47	Sensitif	17	Intermediate
8	43	Sensitif	12	Intermediate
9	40	Sensitif	14	Intermediate
10	40	Sensitif	16	Intermediate
11	40	Sensitif	13	Intermediate
12	40	Sensitif	7	Resisten
13	48	Sensitif	7	Resisten
14	50	Sensitif	7	Resisten
15	40	Sensitif	7	Resisten
16	50	Sensitif	8	Resisten

Berdasarkan tabel tersebut didapatkan data 16 sampel sensitif

terhadap flukonazol, sedangkan terhadap mikonazol terdapat 6 sampel intermediet dan 10 sampel resisten.

Perbedaan Sensitivitas Flukonazol dan Mikonazol

Tabel 10. Perbedaan sensitivitas *Malassezia* sp. terhadap flukonazol dan mikonazol

Antijamur	Sensitivitas			p
	Sensitif n (%)	Intermed iate n (%)	Resisten n (%)	
Flukonazol	16 (100)	0 (0)	0 (0)	0,001
Mikonazol	0 (0)	6 (37,5)	10 (62,5)	

Dari 16 sampel yang mendapatkan perlakuan disk flukonazol seluruh 16 sampel (100%) menunjukkan hasil sensitif. Sedangkan pada 16 sampel lainnya yang diberi disk mikonazol terdapat 10 sampel (62,5%) menunjukkan hasil resisten dan 6 sampel (37,5%) menunjukkan hasil intermediate.

Hasil dalam penelitian ini diolah menggunakan uji *Chi Square* dan didapatkan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) sehingga hasil dianggap bermakna. Maka dalam penelitian ini terdapat perbedaan yang bermakna antara sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap flukonazol dan mikonazol secara in vitro dimana flukonazol lebih sensitif dibanding mikonazol.

PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Pitiriasis versikolor (PV) merupakan infeksi kulit superfisial yang disebabkan oleh proliferasi jamur lipofilik yaitu *Malassezia* sp. Prevalensi PV di daerah tropis sekitar 30-40%. Di Indonesia PV merupakan penyakit jamur terbanyak kedua setelah dermatofitosis. Tujuan dilakukannya penelitian menggunakan sampel PV ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap antijamur flukonazol dan mikonazol secara in vitro.

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode *disk diffusion* / difusi cakram, dimana metode ini lebih fleksibel, lebih sederhana, terjangkau, dan lebih mudah dilakukan dibanding metode lainnya. Nur Hidayati dalam penelitian sebelumnya juga menggunakan metode ini untuk uji resistensi *Malassezia* terhadap antijamur golongan azol.⁸

Pada penelitian ini didapatkan penderita PV terbanyak pada kelompok dengan rentang usia 45-64 tahun dengan usia subjek penelitian termuda yaitu 17 tahun dan usia paling tua 64 tahun dengan rerata simpang baku $47,8 \pm 13$. Prevalensi PV tertinggi terjadi pada usia tersebut, sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nathalia tahun 2012 dengan

prevalensi tertinggi yaitu kelompok usia 25-44 tahun dan 45-64 tahun dimana usia tersebut merupakan usia produktif bekerja sehingga produksi kelenjar keringat dan sebum meningkat.^{2,7,14}

Dari penelitian ini didapatkan data bahwa penderita PV lebih banyak laki-laki dibandingkan perempuan. Insiden laki-laki lebih sering menderita PV dikarenakan aktivitas hormon androgen serta sekresi kelenjar sebacea yang tinggi.¹⁵ Diduga juga karena laki-laki mempunyai aktivitas fisik diluar rumah lebih banyak dibandingkan perempuan sehingga lebih sering berada di suhu tinggi. Dan juga mungkin berkaitan dengan jenis pekerjaan.⁷ Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Krisanty tahun 2008, Nur Hidayati tahun 2012, dan penelitian yang dilakukan di RSUP Prof. DR. R.D Kandou Manado tahun 2012 yang juga menyebutkan bahwa prevalensi PV tertinggi yaitu pada laki-laki.^{2,7,8}

Dilihat berdasarkan pekerjaannya, data penderita PV terbanyak didapatkan adalah penderita PV dengan pekerjaan di dalam ruangan seperti ibu rumah tangga, buruh pabrik, dan karyawan swasta. Sedangkan lainnya sejumlah 6 orang memiliki pekerjaan luar ruangan dengan sebagian besar bekerja sebagai petani dan peternak. Kunin dalam penelitiannya menyatakan bahwa beberapa individu

mempunyai kadar asam lemak yang lebih tinggi dalam keringatnya yang mana hal ini diperlukan untuk pertumbuhan *Malassezia*, sehingga yang menentukan bukan jumlah keringat tetapi komposisi dari keringat tersebut.²⁰

Berdasarkan lama menderita PV, dari penelitian ini didapatkan hasil penderita PV mayoritas telah menderita PV selama >1 tahun. Hal ini tidak begitu sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Krisanty dimana hasil yang didapatkan penderita PV paling banyak yaitu <1 tahun.²

Pada penelitian ini, terdapat beberapa subjek penelitian memiliki lesi pada lebih dari satu lokasi (kombinasi), seperti di punggung dan lengan atas misalnya. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. DR. R.D Kandou Manado dimana sebanyak 60% subjek penelitian menderita PV dengan kombinasi predileksi lesi.⁷ Namun pada penelitian ini, setelah dikelompokkan lokasi predileksi paling banyak terdapat pada punggung, diikuti dengan lengan atas, leher, paha, dan dada. Lesi kombinasi paling banyak ditemukan mungkin disebabkan karena banyak penderita yang kurang memperhatikan dan tidak mendapatkan terapi saat awal munculnya PV sehingga lesi meluas ke beberapa bagian tubuh. Hal

ini berkaitan dengan PV pada umumnya tidak memberikan gejala.⁸

Hasil Penelitian

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jamur *Malassezia* sp. 100% sensitif terhadap antijamur flukonazol. Sedangkan terhadap antijamur mikonazol 62,5% *Malassezia* sp. menunjukkan hasil resisten dan hasil intermediate sebanyak 37,5%. Secara statistik, terdapat perbedaan bermakna pada tingkat sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap kedua jenis antijamur ini, sehingga dapat dikatakan penelitian ini sesuai dengan hipotesis.

Berdasarkan hasil uji sensitivitas antijamur yang dilakukan, flukonazol yang disebutkan dalam pedoman *Danish Society of Dermatology* menduduki level A I-ii yang berarti antijamur ini sangat direkomendasikan dan didukung untuk digunakan dalam pengobatan PV dan dibuktikan sebelumnya dengan sedikitnya satu kali penelitian menggunakan uji RCT, memiliki angka sensitivitas yang sangat tinggi dimana semua sampel sensitif terhadap flukonazol.¹⁰ Hasil serupa juga didukung oleh penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian yang dilakukan pada penderita PV di Rumah Sakit dr. Kariadi tahun 2012 dari total 36 sampel, seluruh sampel 100% sensitif terhadap flukonazol.⁸ Penelitian yang dilakukan

oleh Dheghan tahun 2010 juga menunjukkan angka sensitivitas untuk antijamur flukonazol yang cukup tinggi yaitu sebesar 82% dari total 50 sampel.⁶ Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Rojas, dkk pada tahun 2016 dengan total 50 sampel *Malassezia*, mengemukakan bahwa sensitifitas jamur penyebab PV ini terhadap flukonazol didapat sebanyak 72%.³⁶

Tingginya angka sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap flukonazol kemungkinan disebabkan karena obat ini masih relatif jarang digunakan / diresepkan untuk pengobatan PV.⁸ Salah satunya karena sediaan dari obat ini yang hanya tersedia dalam bentuk obat sistemik dimana obat sistemik merupakan obat lini kedua untuk terapi PV, yang digunakan untuk PV dengan lesi luas, kasus kambuh, ataupun kegagalan terapi menggunakan antijamur topikal. Selain itu efek samping yang dapat muncul dengan konsumsi obat ini yaitu gangguan saluran cerna seperti mual, muntah, dan diare. Pada pasien AIDS ditemukan urtikaria, eosinofilia, Stevens Johnson syndrom, gangguan fungsi hati tersembunyi dan trombositopenia yang juga menjadikan obat ini lebih jarang digunakan.¹⁶

Obat lain dalam penelitian ini yang juga tertera dalam pedoman *Danish Society of Dermatology* adalah mikonazol dengan

level B I-ii yang berarti obat ini mendapat rekomendasi dan didukung untuk digunakan sebagai pengobatan PV yang sebelumnya telah dibuktikan dengan sedikitnya satu kali penelitian menggunakan uji RCT.¹⁰ Namun dalam penelitian ini didapatkan bahwa 0% *Malassezia* sp. sensitif terhadap mikonazol. Data yang didapatkan yaitu adanya resistensi *Malassezia* sp. terhadap mikonazol sebanyak 62,5% dan intermediate sebanyak 37,5%. Hal ini hampir serupa dengan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan tahun 2016 oleh Rojas dkk, yang menyebutkan bahwa dari 50 sampel PV yang diberi disk mikonazol 58% menunjukkan hasil intermediate dan 18% menunjukkan hasil resisten.¹⁹

Hasil resisten pada uji sensitivitas menggunakan mikonazol ini kemungkinan terjadi karena adanya mutasi pada gen ERG11 yang menyebabkan penurunan ikatan azol dan kemampuan mempompa azol keluar dari sel. Mekanisme resistensi *Malassezia* terhadap golongan azol meliputi :

1. Overproduksi enzim target, sehingga obat tidak menghambat reaksi biokimia secara lengkap.
2. Perubahan pada target obat sehingga obat tidak dapat berikatan dengan target.

3. Obat dipompa keluar oleh *efflux pump*.
4. Jalan masuk obat terhalang pada tingkat membran sel atau dinding sel.
5. Sel mempunyai jalur *bypass* yang dapat mengkompensasi hilangnya fungsi penghambatan akibat aktivitas obat.
6. Beberapa “enzim” jamur yang mengubah obat inaktif menjadi bentuk aktif terhambat.
7. Sel mensekresi beberapa enzim ke medium ekstraseluler, yang mendegradasi obat.¹²

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Terdapat perbedaan bermakna antara sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap flukonazol dan mikonazol secara in vitro dimana flukonazol lebih sensitif dibandingkan mikonazol.

Saran

Penelitian selanjutnya diharapkan melakukan pengambilan sampel dengan jumlah subjek penelitian yang lebih banyak. Dapat dilakukan uji asimilasi tween untuk mengidentifikasi spesies dari *Malassezia* sehingga jumlah dan jenis spesies lebih besar, bervariasi, dan lebih spesifik. Dapat dilakukan uji sensitivitas dengan obat antijamur yang lebih banyak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soedarto. Mikrobiologi Kedokteran. Jakarta: Sagung Seto; 2015.543-44.
2. Krisanty RIA, Bramono K, I Made W. Identification of *Malassezia* species from Pityriasis Versicolor in Indonesia and Its Relationship with Clinical Characteristics. *J Mycoses*. 2009;52(3):257-62.
3. Habib T. Tinea Versicolor. Dalam : *Clinical Dermatology, A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. Edisi ke 6. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2016. 530-3.
4. Levin NA. Beyond Spaghetti and Meatballs Skin Diseases Associated With the *Malassezia* Yeast. *Dermatology Nursing*. 2009;1:1-13.
5. Levin NA. Beyond Spaghetti and Meatballs Skin Diseases Associated With the *Malassezia* Yeast. *Dermatology Nursing*. 2009;1:1-13.
6. Habib T. Wood's Light Examination. Dalam : *Clinical Dermatology, A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. Edisi ke 6. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2016. 490.
7. Nathalia S, Nurdjannah JN, Herry EJP. Profil Pitiriasis Versikolor di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado Periode Januari – Desember 2012. *J e-Clinic*. 2015;3.
8. Hidayati N. Uji Resistensi *Malassezia* sp Terhadap Azol secara In Vitro pada Kasus Pitiriasis Versikolor [thesis]. **JKD**, Vol. 7, No. 1, Januari 2018 : 49-61

- Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2012.
9. Whitney AH, James EF. Topical Antifungal Agents. Dalam : Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, editor. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edisi ke 8. New York: The McGraw Hill Companies; 2012. 2116-21.
 10. Hald M, Arendrup MC, Svejgaard EL, Lindskov R, Foged EK, Saunte DML. Evidence-based Danish Guidelines for the Treatment of Malassezia Related Skin Diseases. *J Acta Dermato Venereologica*. 2015;95(1):12-9.
 11. Karakas M, Murat, Hamdi R. Oral Fluconazole in the Treatment of Tinea Versicolor. *J Dermatol*. 2005;32(2):19-21.
 12. Karakas M, Murat, Hamdi R. Oral Fluconazole in the Treatment of Tinea Versicolor. *J Dermatol*. 2005;32(2):19-21.
 13. Wayne, PA. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts Approved Guideline CLSI document M44-A2. Edisi ke 2. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009.
 14. Schalock PC, Jeffrey TSH, Kennedth A. Cutaneous Yeast Infection. Lippincott's Primary Care Dermatology. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2011.132-4.
 15. Kuswadji WS. Obat Antijamur. Dalam: Budimulja UK, Bramono K, Menaldi SL, Dwihastuti P, Widaty S. Dermatmikosis Superfisialis. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kdokteran Universitas Indonesia; 2004. 108-18.
 16. Setiabudy R, Bahroelim B. Obat Jamur. Dalam: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth. Farmakologi dan Terapi. Edisi ke 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2011. 571-83.
 17. Rosco D. Susceptibility Testing of Yeasts 2011 Agar Media. 2011;2-5. [internet]. [diakses pada 23 Maret 2017]. Diunduh dari : <http://www.rosco.dk/gfx/pdf/yeasts.pdf>
 18. Moges B, Bitew A, Shewaamare A. Spectrum and the In Vitro Antifungal Susceptibility Pattern of Yeast Isolates in Ethiopian HIV Patients with Oropharyngeal Candidiasis. *International J Microbiology*. 2016.1:3
 19. Rojas FD, Susana BC, Maria AS, Laura CZ, Mariana SF, Maria EC, dkk. Antifungal susceptibility testing of Malassezia yeast : comparison of comparison of disk diffusion and broth microdillution methods. *J Mycoses*.

2016:1-8.

20. Kunin A. Tinea Versicolor. Dalam :

Kunin A. The derma doctor skin instruction manual. Simon & Schuster Rockefeller Center. New York. 2005 : 287-91

21. Rosco D. Susceptibility Testing of

Yeasts 2011 Agar Media. 2011;2-5.

[internet]. [diakses pada 23 Maret

2017]. Diunduh dari :

<http://www.rosco.dk/gfx/pdf/yeasts.pdf>