

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

Wayan Dimas Yogiswara<sup>1</sup>, Muslimin<sup>2</sup>, V. Rizke. Ciptaningtyas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa Program S-1 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Staf Pengajar Ilmu Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>3</sup> Staf Pengajar Ilmu Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

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

### ABSTRAK

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

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

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

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

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

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

### ABSTRACT

#### IN VITRO MALASSEZIA SP. SENSITIVITY TESTING OF KETOCONAZOLE AND MICONAZOLE

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

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

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

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

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

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

## PENDAHULUAN

Pitiriasis versikolor merupakan salah satu infeksi jamur superfisial pada kulit disebabkan oleh jamur *Malassezia* sp. yang merupakan flora normal dari kulit manusia.<sup>1</sup> Pitiriasis versikolor ditandai dengan perubahan pigmen kulit berbentuk makula yang disebabkan oleh kolonisasi jamur pada stratum korneum sering ditemui pada area yang kaya kelenjar sebasa seperti dada, punggung dan area kepala.<sup>2,3</sup>

Pasien yang secara klinis dicurigai pitiriasis versikolor dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan mikroskopis menggunakan KOH. Secara mikroskopik hasil positif jika terlihat pseudohifa dan sel *yeast* atau biasa disebut *spaggetti and meatballs*.<sup>1</sup>

Pitiriasis versikolor lebih sering ditemukan pada daerah tropis yaitu di

daerah panas dan lembab atau pada orang yang banyak beraktifitas dan mengeluarkan keringat.<sup>1</sup>

Sampai saat ini penggunaan antifungal topikal masih menjadi terapi lini pertama untuk pitiriasis versikolor sedangkan terapi sistemik merupakan terapi lini dua dan digunakan untuk kasus pitiriasis versikolor yang berat, infeksi rekuren dan jika pengobatan topikal tidak berhasil.<sup>4</sup>

*The Clinical Laboratory and Standards Institute* (CLSI) telah mengeluarkan 4 metode standar untuk tes sensitivitas antifungal,<sup>5</sup> pada penelitian ini menggunakan metode disk difusi. Menurut penelitian yang telah dilakukan A. Esteban metode disk difusi dan dilusi keduanya dapat mengukur tingkat sensitivitas antifungal dengan perbedaan yang tidak terlalu signifikan.<sup>6</sup>

Kasus resistensi terhadap antifungal mulai meningkat termasuk pitiriasis versikolor yang disebabkan oleh banyak faktor yaitu faktor *host*, obat, maupun dari jamur itu sendiri,<sup>7-9</sup> selain itu penelitian mengenai sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap berbagai antifungal masih jarang dilakukan di Indonesia. Angka kekambuhan pitiriasis versikolor yang cukup tinggi menjadi suatu masalah di dunia kesehatan. Hal ini menyebabkan banyak obat antijamur digunakan secara luas di masyarakat tanpa menggunakan petunjuk dari dokter yang akhirnya dapat meningkatkan angka resistensi terhadap obat antijamur. Pada jurnal *Pityriasis versicolor: a case of resistance to treatment* oleh Josiane Helou dkk salah satu kasus resistensi terjadi pada pria berusia 52 tahun yang resisten terhadap flukonazol, ketokonazol, itrakonazol dan fentikonazol krim dikarenakan kasusnya yang rekuren dan penggunaan obat terus-menerus tanpa petunjuk dokter.<sup>7</sup> Untuk itu peneliti tertarik untuk menilai beda sensitivitas jamur *Malassezia* sp. terhadap ketokonazol dan mikonazol secara *in vitro*.

## METODE

Penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional design*.

Penelitian dilaksanakan di Desa Samban Ungaran Kabupaten Semarang dan laboratorium mikrobiologi FK Undip/Rumah Sakit Nasional Diponegoro pada bulan April - Agustus 2017. Kriteria inklusi penelitian ini pria atau wanita ( 16-64 tahun) dengan diagnosis pitiriasis versikolor dan kultur *Malassezia* sp. positif, bersedia mengikuti penelitian ini dengan menandatangani *inform consent*, tidak sedang mengonsumsi obat antijamur. Pada penelitian ini tidak memiliki kriteria eksklusi.

Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling*. Berdasarkan rumus besar sampel didapatkan minimal 26 sampel. Pengambilan data dilakukan pada penderita yang datang dengan keluhan utama bercak putih, coklat, atau merah. Lakukan anamnesis dan pemeriksaan klinis pada penderita. Berikan lembar *inform consent* untuk diisi oleh penderita yang bersedia menjadi sampel penelitian. Lanjut dengan pemeriksaan menggunakan lampu wood dan KOH 10%. Kemudian lakukan kultur pada media SDA dan inkubasi, setelah inkubasi selesai lakukan uji sensitivitas ketokonazol dan mikonazol

Variabel bebas penelitian ini adalah antijamur ketokonazol dan mikonazol

sedangkan variabel terikat penelitian ini adalah sensitivitas jamur *Malassezia* sp.

Pengujian statistik yang dilakukan adalah uji beda dengan analisa data yang digunakan meliputi analisa deskriptif dan uji hipotesis menggunakan uji chi square (uji  $\chi^2$ ) dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ .

**HASIL**

Pengambilan data penelitian dilakukan April - Agustus 2017. Penelitian ini melibatkan 20 subjek penelitian, namun hanya 16 yang memenuhi kriteri inklusi ( $n=16$ ), dimana hanya 10 sampel positif kultur, sehingga 6 dari 10 sampel yang tumbuh dipilih secara acak kemudian dilakukan subkultur.

Karakteristik subjek penelitian pada kedua kelompok ditampilkan dalam tabel berikut.

**Tabel 1.** Kelompok usia subjek penelitian.

Usia	Subjek	
	Jumlah (%)	Rerata±SB (min-maks)
< 21	1 (6,3%)	
21-30	1 (6,3%)	47,8±13
41-50	7 (43,8%)	(17-65)
51-60	5 (32,3%)	
> 60	2 (12,5%)	

\*SB(Simpang Baku)

Pada tabel diatas didapatkan total subjek adalah 16 orang dengan kelompok usia terbanyak 41-50 yaitu berjumlah 7 orang. Rerata usia adalah 47,8 tahun dengan simpang baku  $\pm 13$ . Usia paling muda pada subjek penelitian adalah 17 tahun dan paling tua adalah 64 tahun.

**Tabel 2.** Jenis kelamin subjek penelitian.

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

Dari ke-16 subjek didapatkan laki-laki berjumlah 10 orang (62,5%) dan perempuan 6 orang (37,5%).

**Tabel 3.** Riwayat pengobatan subjek penelitian.

Riwayat pengobatan panu	Jumlah (%)
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	Jumlah (%)
Leher	4 (15,4%)
Lengan atas	8 (30,8%)
Punggung	11 (42,3%)
Dada	2 (7,7%)
Paha	1 (3,8%)

Pada 16 subjek lokasi lesi terbanyak adalah punggung dimana

ditemukan pada 11 orang (42,3%). Sedangkan paha hanya ditemukan pada 1 orang (3,8%).

**Tabel 5.** Lama menderita panu subjek penelitian.

Lama menderita	Jumlah (%)
< 1 tahun	7 (43,8%)
> 1 tahun	9 (56,3%)

Rata-rata subjek penelitian telah menderita panu lebih dari 1 tahun yaitu 9 orang(56,3%) dimana lama menderita kurang dari 1 tahun sebanyak 7 (43,8%).

**Tabel 6.** Pekerjaan subjek penelitian.

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

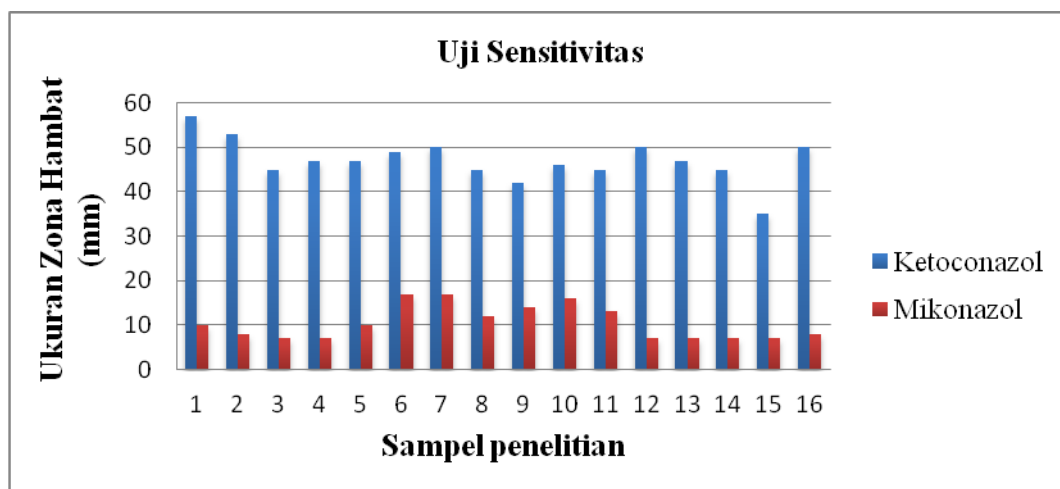
Subjek yang memiliki pekerjaan dalam ruangan sebanyak 10 orang (62,5%), 6 orang lainnya memiliki pekerjaan dalam ruangan (37,5%).

**Pengukuran Sensitivitas**

Dilakukan uji kepekaan terhadap 2 antijamur, yaitu : ketokonazol dan mikonazol secara *in vitro* terhadap jamur *Malassezia* sp. menggunakan teknik difusi cakram. Nilai standar baku Kadar Hambat Minimum (KHM) / *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) yang digunakan berdasarkan CLSI. Metode difusi cakram yang digunakan berdasarkan CLSI kemudian ditentukan status kepekaan obat antijamur dengan zona penghambatan.

**Ukuran Diameter Zona Hambat Ketokonazol dan Mikonazol**

Cara pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling* dengan besar sampel yang diambil adalah 16 sampel. Sampel kemudian diukur diameter zona hambatnya menggunakan penggaris. Hasil pengukuran diameter zona hambat dapat dilihat dalam diagram berikut ini:



**Gambar 1.** Diagram hasil penelitian.

**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 disesuaikan dengan menggunakan ( $5 \times 10^5$  CFU/ mL / 0,5) standar McFarland, media tes, suhu inkubasi, lamanya inkubasi, dan kriteria untuk *endpoint determination*. Interpretasi CLSI dapat dilihat pada tabel berikut.

**Tabel 7.** Interpretasi untuk *yeast* menurut CLSI.

Cakram antijamur	Zona hambat (mm)		
	S	I	R
Ketokonazol	$\geq 28$	27-21	$\leq 20$
Mikonazol	$\geq 20$	19-12	$\leq 11$

Interpretasi hasil pengukuran diameter zona hambat menurut ketentuan CLSI dapat dilihat pada tabel berikut.

**Tabel 8.** Interpretasi zona hambat menurut CLSI.

No. Sampel	Ketokonazol		Mikonazol	
	Hasil ukur zona hambat (mm)	Interpretasi	Hasil ukur zona hambat (mm)	Interpretasi
1	57	Sensitif	10	Resisten
2	53	Sensitif	8	Resisten
3	45	Sensitif	7	Resisten
4	47	Sensitif	7	Resisten
5	47	Sensitif	10	Resisten
6	49	Sensitif	17	Intermediet
7	50	Sensitif	17	Intermediet
8	45	Sensitif	12	Intermediet
9	42	Sensitif	14	Intermediet
10	46	Sensitif	16	Intermediet
11	45	Sensitif	13	Intermediet
12	50	Sensitif	7	Resisten
13	47	Sensitif	7	Resisten
14	45	Sensitif	7	Resisten
15	35	Sensitif	7	Resisten
16	50	Sensitif	8	Resisten

Pada tabel diatas terdapat 16 sampel sensitif ketokonazol sedangkan mikonazol terdapat 6 sampel intermediet dan 10 sampel resisten.

## Perbedaan Sensitivitas Ketokonazol dan Mikonazol

**Tabel 9.** Hasil Perbedaan Sensitivitas Ketokonazol dan Mikonazol.

Antijamur	Interpretasi			P
	Sensitif n(%)	Intermediet n(%)	Resisten n(%)	
Ketokonazol	16 (100)	0 (0)	0 (0)	0,001
Mikonazol	0 (0)	6 (37,5)	10 (62,5)	

Pada SPSS tabel 2x3 dengan uji chi-square didapatkan nilai  $P=0,001$ , dimana uji hipotesis dengan nilai  $P<0,05$  dianggap signifikan. Maka pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang signifikan antara tingkat sensitivitas ketokonazol dan mikonazol terhadap jamur *Malassezia* sp. secara *in vitro*.

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan ada perbedaan sensitivitas jamur *Mallasezia* sp. terhadap ketokonazol dan mikonazol yang dilakukan pada 16 sampel yang diambil dari pasien positif *pityriasis versicolor* yang ditandai dengan pemeriksaan lampu wood berwarna kuning keemasan, KOH ditemukan *spaghetti and meaball*, dan kultur positif. Berdasarkan hasil dapat dikatakan bahwa penelitian ini sesuai dengan hipotesis, yaitu terdapat perbedaan

sensitivitas jamur *Mallasezia* sp. terhadap ketokonazol dan mikonazol.

Sampel yang telah tumbuh di media SDA dibuat inokulum, kemudian inokulum disesuaikan kepadatannya menjadi campuran yang homogen dengan menggunakan 0,5 *Standard McFarland*. Inokulasi koloni ke media SDA dengan apusan merata lalu dimasukan cakram ketokonazol dan mikonazol pada permukaan agar. Setelah di inkubasi di suhu ruang selama 24-48 jam dilakukan pengukuran zona hambat. Interpretasi hasil pengukuran diameter zona hambat berdasarkan tabel CLSI.

Kelompok usia 41-50 merupakan prevalensi tertinggi pada penelitian ini, hasil ini seperti penelitian oleh Nathalia dkk yang menunjukkan prevalensi yang tinggi pada remaja dan dewasa, hal ini berkaitan dengan usia produktif dan

aktifitas bertambah sehingga lebih banyak berkeringat dan mendukung pertumbuhan jamur *Malassezia*.<sup>10</sup>

Pada penelitian ini menunjukkan prevalensi tertinggi pada jenis kelamin laki-laki yaitu 10 (62,5%) sedangkan perempuan 6 (37,5%), hal ini sesuai dengan penelitian oleh Morais dkk yang meneliti aspek klinis pasien PV menyatakan, bahwa laki-laki menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi, hal ini dapat dikarenakan laki-laki memiliki aktifitas lebih banyak dan lebih sering mengeluarkan keringat.<sup>11</sup> Walaupun pada penelitian lain oleh Santana dkk menunjukkan perempuan memiliki prevalensi lebih tinggi, hal ini dijelaskan dengan fakta bahwa perempuan lebih sering mencari pertolongan medis sehingga angka kejadiannya lebih banyak diketahui dan juga perempuan mempunyai kebiasaan memakai kosmetik yang mengandung minyak, hal ini dapat menjadi predisposisi timbulnya infeksi jamur *Malassezia*.<sup>12</sup> Meskipun demikian kedua penelitian tersebut menyatakan bahwa jenis kelamin tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.<sup>11,12</sup>

Predileksi lesi PV pada penelitian kali ini menunjukkan pasien PV memiliki lesi paling banyak pada punggung yaitu 11

orang (42,3%), hal ini didukung penelitian sebelumnya oleh Benerjee yang menunjukkan hasil prevalensi predileksi di punggung lebih dari 70% pada pasien yang mengidap PV.<sup>1</sup> Demikian telah dijelaskan sebelumnya pada penelitian ini bahwa punggung adalah salah satu area tubuh yang kaya kelenjar sebaceous, sehingga jamur akan lebih mudah berkoloni di stratum korneum.<sup>2,3</sup>

Rata-rata subjek penelitian telah menderita panu lebih dari 1 tahun yaitu 9 orang (56,3%) dimana lama menderita kurang dari 1 tahun sebanyak 7 (43,8%), hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang juga menemukan hasil bahwa 52,6% pasien telah menderita PV lebih dari 2 tahun.<sup>11</sup>

Subjek penelitian yang memiliki pekerjaan dalam ruangan sebanyak 10 orang (62,5%), 6 orang lainnya memiliki pekerjaan dalam ruangan (37,5%). Seperti diungkapkan dalam penelitian sebelumnya, dimana lebih dari 70% subjek memiliki pekerjaan atau aktifitas didalam ruangan. Hubungan antara pekerjaan dan timbulnya pitiriasis versikolor dapat dipengaruhi oleh lingkungan kerja yang panas dan lembab serta pakaian pelindung yang menyebabkan banyak keringat.<sup>10</sup>

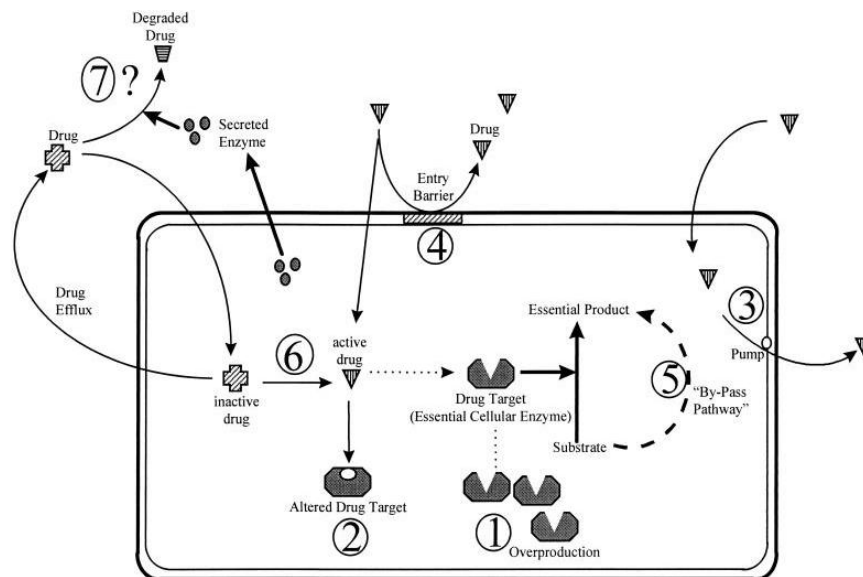


Berdasarkan perhitungan statistik perbedaan sensitivitas ketokonazol dan mikonazol menunjukkan hasil yang signifikan dimana ketokonazol menunjukkan sensitif terhadap 16 sampel sedangkan mikonazol didapatkan resisten terhadap 10 sampel dan 6 sampel intermediet. Hasil penelitian ini didukung penelitian sebelumnya oleh Alfonso dkk menunjukkan bahwa ketokonazol memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi dibandingkan dengan golongan azol lain termasuk salah satunya mikonazol.<sup>13</sup> Begitu juga pada penelitian oleh Rojas dkk bahwa ketokonazol merupakan obat antijamur yang memiliki aktivitas paling baik dan variabilitas hasil yang minimal dibandingkan dengan flukonazol, mikonazol dan amfoterisin B. Mikonazol sendiri menunjukkan hasil resisten.<sup>14</sup> Pada penelitian terbaru tahun 2017 yang dilakukan oleh Leong dkk menunjukkan bahwa ketokonazol masih memiliki sensitivitas yang baik walau pada beberapa sampel menunjukkan hasil resisten,

meskipun demikian ketokonazol masih menjadi antijamur yang direkomendasikan untuk mengobati infeksi *Malassezia* sp.<sup>15</sup>

Resistensi terhadap mikonazol pada penelitian kali ini dapat diakibatkan dengan mekanisme sebagai berikut:

- 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>16</sup>



**Gambar 2.** Mekanisme resistensi obat golongan azol pada *Malassezia* sp.<sup>16</sup>

Pada penelitian sebelumnya<sup>13-15</sup> menggunakan metode *microdilution* sedangkan pada penelitian kali ini menggunakan metode *disc diffusion*. Menurut penelitian yang telah dilakukan A. Esteban metode disk difusi dan dilusi keduanya dapat mengukur tingkat sensitivitas antifungal dengan perbedaan yang tidak terlalu signifikan.<sup>6</sup> Cordoba dkk tahun 2017 pada penelitiannya tentang perbandingan metode *broth microdilution* dan *disc diffusion* menyebutkan bahwa metode *disc diffusion* tidak dapat memperkirakan nilai MIC tetapi dapat menentukan sensitivitas dari *Malassezia* sp.<sup>17</sup>

Keterbatasan penelitian ini yaitu tidak adanya tabel interpretasi CLSI khusus untuk *Malassezia*, pada CLSI

hanya terdapat tabel interpretasi untuk *yeast*.

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

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

### Saran

Saran yang dapat diberikan untuk penelitian selanjutnya adalah penelitian dilakukan dengan sampel yang lebih banyak, lokasi pengambilan sampel yang lebih luas sehingga karakteristik sampel lebih bervariasi, dapat dilakukan uji asimilasi tween untuk mengidentifikasi spesies dari *Malassezia* sp., sehingga jumlah dan jenis spesies lebih besar, bervariasi dan lebih spesifik, dalam penelitian selanjutnya dapat dilakukan

penelitian serial, yaitu dilakukan uji secara berkala.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Banerjee S. Clinical profile of pityriasis versicolor in a referral hospital of West Bengal. *JPAD*. 2011;21:248-52.
2. Hidayani M, Amin S, Vitayani S, Ilyas F, Massi MN. Spesies malassezia pada pasien pitiriasis versikolor di medium kultur (analisis makroskopik, mikroskopik dan biokimia). Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. 2013:1-14.
3. Hayati I, Handayani ZP. Identifikasi Jamur Malassezia Furfur Pada Nelayan Penderita Penyakit Kulit di RT 09 Kelurahan Malabro Kota Bengkulu. *Gradien*. 2014;10:972-5.
4. Gupta AK, Foley KA. Antifungal Treatment for Pityriasis Versicolor. *Journal of Fungi*. 2015;1:13-29.
5. Fothergill AW. Antifungal Susceptibility Testing: Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) Methods. Springer Science Business Media LLC. 2012:65-74.
6. Esteban A, Abarca ML, Cabanes FJ. Comparison of disk diffusion method and broth microdilution method for antifungal susceptibility testing of dermatophytes. *Medical mycology*. 2005;43:61-6.
7. Helou J, Obeid G, Moutran R, Maatouk I. Pityriasis versicolor: a case of resistance to treatment. *International journal of dermatology*. 2014;53:114-6.
8. Espinel-Ingroff A. Clinical relevance of antifungal resistance. *Infectious disease clinics of North America*. 1997;11:929-44.
9. Espinel-Ingroff A. Mechanisms of resistance to antifungal agents : Yeasts and filamentous fungi. *Rev Iberoam Micol*. 2008; 25:101-6.
10. Nathalia S, Niode NJ, Pandaleke HEJ. Profil Pitiriasis Versikolor di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Manado Periode Januari – Desember 2012. *ECL*. 2015;3:186-92.
11. Morais PMD, Cunha MDG, Frota MZM. Clinical aspects of patients with pityriasis versicolor seen at a referral center for tropical dermatology in Manaus, Amazonas, Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;85:797-803.
12. Santana JO, Azevedo FLA, Campos PC. Pityriasis versicolor: clinical-

- epidemiological characterization of patients in the urban area of Buerarema-BA, Brazil. *ABD*. 2013;2:216-21.
13. Munoz AJC, Rojas F, Tur-Tur C, dkk. In vitro antifungal activity of topical and systemic antifungal drugs against *Malassezia* species. *Mycoses*. 2013;56:571-5.
14. Rojas FD, Sosa MA, Fernandez MS, Cattana ME, Cordoba SB, Giusiano GE. Antifungal susceptibility of *Malassezia furfur*, *Malassezia sympodialis*, and *Malassezia globosa* to azole drugs and amphotericin B evaluated using a broth microdilution method. *ISHAM*. 2014;52:641-6.
15. Leong C, Buttafuoco A, Glatz M, Bosshard PP. Antifungal susceptibility testing of *Malassezia* spp. with an optimized colorimetric broth microdilution method. *JCM*. 2017;55:1883-93.
16. Apsari AS, Adiguna MS. Resistensi antijamur dan strategi untuk mengatasi. *MDVI*. 2013;40:89-95.
17. Rojas FD, Córdoba SB, Sosa MD, dkk. Antifungal susceptibility testing of *Malassezia* yeast: comparison of two different methodologies. *Mycoses*. 2016:1–8.