

Uji Kepekaan Griseofulvin, Ketokonazol, Itrakonazol, dan Terbinafin terhadap Spesies Dermatofit dengan Metode Mikrodilusi

(Susceptibility test of Griseofulvin, Ketoconazole, Itraconazole, and Terbinafine to Dermatophyte Species Using Microdilution Method)

Dyah Ratri Anggarini*, Hari Sukanto*, Linda Astari*, Pepy Dwi Endraswari**

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*

Departemen/Staf Medik Fungsional Mikrobiologi**

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang: Dermatofitosis adalah penyakit infeksi yang sering timbul di negara tropis seperti Indonesia. Prevalensi dermatofitosis pada populasi umum juga tinggi (20%). Jamur dermatofit adalah agen penyebab penyakit ini, beberapa spesies sudah dilaporkan resisten terhadap beberapa obat anti-jamur. **Tujuan:** Mengetahui spesies dermatofit yang menyebabkan dermatofitosis dan kepekaan griseofulvin, ketokonazol, itrakonazol dan terbinafin terhadap spesies dermatofit. **Metode:** Isolat dermatofit dari pasien yang memenuhi kriteria inklusi di URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya dalam bulan Oktober sampai Desember 2014 dianalisa untuk mengetahui kepekaan terhadap empat obat anti-jamur (griseofulvin, ketokonazol, itrakonazol, dan terbinafin) menggunakan metode mikrodilusi. **Hasil:** Didapatkan tiga puluh pasien yang memenuhi kriteria inklusi, dengan *T. mentagrophytes var. interdigitale* sebagai spesies penyebab terbanyak. Berdasarkan KHM₈₀, semua isolat sudah resisten terhadap obat anti-jamur yang diperiksa, kecuali *T. rubrum* masih sensitif terhadap ketokonazol dan itrakonazol. **Simpulan:** Berdasarkan KHM₈₀ didapatkan 16,7% isolat sensitif terhadap griseofulvin, 23,3% terhadap ketokonazol, 16,7% terhadap itrakonazol dan 20% isolat terhadap terbinafin.

Kata kunci: spesies dermatofit, uji kepekaan, mikrodilusi.

ABSTRACT

Background: Dermatophytosis is common disease in tropical countries such as Indonesia. The prevalence of dermatophytosis in general population also high (20%). The dermatophyte fungi are the etiologic agents that cause this disease, some of them had already reported to be resistant to some anti-fungi. **Purpose:** To determine dermatophyte species causing dermatophytosis and the resistancy of griseofulvin, ketoconazole, itraconazole, dan terbinafine to dermatophyte species. **Methods:** Isolates of dermatophyte from patient who met the inclusion criteria in outpatient clinic of dermato-venereology Dr. Soetomo Hospital Surabaya during October until December 2014 were analyzed with respect to their susceptibility to four anti-fungal agents (griseofulvin, ketoconazole, itraconazole, and terbinafine) using microdilution methode. **Results:** Thirthy patients were included in inclusion criteria, with *T. mentagrophytes var. Interdigitale* was the most common cause of dermatophytoses. According to MIC₈₀, all 30 isolates were already resistant to all anti-fungal agent, except *T. rubrum* that still sensitive to ketoconazole and itraconazole. **Conclusion:** According to MIC₈₀ 16.7% isolates sensitive to griseofulvin, 23.3% to ketoconazole, 16.7% to itraconazole and 20% to terbinafine.

Key word: dermatophyte species, susceptibility test of anti-fungal, microdilution.

Alamat korespondensi: Dyah Ratri Anggarini, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon : +6231 5501609, e-mail : dr_r1n1@yahoo.com

PENDAHULUAN

Dermatofitosis adalah infeksi superfisial pada kulit, kuku dan rambut, yang disebabkan oleh jamur golongan *Epidermophyton sp.*, *Microsporum sp.*, dan *Trichophyton sp.* Dermatofit adalah jamur yang membutuhkan keratin untuk pertumbuhannya, sehingga tidak dapat menginfeksi permukaan mukosa. Infeksi

dermatofit dapat didiagnosis melalui anamnesis, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan KOH secara mikroskopis, dan untuk mengetahui spesies penyebab dilakukan kultur / biakan jamur. Pemeriksaan tambahan yang dapat dilakukan adalah menggunakan lampu Wood dan pemeriksaan histopatologi.^{1,2,3} Insidensi infeksi dermatofit sebesar 20% di seluruh dunia, dengan

spesies penyebab yang bervariasi. Beberapa spesies tersebar secara luas seperti *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Microsporum canis*, dan *Epidermophyton floccosum*, sedangkan beberapa spesies hanya dapat ditemukan di daerah tertentu seperti *T. schonleinii* dan *T. soudanense* (di Afrika), *T. violaceum* (di Afrika, Asia, Eropa), *T. concentricum* (di Kepulauan Pasifik, India). Sebagian besar kasus tinea unguium, tinea kruris, tinea korporis dan tinea pedis disebabkan oleh *T. rubrum* yang merupakan dermatofit paling sering ditemui di sebagian besar negara berkembang. Epidemiologi dermatofitosis cenderung berubah sesuai dengan pola migrasi, pertumbuhan pariwisata dan perubahan kondisi sosioekonomi.^{4,5}

Penelitian retrospektif oleh Citrashanty pada tahun 2011 menunjukkan angka kejadian dermatofitosis di Divisi Mikologi Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2008-2010 sebesar 56,2% dari keseluruhan kasus dermatomikosis superfisial dengan diagnosis dermatofitosis terbanyak adalah tinea korporis (31,2%) serta spesies penyebab terbanyak adalah *M. audouinii* (89,2%).⁶ Angka kejadian dermatofitosis di Indonesia pada tahun 2009-2011 bervariasi yaitu antara 29,4-75%, RS dr. Pirngadi Medan didapatkan sebesar 43,5%, RS dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta sebesar 39,3%, dan RS dr. Hasan Sadikin Bandung sebesar 64,9%.⁷

Dermatofitosis merupakan penyakit yang sering ditemui terutama di negara tropis, Indonesia salah satunya. Obat anti-jamur yang digunakan sebagai terapi dermatofitosis antara lain adalah golongan alilamin (terbinafin), golongan triazole (ittrakonasol dan flukonazol), golongan imidazol (ketokonazol), dan griseofulvin. Kekambuhan terhadap dermatofitosis sering ditemui seiring pemberian terapi menjadi tidak adekuat, dan karena gambaran klinis serupa dengan dermatitis sehingga mendapat terapi yang tidak sesuai. Resistensi terhadap anti-jamur juga sudah ditemukan, dan faktor utama yang menyebabkan hal tersebut adalah penggunaan jangka panjang dan secara luas.^{8,9,10} Penelitian Al-Refai (2007) di Yordania menunjukkan bahwa pada 20% pasien tinea kapitis diperkirakan resisten terhadap griseofulvin, karena didapatkan waktu penyembuhan yang lebih lama pada pemberian griseofulvin berulang.¹¹ Qomariah (2005) melakukan studi di RS Dr. Sardjito Yogyakarta menggunakan metode makrodilusi menunjukkan resistensi ketokonazol dan ittrakonasol terhadap *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, dan *T. rubrum*, akan tetapi bagaimana

mekanisme resistensi tersebut terjadi masih belum banyak diungkap.¹² Mekanisme resistensi anti-jamur terhadap dermatofit dapat disebabkan adanya modifikasi enzim target, penurunan afinitas obat pada target, dan mutasi gen yang mengkode enzim skuale epoksidase (ErgA) atau enzim 14- α -demetilase (ERG11).^{8,9,13,14}

Berdasarkan data pasien baru dermatofitosis di Divisi Mikologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama bulan Januari sampai dengan Juni 2014 yang mendapat terapi ketokonazol 21 dari 78 (26,9%) orang membutuhkan waktu terapi lebih dari 2 minggu. Hasil tersebut dapat disebabkan oleh berbagai faktor antara lain kemungkinan adanya resistensi ketokonazol terhadap spesies dermatofit sehingga diperlukan waktu penyembuhan yang lebih lama. Uji kepekaan anti-jamur terhadap spesies dermatofit belum pernah dilakukan di Divisi Mikologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya sehingga pada penelitian ini akan dilakukan uji kepekaan secara *in vitro* obat anti-jamur griseofulvin, ketokonazol, ittrakonasol dan terbinafin yang digunakan sebagai terapi pilihan pada dermatofitosis dengan menghitung kadar hambat minimal obat menggunakan metode mikrodilusi, sebelumnya dilakukan terlebih dahulu identifikasi spesies penyebab dermatofitosis sehingga didapatkan gambaran pola penyebab dermatofitosis di Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan metode potong lintang (*cross sectional*) untuk mengetahui spesies dermatofit penyebab dermatofitosis dan kepekaan terhadap 4 obat anti-jamur (griseofulvin, ketokonazol, ittrakonasol dan terbinafin) yang merujuk pada dokumen CLSI M38-A2. Kriteria penerimaan sampel adalah pasien baru segala usia, didiagnosis secara klinis dan laboratoris (pemeriksaan KOH 20%) sebagai dermatofitosis, sudah atau belum mendapatkan terapi menggunakan obat anti-jamur sistemik maupun topikal dengan hasil KOH masih positif, bersedia mengikuti penelitian ini dan menandatangani *informed consent*. Kriteria penolakan sampel adalah pasien dermatofitosis dengan infeksi sekunder, pasien dermatofitosis yang menderita AIDS. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive* selama 3 bulan yakni semua pasien yang datang ke Divisi

Mikologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah didiagnosis secara klinis dan laboratoris menderita dermatofitosis yang termasuk dalam kriteria penerimaan sampel dalam kurun waktu yang ditentukan.

Isolat dermatofit didapatkan dari kerokan kulit, kuku atau rambut pasien dermatofitosis yang dikembangkan pada media Mycobiotic® selama 7-14 hari, selanjutnya dilakukan identifikasi spesies menggunakan *lactophenol cotton blue* dan uji kepekaan anti-jamur dengan metode mikrodilusi sehingga akan didapatkan kadar hambat minimal₈₀ (KHM₈₀) (konsentrasi obat yang dapat menghambat pertumbuhan jamur sebesar 80%).¹⁵

HASIL

Kelompok umur terbanyak adalah pada kelompok umur 45-64 tahun yaitu sebanyak 13 orang (43,3%), dengan keluhan terbanyak adalah bercak merah (73,3%), terasa gatal (93,3%), selama 1-2 minggu (40%) dan sudah pernah diobati sebelumnya (83,3%) (Gambar 1, Tabel 1). Pada penelitian ini faktor predisposisi yang menonjol adalah pemakaian pakaian yang ketat atau kurang menyerap keringat (50%)

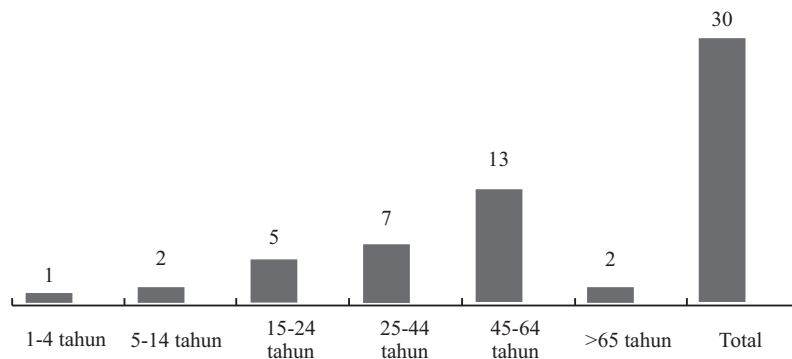
(Gambar 2).

Diagnosis dermatofitosis yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah tinea korporis (44%) diikuti oleh tinea kruris (27%) dan tinea kruris et korporis (23%) (Gambar 3).

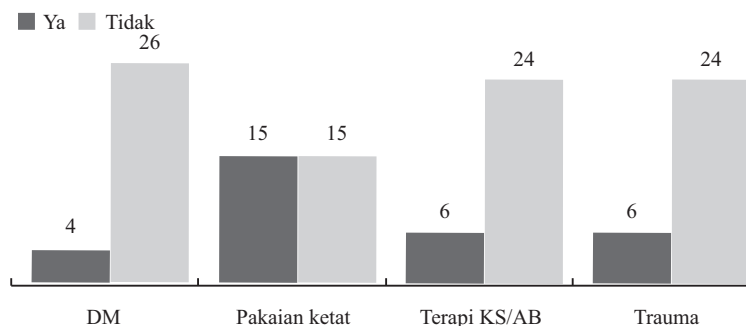
Hasil uji kepekaan 4 obat anti-jamur (griseofulvin, ketokonazol, itrakonasol, dan terbinafin) terhadap spesies dermatofit berdasarkan KHM₈₀ semua isolat sudah ditemukan resisten terhadap 4 anti-jamur yang diteliti kecuali *T. rubrum* masih sensitif terhadap ketokonazol dan itrakonasol (Tabel 2). Bila berdasarkan masing-masing isolat, 16,7% isolat masih sensitif terhadap griseofulvin, 23,3% sensitif terhadap ketokonazol, 16,7% sensitif terhadap itrakonasol, dan 20% sensitif terhadap terbinafin (Tabel 3).

PEMBAHASAN

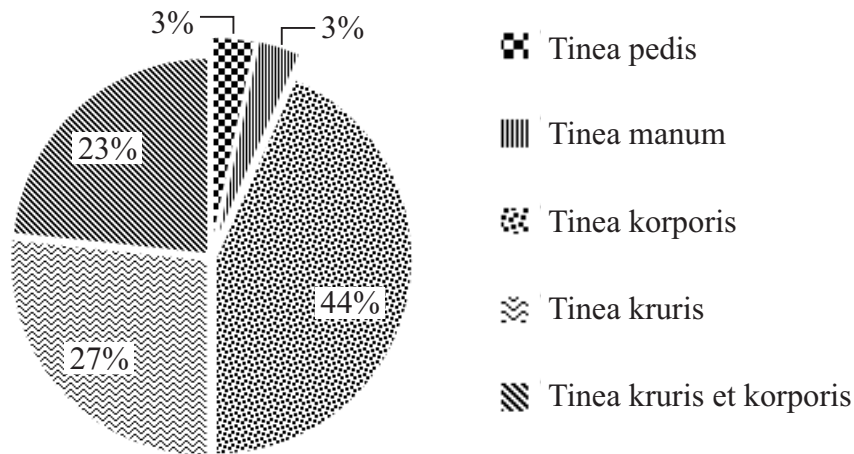
Pada penelitian ini distribusi kelompok umur terbanyak yang terkena dermatofitosis adalah kelompok umur 45-64 tahun, sedangkan kelompok umur yang paling sedikit terkena adalah kelompok umur 1-4 tahun. Gambaran ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Citrashanty (2011) dimana kelompok umur yang paling banyak terkena adalah 15-24 tahun.⁶



Gambar 1. Distribusi kelompok umur pasien dermatofitosis.



Gambar 2. Distribusi faktor predisposisi pasien dermatofitosis.



Gambar 3. Distribusi diagnosis dermatofitosis.

Tabel 1. Distribusi keluhan pasien dermatofitosis

Variabel	Jumlah (%)
Bercak	
Kehitaman	8 (26,7)
Merah	22 (73,3)
Jumlah	30 (100)
Keluhan Gatal	
Ya	28 (93,3)
Tidak	2 (6,7)
Jumlah	30 (100)
Lama Keluhan	
1 - 2 minggu	12 (40,0)
> 2 - 4 minggu	7 (23,3)
> 1 bulan	11 (36,7)
Jumlah	30 (100)
Pengobatan sebelumnya	
Ya	25 (83,3)
- Kortikosteroid	12 (48,0)
- Antibiotik	6 (20,0)
- Anti-jamur	7 (28,0)
- Lain-lain	4 (16,0)
Tidak	5 (16,7)
Jumlah	30 (100)

Tabel 3. Distribusi jumlah isolat sensitif terhadap anti-jamur

Nama Obat	Referensi KHM	KHM ₅₀	KHM ₈₀
Griseofulvin (n=30)	≤ 1µg/ml	15 (50%)	5 (16,7%)
Ketokonazol (n=30)	≤ 1µg/ml	19 (63,3%)	7 (23,3%)
Itrakonazol (n=30)	≤ 0,125 µg/ml	13 (43,3%)	5 (16,7%)
Terbinafin (n=30)	0,25 µg/ml	15 (50%)	6 (20%)

Keterangan:

KHM₅₀ : dosis obat yang menghambat pertumbuhan jamur sebesar 50%

KHM₈₀ : dosis obat yang menghambat pertumbuhan jamur sebesar 80%

Tabel 2. Hasil uji kepekaan 30 isolat dermatofit menggunakan metode mikrodilusi

Spesies Dermatofit	Griseofulvin			Ketokonazol			Itrakonazol			Terbinafin				
	Referensi (µg/ml)	Kisaran (µg/ml)	KHM ₈₀ (µg/ml)	Referensi (µg/ml)	Kisaran (µg/ml)	KHM ₈₀ (µg/ml)	Referensi (µg/ml)	Kisaran (µg/ml)	KHM ₈₀ (µg/ml)	Referensi (µg/ml)	Kisaran (µg/ml)	KHM ₈₀ (µg/ml)		
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i> (n=20)	≤1µg/ml	0,25-8	1,9	≤1µg/ml	0,25-8	1,58	≤0,125 µg/ml	0,0625-2	0,38	1,27	≤0,25 µg/ml	0,0625-2	0,55	1,46
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i> (n=4)	≤1µg/ml	0,25-8	0,19	≤1µg/ml	0,25-8	0,69	≤0,125 µg/ml	0,0625-2	0,36	1,03	≤0,25 µg/ml	0,0625-2	0,5	1,08
<i>M. ferrugineum</i> (n=3)	≤1µg/ml	0,25-8	0,67	≤1µg/ml	0,25-8	2,17	≤0,125 µg/ml	0,0625-2	0,46	0,92	≤0,25 µg/ml	0,0625-2	0,125	2
<i>M. canis</i> (n=1)	≤1µg/ml	0,25-8	>8	≤1µg/ml	0,25-8	4	≤0,125 µg/ml	0,0625-2	2	>2	≤0,25 µg/ml	0,0625-2	>2	>2
<i>T. verrucosum</i> (n=1)	≤1µg/ml	0,25-8	2	≤1µg/ml	0,25-8	2	≤0,125 µg/ml	0,0625-2	0,125	0,25	<0,25 µg/ml	0,0625-2	0,125	2
<i>T. rubrum</i> (n=)	≤1µg/ml	0,25-8	1	≤1µg/ml	0,25-8	0,25	≤0,125 µg/ml	0,0625-2	0,0625	0,125	≤0,25 µg/ml	0,0625-2	1	2

Keterangan:

Kisaran: kisaran dosis obat yang diujikan

KHM₅₀ : dosis obat yang menghambat pertumbuhan jamur sebesar 50%

KHM₈₀ : dosis obat yang menghambat pertumbuhan jamur sebesar 80%

Perbedaan ini dapat disebabkan oleh adanya faktor predisposisi yang semakin banyak pada kelompok umur 45-64 tahun, seperti adanya diabetes melitus, adanya trauma sebelumnya yang menyebabkan jamur lebih mudah berpenetrasi ke jaringan kulit, maupun penggunaan obat-obatan yang memicu tumbuhnya jamur di permukaan kulit.^{1,16,17} Kelompok umur 1-4 tahun merupakan kelompok umur yang paling sedikit pada penelitian ini dapat disebabkan karena kasus dermatofitosis yang sering pada anak adalah tinea kapitis, sedangkan pada penelitian ini tidak ditemukan kasus tinea kapitis.^{1,3,17}

Gejala yang paling banyak dikeluhkan adalah adanya bercak merah (73,3%) dan terasa gatal (93,3%) dalam waktu 1-2 minggu (40%) (Tabel 1). Gejala ini paling banyak timbul sesuai dengan patogenesis dermatofitosis yaitu adanya respon imun pejamu terhadap dermatofit yang merangsang pelepasan Interferon (IFN) γ , sehingga terjadi inflamasi pada lesi kulit untuk menghancurkan dermatofit. Pada infeksi kronis didapatkan kadar IFN γ yang rendah sehingga proses inflamasi tidak terlalu hebat di lokasi lesi maka timbul bercak kehitaman.⁷

Pemberian pengobatan pada lesi sebelum pasien datang ke Divisi Mikologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya juga didapatkan pada 25 pasien (83,3%) (Tabel 1). Pemberian obat yang terbanyak adalah golongan kortikosteroid (12 pasien), mungkin disebabkan oleh gejala yang serupa dengan dermatitis, tetapi pemberian obat ini dapat memperberat gejala dermatofitosis yang ada.¹⁸ Pemberian pengobatan juga tidak terbatas pada penggunaan satu macam obat, beberapa pasien juga mendapatkan multifarmaka sebelumnya. Pemberian obat anti-jamur dan antibiotik juga didapatkan oleh beberapa pasien tetapi dapat pula karena pemberian yang kurang tepat dosis ataupun tepat diagnosis sehingga memberikan efek yang kurang baik.

Beberapa kondisi memungkinkan jamur untuk melakukan penetrasi pada kulit. Pada penelitian ini hanya didapatkan 4 pasien (13,3%) dengan penyakit penyerta diabetes melitus dengan pengobatan adekuat (rutin kontrol dan minum obat teratur), 15 pasien (50%) sering menggunakan pakaian ketat atau pakaian dalam dengan bahan yang kurang menyerap keringat, 6 pasien (20%) sedang dalam pengobatan kortikosteroid atau antibiotik, dan 6 pasien (20%) dengan riwayat trauma sebelumnya di lokasi lesi (Gambar 2). Beberapa literatur menyebutkan trauma dan maserasi kulit memudahkan

penetrasi dermatofit, pemakaian baju dan alas kaki yang oklusif serta keadaan dengan kelembaban yang tinggi berhubungan dengan lesi berulang dan berat. Status imunitas pejamu juga mempengaruhi angka kejadian dermatofitosis, kondisi immunosupresi menyebabkan lesi yang timbul lebih berat dan tidak khas, dan pemakaian kortikosteroid dapat memicu timbulnya infeksi jamur.^{1,16,17,18}

Penelitian yang dilakukan oleh Romano, dkk menyebutkan pada penderita diabetes melitus, 20% lesi kulit yang timbul disebabkan oleh infeksi jamur, hal ini serupa dengan hasil penelitian ini sedangkan faktor predisposisi yang paling menonjol pada penelitian ini adalah pemakaian pakaian yang ketat atau kurang menyerap keringat sehingga dapat meningkatkan kelembaban yang memudahkan untuk penetrasi jamur.¹⁹

Diagnosis terbanyak pada penelitian ini adalah tinea korporis (43,3%), diikuti oleh tinea kruris (26,7%), tinea kruris et korporis (23,3%) dan tinea pedis serta tinea manum masing masing 3,3% (Gambar 3). Diagnosis terbanyak ini sesuai dengan penelitian retrospektif yang dilakukan Citrashanty di Surabaya pada tahun 2008-2010 dengan diagnosis terbanyak adalah tinea korporis.⁶ Pada penelitian yang dilakukan oleh Ebrahim, dkk (2010) di Mesir diagnosis terbanyak adalah tinea kapitis, sedangkan penelitian oleh Chadeganipour (2004) di Iran ditemukan diagnosis terbanyak adalah tinea kapitis dan tinea korporis.^{20,21}

Berdasarkan KHM₈₀ didapatkan 16,7% isolat sensitif terhadap griseofulvin, 23,3% isolat sensitif terhadap ketokonazol, 16,7% isolat sensitif terhadap itrakonazol dan 20% isolat sensitif terhadap terbinafin (Tabel 3). Penelitian Chadeganipour (2004) menyebutkan pada griseofulvin sensitif terhadap beberapa spesies dermatofit, sedangkan penelitian Barros (2007) menyebutkan bahwa terbinafin adalah obat paling poten dengan angka KHM yang lebih rendah dibandingkan obat lain yang diperiksa.^{21,22} Perbedaan ini timbul dapat disebabkan adanya perbedaan dari jumlah isolat yang diperiksa.

Kadar hambat minimal 80 griseofulvin terhadap *T. mentagrophytes var. interdigitale* pada konsentrasi 4,19 $\mu\text{g/mL}$ dan *T. mentagrophytes var. mentagrophytes* pada konsentrasi 4,06 $\mu\text{g/mL}$, untuk *M. ferrugineum* tersebar pada konsentrasi 4,67 $\mu\text{g/mL}$, *M. canis* pada konsentrasi >8 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan untuk *T. verrucosum* dan *T. rubrum* masing-masing pada konsentrasi 4 $\mu\text{g/mL}$.

Kadar hambat minimal 80 ketokonazol terhadap *T. mentagrophytes var. interdigitale* pada konsentrasi

4,29 µg/mL, *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* pada konsentrasi 5,25 µg/mL, untuk *M. ferrugineum* pada konsentrasi 2,17 µg/mL, *M. canis* pada konsentrasi >8 µg/mL, *T. verrucosum* pada konsentrasi 4 µg/mL sedangkan untuk *T. rubrum* pada konsentrasi 0,5 µg/mL. Kadar hambat minimal 80 itrakonazol terhadap *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* pada konsentrasi 1,27 µg/mL, *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* terbanyak pada konsentrasi 1,03 µg/mL, untuk *M. ferrugineum* tersebar pada konsentrasi 0,92 µg/mL, *M. canis* pada konsentrasi >2 µg/mL, *T. verrucosum* pada konsentrasi 0,25 µg/mL sedangkan untuk *T. rubrum* pada konsentrasi 0,125 µg/mL.

Kadar hambat minimal 80 terbinafin terhadap *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* pada konsentrasi 1,46 µg/mL, *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* pada konsentrasi 1,08 µg/mL, *M. ferrugineum* pada konsentrasi 2 µg/mL, *M. canis* pada konsentrasi >2 µg/mL, *T. verrucosum* dan *T. rubrum* pada konsentrasi 2 µg/mL.

Penelitian yang dilakukan oleh Magagnin, dkk dimana didapatkan hasil KHM₈₀ griseofulvin terhadap spesies *T. interdigitale* pada konsentrasi 2,4 µg/mL, *T. mentagrophytes* pada konsentrasi 2,2 µg/mL, *M. canis* pada konsentrasi 1 µg/mL dan *T. rubrum* pada konsentrasi 2 µg/mL, sedangkan KHM₈₀ ketokonazol terhadap spesies *T. interdigitale* pada konsentrasi 0,1 µg/mL, *T. mentagrophytes* pada konsentrasi 0,3 µg/mL, *M. canis* pada konsentrasi 0,2 µg/mL dan *T. rubrum* pada konsentrasi 0,1 µg/mL. Kadar hambat minimal 80 itrakonazol dan terbinafin terhadap *T. interdigitale* dan *T. mentagrophytes* masing masing pada konsentrasi 0,4 µg/mL dan 0,04 µg/mL, *M. canis* pada konsentrasi 0,4 µg/mL dan 0,03 µg/mL serta untuk *T. rubrum* pada konsentrasi 0,1 µg/mL dan 0,07 µg/mL. Tidak didapatkan KHM₈₀ terhadap spesies *T. verrucosum*.²³ Perbedaan ini dapat disebabkan oleh perbedaan jumlah isolat yang diperiksa, sehingga pengamatan KHM kurang maksimal, dan dapat pula terjadi akibat terinfeksi oleh spesies dermatofit yang sudah resisten pada obat anti-jamur dan perbedaan pada konsentrasi obat yang digunakan, dimana pada penelitian ini menggunakan konsentrasi obat yang banyak digunakan pada beberapa penelitian yang pernah dilakukan.²⁴ Pada penelitian ini, didapatkan bila dilakukan peningkatan kadar obat kemungkinan untuk mencapai kadar hambat minimal yang diinginkan akan tercapai, tetapi hasil penelitian yang menunjukkan kemungkinan resistensi yang dilakukan secara *in vitro*

masih belum dihubungkan dengan keberhasilan terapi secara klinis.

Adanya kemungkinan resistensi terhadap spesies dermatofit yang diteliti ini menjadi suatu kekhawatiran dan membuat kita sebagai klinisi harus lebih berhati-hati dalam pemberian dosis obat anti-jamur. Penggunaan obat anti-jamur secara luas tanpa resep dokter juga dapat menyebabkan resistensi, selain itu penggunaan yang kurang adekuat dan pemberian berulang obat anti-jamur juga meningkatkan kemungkinan resistensi, seperti yang pernah dilaporkan oleh Al-Refai (2007) pada kasus tinea kapitis yang mendapatkan pengobatan berulang akan membutuhkan waktu penyembuhan yang lebih panjang.¹¹

KEPUSTAKAAN

1. Schieke SM, Garg A. Superficial fungal infection. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Woff K, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2012. p. 2277-97.
2. Hainer BI. Dermatophyte infection. AAFP 2003; 67 (1): 101-8.
3. Kelly BP. Superficial fungal infections. Pediatrics in review 2012; 33 (4): e22-e37.
4. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infection. Clinics in dermatology 2010; 28:197-201.
5. Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B. Updates on epidemiology of dermatophyte infections. Mycopathologia 2008; 166: 335-52.
6. Citrashanty I, Suyoso S. Mikosis superfisial di divisi mikologi Unit Rawat Jalan Penyakit Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2008-2010. BIKKK 2011; 23(3): 200-6.
7. Bramono K, Suyoso S, Indriatmi W, Ramali LM, Widaty S, Ervianti E, editors. Dermatofitosis superfisial. Edisi 2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2013.
8. Balkis MM, Leidich SD, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Mechanism of fungal resistance an overview. Drugs 2002; 62 (7): 1025-40.
9. Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. Int J Microbiol 2012; 713687: 1-26.
10. Araujo CR, Miranda KC, Fernandes OFL, Soares AJ, Silva MRR. In vitro susceptibility testing of dermatophytes isolated in Gioania, Brazil, against five antifungal agents by broth microdilution method. Rev Inst Med trop S Paulo 2009; 51 (1): 9-

- 12.
11. Al-Refai TA. General resistance of dermatophytes to griseofulvin. *JRMS* 2007; 14(1): 76-8.
12. Qomariah LN, Susetiati DA, Prakoeswa FRS, Siswati AS, Nirwati H. Uji sensitivitas beberapa obat antifungal golongan azole terhadap dermatofita di poliklinik RS Dr. Sardjito Yogyakarta. *BIKKK* 2008; 20(3): 229-34.
13. Peres NTA, Rossi A, Maranhao FCA, Martinez-Rossi NM. Dermatophytes: host-pathogen interaction and antifungal resistance. *An Bras Dermatol* 2010; 85 (5): 657-67.
14. Gubbins PO, Anaissie EJ. Antifungal therapy. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors. *Clinical Mycology*. 2nd ed. Shanghai: Elsevier; 2009. p. 165-93.
15. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard M38-A2. 2nd ed. 2010.
16. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(2): 240-59.
17. Rippon JW. *Medical mycology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1988.
18. Ference J, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *AAFP* 2009; 79 (2): 135-40.
19. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, Giofre C, Di Cesare E, Russo G, *et al.* Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Prac* 1998; 39: 1001-6.
20. Ebrahim HM, Asaad AM, Amer A. Antifungal susceptibility patterns of dermatophytes clinical isolates from dermatophytosis patients before and after therapy. *Egypt J Med Microbiol* 2010; 19(1): 41-6.
21. Chadeganipour M, Nilipour S, Havaei A. In vitro evaluation of griseofulvin against clinical isolates of dermatophytes from Isfahan. *Mycoses* 2004; (47): 503-7.
22. Barros MES, Santos DA, Hamdan JS. Evaluation of susceptibility of *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton rubrum* clinical isolates to antifungal drugs using a modified CLSI microdilution method (M38-A). *J Med Microbiol* 2007; 56: 516-8.
23. Magagnin CM, Vieira FJ, Machadi M, Lamb FM, Stopiglia CDO, Heidrich D, *et al.* Antifungal susceptibility of dermatophytes isolated from patients with chronic renal failure. *An Bras Dermatol* 2011; 86(4): 694-701.
24. Graser Y. A virulent genotype of *Microsporum canis* is responsible for the majority of human infections. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1377-85.