

---

## RESISTENSI ANTI JAMUR PADA DERMATOFITOSIS : *REVIEW LITERATUR*

Fadlan Fadilah Wahyu<sup>1\*</sup>, Carolus Byli Pandu Eka Putra<sup>2</sup>, Muhammad Fitra Wardhana Sayoeti<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Program Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

\*)Email Korespondensi : fadlanfw@gmail.com

---

**Abstract: Anti Fungal-Resistant for Dermatophytosis.** *Dermatophytosis also called tinea is a group of fungal infections caused by dermatophyte. There has been an increase in antifungal-resistant dermatophyte infections worldwide. Antifungal resistance was initially recorded in India but has now also been reported in several European countries, Iran, Japan and China, and has recently occurred in the United States. To review previous research regarding antifungal resistance in dermatophytosis. This study employed a literature review design, conducting a systematic review by selecting relevant articles pertaining to the research objective. The literature study selection process was adapted from the PRISMA-ScR. Inclusion criteria for this research encompassed originality, usage of both English and Indonesian languages, keywords include dermatophyte, dermatophytosis, tinea, resistance, terbinafine, azole, and griseovulfin. Anti-fungal resistance occurs more often in terbinafine than in the azole group. The causative agents can be as varied as *Trichophyton interdigitale*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *Epidermopyton floccosum*, and *Microsporum audouinii*. Factors causing antifungal resistance include fungal factors, host, drug, and clinical presentation. Antifungal resistant dermatophytosis is characterized by widespread dermatophytosis with repeated recurrences after undergoing different treatments, lesions are often large with severe itching, and involvement of multiple sites of tinea. Treatment that can be done is increasing the dose of terbinafine or itraconazole, using a new class of azoles, or using laser therapy. Rational use of antifungals, correct diagnosis of dermatophytosis and antifungal susceptibility testing to select the right antifungal are important for successful treatment, so as to increase the success of clinical practice in preventing resistant dermatophyte infections.*

**Keywords :** Azoles, Dermatophytes, Resistance, Terbinafine, Tinea

**Abstrak: Resistensi Anti Jamur pada Dermatofitosis.** Dermatofitosis atau disebut juga tinea adalah sekelompok infeksi jamur yang disebabkan oleh jamur dermatofita. Telah terjadi peningkatan infeksi dermatofita yang resisten terhadap antijamur di seluruh dunia. Resistensi anti jamur awalnya tercatat di India namun kini juga dilaporkan di beberapa negara Eropa, Iran, Jepang, dan Tiongkok, serta baru-baru ini telah terjadi di Amerika Serikat. Tujuan penulisan artikel ini untuk mengkaji penelitian terdahulu mengenai resistensi anti jamur pada dermatofitosis. Penelitian ini menggunakan desain *literature review*, yaitu melakukan tinjauan sistematis dengan memilih artikel yang relevan dan sesuai dengan tujuan penelitian. Proses seleksi studi literatur diadaptasi dari PRISMA-ScR. Kriteria inklusi penelitian ini meliputi orisinalitas, penggunaan bahasa Inggris dan bahasa Indonesia, kata kunci meliputi dermatofita, dermatofitosis, tinea, resistensi, terbinafine, azol, dan griseovulfin. Resistensi anti jamur banyak terjadi pada terbinafine dibandingkan golongan azol. Agen penyebab dapat beragam seperti *Trichophyton interdigitale*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *Epidermopyton floccosum*, dan *Microsporum audouinii*. Faktor penyebab resistensi anti jamur antara lain faktor jamur, host, obat, dan presentasi klinis. Dermatofitosis resisten anti jamur ditandai dengan dermatofitosis yang meluas dengan kekambuhan berulang setelah menjalani pengobatan yang berbeda, lesi seringkali berukuran

besar dengan rasa gatal yang parah, serta keterlibatan beberapa lokasi tinea. Tatalaksana yang dapat dilakukan yaitu menaikkan dosis terbinafine atau itrakonazol, penggunaan golongan azole yang baru, atau dengan terapi laser. Penggunaan anti jamur yang rasional, diagnosis dermatofitosis yang tepat dan pengujian *susceptibility* antijamur untuk memilih antijamur yang tepat penting dilakukan untuk keberhasilan pengobatan, sehingga dapat meningkatkan keberhasilan praktik klinis dalam mencegah infeksi dermatofita yang resisten.

**Kata Kunci :** Azol, dermatofita, resistensi, terbinafine, tinea.

## PENDAHULUAN

Dermatofitosis atau disebut juga tinea adalah sekelompok infeksi jamur yang disebabkan oleh jamur dermatofita yang termasuk kedalam famili arthrodermataceae. Ada enam tipe dermatofitosis sesuai dengan tempat lesi seperti tinea korporis, tinea kruris, tinea pedis, tinea unguium, tinea barbae, dan tinea kapitis. Dermatofitosis yang paling sering terjadi adalah tinea korporis dan tinea kruris (Martinez-Rossi, et.al, 2018).

Dermatofita adalah jamur patogen yang paling umum di Amerika Serikat dan merupakan salah satu penyebab penyakit kulit paling umum di seluruh dunia. Jamur dermatofita dibagi kedalam tiga genus antara lain *Trichophyton*, *Epidermophyton*, dan *Microsporum* (Abd Elmegeed, et.al, 2015). Dermatofita menginfeksi struktur keratin pada kulit, rambut, dan kuku sebagai sumber nutrisi untuk kelangsungan hidupnya, drmatofita juga memproduksi enzim litik (protease dan lipase) yang menyebabkan terjadinya kolonisasi jamur dan infeksi pada individu sehingga terjadi respon inflamasi dan kondisi klinis yang dikenal sebagai dermatofitosis atau tinea. Dermatofita juga dapat berkolonisasi pada manusia tanpa menimbulkan penyakit (Hube, et.al, 2015; Kruithoff, et.al, 2023).

Dermatofita tumbuh subur di lingkungan yang panas dan lembab, sehingga peningkatan infeksi dermatofita banyak terjadi di negara tropis dan berkembang. India adalah salah satu negara beriklim tropis yang mengalami peningkatan jumlah infeksi dermatofita kronis dan berulang yang cukup besar (Dogra & Uprety, 2016.). Selain itu, kepadatan penduduk, tempat tinggal yang lembab dan padat, serta urbanisasi merupakan faktor yang

berkontribusi terhadap peningkatan prevalensi dermatofitosis. *T. mentagrophytes* telah dilaporkan menjadi penyebab paling umum infeksi tinea di India, diikuti oleh *T. rubrum* dan *T. interdigitale* (Pathania, et.al, 2018). Sementara di Amerika Utara dan Eropa, *T. rubrum* adalah patogen dermatofita yang paling umum menyebabkan tinea, diikuti oleh *T. interdigitale* (Appelt, e.al, 2021).

Indonesia termasuk negara beriklim tropis sehingga penyakit infeksi jamur di kulit mempunyai angka kejadian yang tinggi oleh karena kelembabannya tinggi. Dermatofitosis berada pada urutan kedua sebanyak 52% setelah pityriasis versikolor dan kasus dermatofitosis terbanyak adalah tinea kruris dan tinea korporis. Semakin meningkatnya angka dermatofitosis maka menyebabkan semakin meningkatnya kejadian dermatofita yang resisten terhadap terapi anti jamur.

Di berbagai wilayah di dunia, *Trichophyton rubrum* bertanggung jawab atas sebagian besar infeksi dermatofita (Pathania, et.al, 2018). *T. rubrum* telah dilaporkan menjadi penyebab utama infeksi dermatofitosis kronis. Hal ini dapat terjadi akibat penggunaan obat antijamur yang tidak terkontrol yang memungkinkan munculnya strain resisten dalam suatu populasi (Sousa, et.al, 2015). Perkembangan dermatofit yang resisten terhadap terapi antijamur yang berbeda mungkin disebabkan oleh kerusakan respon imun seluler dan produksi interleukin pro-inflamasi (IL2, IL6, dan IL8) dibandingkan interleukin anti-inflamasi (IL4, IL10, dan IL11). Dermatofita paling umum yang mungkin mengalami resistensi terhadap antijamur sistemik adalah *Trichophyton*

*rubrum*, *T. interdigital*, dan *T. mentagrophytes* (Uhrlaß, et.al, 2018). Penggunaan terapi topikal secara luas, yang mengandung kombinasi antibakteri, antijamur, dan steroid atau steroid topikal yang poten (seperti Clobetasol dipropionate) bertanggung jawab atas terjadinya resistensi dermatofita atau kambuhnya infeksi yang khas dan meluas (Ebert, et.al, 2020).

Dermatofitosis resisten didiagnosis secara klinis dan didukung atau dikonfirmasi baik secara *in vivo* maupun *in vitro* melalui uji *susceptibility (high MIC)* atau melalui studi molekuler (Dogra, Shaw, & Rudramurthy, 2019). Kriteria klinis yang berguna sebagai indikator terjadinya resistensi dermatofitosis adalah terdapat infeksi luas yang sebelumnya diobati dengan beberapa rejimen obat, serta adanya infeksi penyerta seperti tinea corporis, cruris, dan facialis, atau tinea lainnya yang tidak sembuh dengan terapi rejimen antijamur (Fattahi, et.al, 2021; Brescini, et. al, 2021). Pada *literature review* ini akan dibahas mengenai resistensi dermatofitosis terhadap anti jamur, sehingga dapat menambah pengetahuan mengenai cara pencegahan, mendiagnosis dan memberikan terapi untuk dermatofitosis yang resisten terhadap anti jamur.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain *literature review*, yaitu melakukan tinjauan sistematis dengan memilih artikel yang relevan dan sesuai dengan tujuan penelitian. Proses seleksi studi literatur diadaptasi dari *Preferred Reporting Items for Systematic Review (PRISMA-ScR)*. Kriteria inklusi penelitian ini meliputi orisinalitas, penggunaan bahasa Inggris dan bahasa Indonesia, kata kunci meliputi dermatofita, dermatofitosis, tinea, resistensi, terbinafine, azol, dan griseovulfin. Pencarian artikel dilakukan melalui database online antara lain *Scopus*, *Google Scholar*, *Semantic Scholar*, dan *PubMed* yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir, antara tahun 2014 hingga 2024. Hasil artikel terpilih akan dianalisis secara deskriptif dan

sistematis untuk mencapai tujuan penelitian.

## PEMBAHASAN

Berbagai antijamur sistemik telah digunakan untuk dermatofitosis dengan penggunaan awal griseofulvin yang diperkenalkan pada tahun 1950an dan kemudian ketoconazole yang diperkenalkan pada tahun 1980an, dan fluconazole, terbinafine dan itraconazole yang mulai digunakan selama bertahun-tahun dekade berikutnya (Khurana, Sardana, & Chowdhary, 2019). Pengobatan dermatofitosis dengan antijamur sistemik mengharuskan obat tersebut secara efektif mencapai lapisan kulit mati yang paling dangkal, yaitu stratum korneum. Tingkat penetrasi efektif obat yang diberikan secara sistemik ke dalam stratum korneum dan afinitasnya terhadap keratin merupakan faktor penting untuk menghasilkan efek obat dan kesembuhan. Ketokonazole, itrakonazole dan terbinafine mempunyai daya lekat keratin yang tinggi, sedangkan griseofulvin dan flukonazol rendah. Sehingga ketokonazole, itrakonazole dan terbinafine lebih disukai dan banyak digunakan daripada griseofulvin dan flukonazol (Sardana, et.al, 2017).

Baru-baru ini, terjadi peningkatan munculnya infeksi dermatofita yang resisten terhadap antijamur di seluruh dunia. Resistensi adalah istilah yang umum digunakan dalam konteks kurangnya respon klinis pada terapi dermatofitosis. Resistensi anti jamur awalnya tercatat di India namun kini juga dilaporkan di beberapa negara Eropa (Gamage, et.al, 2020), Iran, Jepang, dan Tiongkok (Hiruma, et.al, 2021), serta baru-baru ini telah terjadi di Amerika Serikat (Caplan, et.al, 2023). Pada tahun 2018, India mengalami angka resistensi dermatofitosis yang tinggi terhadap terbinafine pada isolate dengan agen etiologi *Trichophyton interdigitale* (Chowdhary, et.al, 2019). Pada tahun 2019, Burmester et.al. menggambarkan kasus klinis tinea cruris yang meluas akibat strain *T. mentagrophytes* yang mengalami substitusi asam amino F397L di *squalene epoxidase (SE) gene* pada pria India (Burmester, et.al,

2019). Pada tahun 2020, Ebert et.al. melakukan penelitian epidemiologi di seluruh India (di delapan lokasi berbeda), terdiri dari 402 pasien yang secara klinis mengalami dermatofitosis. Di antara isolat tersebut, 314 (78%) diidentifikasi sebagai *T. mentagrophytes tipe VIII*, 18 (5%) berasal dari kelompok *T. interdigitale/mentagrophytes* dan 19 (5%) adalah *T. rubrum*. Di antara isolat ini, 71% resisten terhadap terbinafine, terjadi substitusi amino F397L pada 91% kasus dan dua substitusi baru terungkap yaitu S395P dan S443P. Penelitian ini melaporkan bahwa resistensi terhadap triazol lebih sering terjadi pada strain yang rentan terhadap terbinafine dibandingkan strain yang resisten. Studi ini menunjukkan tingkat resistensi terbinafine yang mengkhawatirkan di India, yang terus meningkat sejak laporan tahun 2018 (Ebert et.al, 2020).

Beberapa kasus juga muncul di Eropa, meskipun kasus ini masih bersifat sporadis dan sering dikaitkan dengan perjalanan ke daerah endemis. Pada tahun 2019, Saunte et.al., melaporkan kegagalan pengobatan terbinafine pada pasien dermatofitosis di Denmark. Dua belas spesimen mengandung *T. rubrum* dan dua specimen mengandung *T. interdigitale* memiliki *minimum inhibitory concentrations* (MIC) tinggi terhadap terbinafine antara tahun 2013 dan 2018 (Saunte, et.al, 2019). Di Asia, pelaporan mengenai strain yang resisten terhadap anti jamur juga meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Pada tahun 2018, Suzuki dkk. melaporkan kasus pertama resistensi *T. rubrum* terhadap terbinafine di Jepang. Strain tersebut menunjukkan MIC > 128 µg/mL terhadap terbinafine dan terdapat mutase di L393F (Suzuki, et.al, 2018).

### **Faktor-Faktor Penyebab Kegagalan Pengobatan Dermatofitosis**

Faktor-faktor yang bertanggung jawab atas kekambuhan pada dermatofitosis antara lain factor jamur, factor host, factor obat dan factor presentasi klinis. Factor jamur yaitu kemampuan beradaptasi host, factor virulensi, dan variasi kerentanan obat.

Kemudian factor host seperti kondisi imunitas dan tingkat kepatuhan pengobatan jangka panjang. Faktor oba tantara lain mekanisme kerja obat, rasio MFC/MIC, penyerapan yang kurang optimal, kualitas obat yang kurang, Tingkat penetrasi dan afinitas obat yang rendah, serta resistensi obat. Adapun factor presentasi klinis antara lain onikomikosis (kemungkinan peran biofilm), granuloma majochii, tinea imbricata, serta keterlibatan telapak tangan atau telapak kaki (Sardana dan Khurana, 2018).

Selain itu masih banyak faktor yang dapat menyebabkan kegagalan pengobatan pada dermatofitosis termasuk kesalahan diagnosis, penggunaan antijamur yang tidak tepat, dan berkembangnya resistensi antijamur. Dermatofitosis kronis yang berulang dapat disebabkan oleh infeksi intrafamilial, riwayat penggunaan kortikosteroid yang tidak tepat, rendahnya kepatuhan pengobatan, atau penghentian pengobatan dini. Higienitas tubuh yang buruk seperti jarang mandi, mengganti pakaian dalam, dan mencuci pakaian, serta berbagi barang seperti alas kaki, handuk, dan seprai, juga diketahui sebagai faktor yang berpotensi berkontribusi terhadap infeksi yang terus-menerus. Dermatofita dapat dengan mudah menyebar di lingkungan rumah, dan penting untuk diketahui bahwa *carrier* penyakit tanpa gejala juga dapat menularkan infeksi (Pathania, et.al, 2018).

Pada infeksi berulang, penting untuk mempertimbangkan potensi reservoir dermatofita di tempat lain di tubuh dan melakukan pemeriksaan kulit secara menyeluruh, karena satu lokasi infeksi dapat dengan mudah menyebar ke bagian tubuh lainnya. Misalnya, onikomikosis dapat menyebar lebih jauh ke kaki, menyebabkan tinea pedis, dan juga menyebar ke tangan, badan, dan selangkangan. Selain itu, hewan peliharaan juga dapat menjadi inang dermatofita dan harus dipertimbangkan dalam pendekatan pengobatan, terutama ketika mempertimbangkan infeksi oleh *M. canis* (Kovitwanichkanont & Chong, 2019)

## Resistensi Anti Jamur dan Agen Penyebab

Resistensi terhadap terbinafine, salah satu antijamur yang paling banyak digunakan, telah dilaporkan dalam banyak literatur selama dekade terakhir. Terbinafine merupakan pengobatan lini pertama untuk dermatofitosis, bekerja dengan menghambat enzim *squalene epoxidase*. Enzim ini bertanggung jawab untuk sintesis ergosterol, yang merupakan komponen penting dari membran sel jamur. Pada dermatofitosis berulang, resistensi terbinafine disebabkan oleh mutasi titik pada gen *squalene epoxidase* (Appelt, et.al, 2021). Mutasi titik F397L dan L393F telah terdeteksi pada strain *T. rubrum* dan *T. mentagrophytes* yang resisten terhadap terbinafine (Shen, et.al, 2021). Demikian pula di Delhi, India, serangkaian kasus yang mengevaluasi pasien tinea cruris dan tinea corporis menganalisis dua puluh strain *T. interdigitale* dan melaporkan peningkatan nilai MIC untuk terbinafine. Semua strain juga dilaporkan memiliki mutasi titik squalene epoksidase pada F397L atau L393F (Singh, et.al, 2018). Mutasi ini juga telah dilaporkan dalam penelitian lain yang dilakukan di Denmark, di mana isolat yang diperoleh dari 14 kasus menunjukkan resistensi terhadap terbinafine. Isolat *T. rubrum* dan *T. interdigitale* yang dilaporkan dalam penelitian ini juga mengalami mutasi titik (Saunte, et.al, 2019).

Obat anti jamur golongan azol merupakan kelompok antijamur terbesar untuk terapi dermatofitosis. Golongan azol bekerja dengan menghambat lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase. Resistensi terhadap azol jarang dilaporkan sampai saat ini, namun beberapa kasus telah dilaporkan, seringkali bersamaan dengan resistensi allylamine. Mekanisme resistensi azol pada dermatofita masih belum dapat dijelaskan. Namun, studi eksperimental menunjukkan beberapa kemungkinan mekanisme seperti *drug efflux*, mutase pada target obat, dan respon stress dermatofita. resistensi terhadap azol dapat dikaitkan dengan ekspresi berlebihan gen yang mengkode transporter ABC, sehingga menimbulkan

penghabisan multidrug di luar sel (Khurana, Sardana, & Chowdhary, 2019).

Sedangkan griseofulvin adalah antijamur sistemik pertama yang diperkenalkan untuk dermatofitosis. Kadarnya meningkat dengan cepat di stratum korneum, namun juga turun dengan cepat jika pengobatan dihentikan. Griseofulvin juga berpotensi tersisihkan dari stratum korneum akibat keringat. Griseofulvin memerlukan jangka waktu berminggu-minggu atau berbulan-bulan untuk mengobati dermatofitosis, kemungkinan besar disebabkan oleh mekanisme kerjanya dalam menghambat agregasi mikrotubulus yang memerlukan waktu lama untuk membuat dermatofita tidak dapat hidup karena karakteristik pertumbuhannya yang lambat. Penggunaan griseofulvin sebagian besar telah digantikan oleh terbinafin dan itrakonazol di seluruh dunia, kecuali pada tinea capitis (Khurana, Sardana, & Chowdhary, 2019).

Pada penelitian terbaru di India, griseofulvin menunjukkan aktivitas rendah (MIC: 4  $\mu$ g/mL) dan 98% isolat menunjukkan MIC $\geq$ 2 g/mL (Singh dkk., 2018). Dalam penelitian lain di India, griseofulvin merupakan obat yang "paling tidak aktif" (secara in vitro) dengan modal MIC 32  $\mu$ g/ml (Rudramurthy dkk., 2018). Spesies yang paling banyak mengalami resistensi dalam kedua penelitian ini adalah *T. Interdigitale*. Seperti halnya pada golongan azol, *drug efflux* dapat menjadi faktor penyebab resistensi terhadap griseofulvin.

Pada penelitian Khalaf et.al (2023), dilakukan penelitian pada 92 pasien yang mengalami dermatofitosis di klinik swasta di kota Baquba pada periode Mei-Desember 2021. Semua pasien didiagnosis secara klinis dan didukung oleh isolasi spesies dari sampel baik dengan pemeriksaan langsung atau kultur pada media Sabouraud, dan pasien dirawat dengan terapi kombinasi terbinafine sistemik dan topikal serta azole sistemik (kapsul itraconazole) selama 1-3 bulan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semua pasien mengeluhkan tinea yang meluas dan terjadi bersamaan. Spesies

dermatofita penyebab paling umum resistensi adalah *Epidermopyton floccosum* (44%) dan *Trichophyton rubrum* (22%), lebih jarang yang disebabkan oleh *Microsporum audouinii* (9,8%), dan spesies lainnya. Tipe klinis terbanyak adalah tinea pedis (29,3%) kemudian tinea kruris (26,1%), tinea corporis (22,8%), dan tinea unguis (20,7%). Semua pasien disembuhkan dengan terapi kombinasi sistemik yaitu terbinafine dan itraconazole, serta terapi topikal (terbinafine). Lima pasien (5,4%) menunjukkan penyakit kambuh setelah penghentian terapi dan sembuh dengan metode yang sama. Dalam penelitian ini, perkembangan dermatofitosis resisten muncul sebagai akibat dari penggunaan kortikosteroid topikal yang poten yaitu Clobetazol diprobanol atau penggunaan antijamurazole topikal dengan kualitas buruk atau durasi yang tidak mencukupi sehingga mengakibatkan munculnya dermatofita resisten (Khalaf et.al, 2023).

### **Manifestasi Klinis Dermatofitosis yang Resisten Anti Jamur**

Pada tahun 2017, Verma & Mardhu melaporkan kejadian epidemi tinea termodifikasi steroid di India. Dari hasil penelitian dijelaskan gambaran tinea tersebut berupa lesi berukuran lebih besar dan lebih banyak di lokasi berbeda pada masing-masing pasien, dan kejadian yang umum adalah tinea cruris dan corporis. Terjadi peningkatan jumlah lesi dengan beberapa lingkaran konsentris, yang digambarkan sebagai "tinea pseudoimbricata". Terdapat juga gambaran lesi arciform, peningkatan jumlah lesi annular multipel dengan berbagai ukuran, serta tinea berbentuk halter dengan batas pustular eritematosa aktif. Resistensi antijamur merupakan penyebab paling penting dari kegagalan pengobatan pada kasus dermatofitosis ini (Verma & Madhu, 2017).

Pada tahun 2018, Pathania et.al., menyajikan studi prospektif pola epidemiologi dan klinis dermatofitosis berulang di rumah sakit perawatan tersier di India. Di antara 1600 pasien dengan infeksi dermatofita, 150 (9,3%) menunjukkan bentuk penyakit yang berulang. Rasa gatal atau terbakar serta

keterlibatan beberapa bagian tubuh banyak dilaporkan (tinea corporis, cruris, faciei, pedis dan manum). Lesi yang luas (>10% luas permukaan tubuh) terjadi pada 14,7% pasien. Gambaran klinisnya seringkali berupa lesi annular, sedangkan lesi papulosquamous, eczematous, pustular, pseudo imbricata, lichemoid, pitiriasis rosea, dan bulosa lebih jarang dilaporkan. Agen etiologi utama yang diisolasi dari lesi ini adalah *T. mentagrophytes* diikuti oleh *T. rubrum* dan *T. interdigitale*. Pengujian *susceptibility* antijamur menunjukkan nilai MIC yang tinggi untuk terbinafine untuk beberapa strain (Pathania et.al., 2018)

Contoh kasus yang dijelaskan di atas menunjukkan bahwa karakteristik klinis tertentu merupakan indikator resistensi obat. Menurut Shen et al. (2021) karakteristik klinis yang paling penting adalah dermatofitosis yang meluas dengan kekambuhan berulang setelah menjalani pengobatan yang berbeda, lesi seringkali berukuran besar dengan rasa gatal yang parah, terdapat tanda-tanda peradangan, serta keterlibatan beberapa lokasi seperti tinea corporis bersama dengan tinea kruris atau dengan tinea facialis sekunder atau tinea capitis (Shen et al, 2021).

### **Penatalaksanaan Resistensi Obat Anti Jamur Pada Dermatofitosis**

Dalam publikasi tahun 2021 oleh Gawaz et.al., menyarankan untuk meningkatkan dosis terbinafine menjadi 250 mg/hari bila diduga terjadi resistensi pada tinea corporis yang meluas. Alternatif lain yang dapat diberikan adalah itrakonazol sebagai terapi *continuous* (200 mg/hari) atau sebagai terapi denyut. Peningkatan dosis itrakonazol menjadi 300-400 mg/hari harus dipertimbangkan dalam kasus resistensi azol yang berhubungan dengan resistensi terbinafine. Menggunakan SUBA-itraconazole (50 mg dua kali sehari) juga merupakan alternatif karena formulasi baru ini meningkatkan bioavailabilitas obat. Disarankan juga untuk menggabungkan terapi topikal dengan terapi sistemik untuk kemanjuran yang lebih baik.

Durasi terapi harus antara 8-12 minggu atau hingga satu tahun pada kasus dermatofitosis yang resisten terhadap beberapa obat. Meskipun pengobatan dermatofitosis yang disebabkan oleh strain yang resisten terbinafin membutuhkan waktu yang lebih lama, penggunaan azol, terutama itrakonazol yang sering dikombinasikan dengan pengobatan topikal, biasanya memungkinkan terjadinya penyembuhan lesi secara total. Penggunaan vorikonazol juga terbukti efisien. Penggunaan itrakonazol dalam terapi berdenyut berturut-turut juga lebih efektif dalam beberapa kasus (Gawaz et. al, 2021).

Alternatif pengobatan lainnya adalah obat azole yang lebih baru, seperti efinaconazole, luliconazole, dan tavaborole, sejenis obat yang dikenal sebagai antijamur oksaborole. Salehi et.al (2020) menggambarkan kemanjuran yang lebih tinggi dari triazol baru (luliconazole dan lanaconazole) dibandingkan dengan flukonazol dan itrakonazol. Salehi et.al menjelaskan bahwa di antara enam puluh dermatofita yang diuji, kisaran MIC untuk azol baru lebih rendah dibandingkan azol yang biasa digunakan (0,0005–0,004 µg/mL untuk luliconazol vs 0,4-64 µg/mL untuk flukonazol) yang menunjukkan bahwa azol baru ini bisa menjadi alternatif pengobatan yang menjanjikan untuk mengobati resistensi dermatofitosis (Salehi et.al, 2020).

Selain itu, pengobatan alternatif lain, seperti terapi laser, saat ini sedang diuji untuk pengobatan resistensi dermatofitosis. Pada tahun 2021, Shen et.al menjelaskan bahwa terapi fotodinamik sebagai pilihan pengobatan untuk dermatofita resisten terbinafine. Terapi fotodinamik ini merupakan kombinasi fotosensitizer, cahaya dan oksigen untuk menciptakan spesies oksigen reaktif fotoaktif yang dapat melawan pertumbuhan beberapa mikroorganisme termasuk dermatofita (Shen et.al, 2021).

## KESIMPULAN

Dermatofitosis atau disebut juga tinea adalah sekelompok infeksi jamur yang disebabkan oleh jamur dermatofita. Telah terjadi peningkatan

infeksi dermatofita yang resisten terhadap antijamur di seluruh dunia. Resistensi anti jamur awalnya tercatat di India namun kini juga dilaporkan di beberapa negara Eropa, Iran, Jepang, dan Tiongkok, serta baru-baru ini telah terjadi di Amerika Serikat.

Resistensi anti jamur banyak terjadi pada terbinafine dibandingkan golongan azol. Agen penyebab dapat beragam seperti Trichophyton interdigitale, T. mentagrophytes, T. rubrum, Epidermopyton floccosum, dan Microsporum audouinii. Faktor penyebab resistensi anti jamur antara lain faktor jamur, host, obat, dan presentasi klinis. Dermatofitosis resisten anti jamur ditandai dengan dermatofitosis yang meluas dengan kekambuhan berulang setelah menjalani pengobatan yang berbeda, lesi seringkali berukuran besar dengan rasa gatal yang parah, serta keterlibatan beberapa lokasi tinea.

Penggunaan anti jamur yang rasional, diagnosis dermatofitosis yang tepat dan pengujian susceptibility antijamur untuk memilih antijamur yang tepat penting dilakukan untuk keberhasilan pengobatan, sehingga dapat meningkatkan keberhasilan praktik klinis dalam mencegah infeksi dermatofita yang resisten. Adapun tatalaksana yang dapat dilakukan untuk resistensi dermatofitosis yaitu menaikan dosis terbinafine atau itrakonazol, penggunaan golongan azole yang baru, atau dengan terapi laser.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abd Elmegeed, A.S.M., Ouf, S.A., Moussa, T.A. and Eltahlawi, S.M.R (2015). Dermatophytes and other associated fungi in patients attending to some hospitals in Egypt. *Brazilian Journal of Microbiology*. 46: 799-805.
- Appelt, L., Nenoff, P., Uhrlaß, S., Krüger, C., Kühn, P., Eichhorn, K., Buder, S., Beisert, S., Abraham, S., Aschoff, R. and Bauer, A. (2021\_). Terbinafin-resistente Dermatophytosen und Onychomykose durch Trichophyton rubrum. *Der Hautarzt*. 72(10): 868-877.
- Brescini, L., Fioriti, S., Morroni, G. and Barchiesi, F (2021). Antifungal

- combinations in dermatophytes. *Journal of Fungi*. 7(9): 727.
- Burmester, A., Hipler, U.C., Henschel, R., Elsner, P. and Wiegand, C (2019). Point mutations in the squalene epoxidase gene of Indian ITS genotype VIII *T. mentagrophytes* identified after DNA isolation from infected scales. *Medical mycology case reports*. 26: 23-24.
- Caplan, A.S., Chaturvedi, S., Zhu, Y., Todd, G.C., Yin, L., Lopez, A., Travis, L., Smith, D.J., Chiller, T., Lockhart, S.R. and Alroy, K.A (2023). Notes from the Field: First Reported US Cases of Tinea Caused by *Trichophyton indotineae*—New York City, December 2021–March 2023. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 72(19): 536.
- Chowdhary, A., Singh, A., Singh, P.K., Khurana, A. and Meis, J.F (2019). Perspectives on misidentification of *Trichophyton interdigitale*/*Trichophyton mentagrophytes* using internal transcribed spacer region sequencing: urgent need to update the sequence database. *Mycoses*. 62(1): 11-15.
- Dogra, S. and Uprety, S (2016). The menace of chronic and recurrent dermatophytosis in India: Is the problem deeper than we perceive?. *Indian dermatology online journal*. 7(2): 73.
- Dogra, S., Shaw, D. and Rudramurthy, S.M (2019). Antifungal drug susceptibility testing of dermatophytes: Laboratory findings to clinical implications. *Indian dermatology online journal*. 10(3): 225.
- Ebert, A., Monod, M., Salamin, K., Burmester, A., Uhrlaß, S., Wiegand, C., Hipler, U.C., Krüger, C., Koch, D., Wittig, F. and Verma, S.B (2020). Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: a multicentre study. *Mycoses*. 63(7): 717-728.
- Fattahi, A., Shirvani, F., Ayatollahi, A., Rezaei-Matehkolaei, A., Badali, H., Lotfali, E., Ghasemi, R., Pourpak, Z. and Firooz, A (2021). Multidrug-resistant *Trichophyton mentagrophytes* genotype VIII in an Iranian family with generalized dermatophytosis: report of four cases and review of literature. *International Journal of Dermatology*. 60(6): 686-692.
- Gamage, H., Sivanesan, P., Hipler, U.C., Elsner, P. and Wiegand, C (2020). Superficial fungal infections in the department of dermatology, University Hospital Jena: a 7-year retrospective study on 4556 samples from 2007 to 2013. *Mycoses*. 63(6): 558-565.
- Gawaz, A.; Nenoff, P.; Uhrlaß, S.; Schaller, M (2021). Treatment of a terbinafine-resistant *trichophyton mentagrophytes* type VIII. *Hautarzt*. 72: 900-904
- Hiruma, J., Noguchi, H., Hase, M., Tokuhisa, Y., Shimizu, T., Ogawa, T., Hiruma, M., Harada, K. and Kano, R (2021). Epidemiological study of terbinafine-resistant dermatophytes isolated from Japanese patients. *The Journal of Dermatology*. 48(4): 564-567.
- Hube, B., Hay, R., Brasch, J., Veraldi, S. and Schaller, M (2015). *Dermatomycoses and inflammation: The adaptive balance between growth, damage, and survival*. *Journal de mycologie medicale*. 25(1): e44-e58.
- Khalaf, S.K., Hussain, A.F., Al-Kayalli, K.K. and Khalaf, A.K (2023). *Resistant Dermatophytosis, the Causative Species, and Treatment*.
- Khurana, A., Sardana, K. and Chowdhary, A (2019). Antifungal resistance in dermatophytes: Recent trends and therapeutic implications. *Fungal Genetics and Biology*. 132: p.103255.
- Kovitwanichkanont, T.; Chong, A.H (2019). Superficial fungal infections. *Aust J Gen Pract*. 48: 706-711
- Kruithoff, C., Gamal, A., McCormick, T.S. and Ghannoum, M.A (2023). *Dermatophyte Infections Worldwide: Increase in Incidence and Associated Antifungal Resistance*. *Life*. 14(1): 1.



- Martinez-Rossi, N.M., Bitencourt, T.A., Peres, N.T., Lang, E.A., Gomes, E.V., Quaresimin, N.R., Martins, M.P., Lopes, L. and Rossi, A (2018). Dermatophyte resistance to antifungal drugs: mechanisms and prospectus. *Frontiers in microbiology*. 9: 1108.
- Pathania, S., Rudramurthy, S.M., Narang, T., Saikia, U.N. and Dogra, S (2018). A prospective study of the epidemiological and clinical patterns of recurrent dermatophytosis at a tertiary care hospital in India. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 84: 678.
- Rudramurthy, S.M., Shankarnarayan, S.A., Dogra, S., et al., 2018. Mutation in the squalene epoxidase gene of *Trichophyton interdigitale* and *Trichophyton rubrum* associated with Allylamine resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 62, e02522–e2617.
- Salehi, Z.; Fatahi, N.; Taran, M.; Izadi, A.; Badali, H.; Hashemi, S.J.; Rezaie, S.; Daie Ghazvini, R.; Ghaffari, M.; Aala, F.; et al (2020). Comparison of in vitro antifungal activity of novel triazoles with available antifungal agents against dermatophyte species caused tinea pedis. *J. Mycol. Med.* 30: 100935
- Sardana, K., Arora, P., Mahajan, K (2017). Intracutaneous pharmacokinetics of oral antifungals and their relevance in recalcitrant cutaneous dermatophytosis: Time to revisit basics. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 83:730–732.
- Sardana, K., Khurana, A (2018). Overview of causes and treatment of recalcitrant dermatophytosis. In: Sardana, K., Khurana, A., Poojary, S., Garg, S. (Eds.), *IADVL Manual on Management of Dermatophytoses*. CBS Publishers, New Delhi. 80–102.
- Saunte, D.M., Hare, R.K., Jørgensen, K.M., Jørgensen, R., Deleuran, M., Zachariae, C.O., Thomsen, S.F., Bjørnskov-Halkier, L., Kofoed, K. and Arendrup, M.C (2019). Emerging terbinafine resistance in *Trichophyton*: clinical characteristics, squalene epoxidase gene mutations, and a reliable EUCAST method for detection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 63(10): 10-1128.
- Shen, J.J.; Arendrup, M.C.; Verma, S.; Saunte, D.M.L (2021). The Emerging Terbinafine-Resistant *Trichophyton* Epidemic: What Is the Role of Antifungal Susceptibility Testing? *Dermatology*. 238: 60-79
- Singh, A., Masih, A., Khurana, A., Singh, P.K., Gupta, M., Hagen, F., Meis, J.F. and Chowdhary, A (2018). High terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale* isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. *Mycoses*. 61(7): 477-484.
- Sousa, M.D.G.T.D., Santana, G.B., Criado, P.R. and Benard, G (2015). Chronic widespread dermatophytosis due to *Trichophyton rubrum*: a syndrome associated with a *Trichophyton*-specific functional defect of phagocytes. *Frontiers in microbiology*. 6: 801.
- Suzuki, S., Mano, Y., FuruyA, N. and Fujitani, K (2018). Discovery of terbinafine low susceptibility *Trichophyton rubrum* strain in Japan. *Biocontrol Science*. 23(3): 151-154.
- Uhrlaß, S., Schroedl, W., Mehlhorn, C., Krüger, C., Hubka, V., Maier, T., Gräser, Y., Paasch, U. and Nenoff, P (2018). Molecular epidemiology of *Trichophyton quinckeanum*—a zoophilic dermatophyte on the rise. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*: 16(1): 21-32.
- Verma, S.; Madhu, R (2017). The great Indian epidemic of superficial dermatophytosis: An appraisal. *Indian J. Dermatol.* 62: 227