

BUKU REFERENSI

MIKOSIS SUBKUTAN



EDITOR :

Dr. Retno Indar Widayati, M.Si, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
Dr. Holy Ametati, Sp.KK, FINSDV, FAADV
Dr. Aria Hendra Kusuma, Sp.KK
Dr. Elva Kadarhadi

Penerbit :
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

BUKU REFERENSI :
MIKOSIS SUBKUTAN

Editor :

Dr. Retno Indar Widayati, M.Si, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV

Dr. Holy Ametati, Sp.KK, FINSDV, FAADV

Dr. Aria Hendra Kusuma, Sp.KK

Dr. Elva Kadarhadi

ISBN :

Cetakan pertama : Maret 2022

Diterbitkan oleh :

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat kuasa dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan penyusunan buku referensi Mikosis Subkutan. Penyusunan buku referensi ini bertujuan untuk menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai diagnostik klinis penyakit mikosis subkutan dalam praktik klinis, sekaligus dapat mengetahui dan memahami dalam penanganan kasus tersebut.

Buku ini ditujukan baik untuk mahasiswa fakultas kedokteran, dokter umum, maupun dokter spesialis kulit dan kelamin agar lebih mudah memahami penyakit mikosis subkutan yang mana merupakan penyakit yang meskipun cukup jarang ditemukan dalam praktik sehari-hari namun membutuhkan ketepatan diagnosis dalam tatalaksananya. Penyusun mengharapkan melalui buku ini agar dapat menjadi sarana untuk menambah wawasan dari beberapa kasus mikosis subkutan yang lebih umum ditemukan.

Ucapan terima kasih turut kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan buku ini. Besar harapan kami bahwa buku panduan ini dapat memberikan kontribusi dalam memajukan bagian dermatologi dan venereologi seluruh fakultas kedokteran di Indonesia. Penyusun menyadari bahwa buku panduan ini masih belum sempurna, sehingga kami mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan buku ini selanjutnya.

Semarang, Maret 2022

Penyusun

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR SINGKATAN	v
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
 BAB I PENDAHULUAN	 1
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah	1
1.3.Tujuan Penulisan	2
1.3.1. Tujuan Umum	2
1.3.2. Tujuan Khusus	2
1.4.Manfaat Penulisan	2
1.4.1. Manfaat terhadap Pendidikan dan Ilmu Pengetahuan	2
1.4.2. Manfaat terhadap Pelayanan Kesehatan	2
1.4.3. Manfaat terhadap Informasi Masyarakat	2
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	 3
2.1. Mikosis Subkutan	3
2.1.1. Sporotrikosis	5
2.1.1.1 Etiologi dan Patogenesis	5
2.1.1.2. Gambaran Klinis	6
2.1.1.3. Pemeriksaan Penunjang	9
2.1.1.4. Diagnosis Banding	11
2.1.1.5. Tatalaksana	12
2.1.2. Kromoblastomikosis	13
2.1.2.1. Etiologi dan Patogenesis	13
2.1.2.2. Gambaran Klinis	14
2.1.2.3. Pemeriksaan Diagnostik	17

2.1.2.4. Diagnosis Banding	19
2.1.2.5. Tatalaksana	20
2.1.3. Faeohifomikosis	22
2.1.3.1. Etiologi dan Patogenesis	22
2.1.3.2. Gambaran Klinis	22
2.1.3.3. Pemeriksaan Diagnostik	24
2.1.3.4. Diagnosis Banding	25
2.1.3.5. Tatalaksana	25
2.1.4. Entomoftoromikosis (Basidiobolomikosis dan Konidiobolomikosis)	27
2.1.4.1. Etiologi dan Patogenesis	27
2.1.4.2. Gambaran Klinis	28
2.1.4.3. Pemeriksaan Diagnostik	29
2.1.4.4. Diagnosis Banding	30
2.1.4.5. Tatalaksana	30
2.1.5. Misetoma (Eumisetoma dan Aktinomisetoma)	31
2.1.5.1. Etiologi dan Patogenesis	31
2.1.5.2. Gambaran Klinis	33
2.1.5.3. Pemeriksaan Diagnostik	36
2.1.5.4. Diagnosis Banding	39
2.1.5.5. Tatalaksana	39
2.2. Antifungi Berbasis Teknologi Nano pada Tatalaksana Mikosis	42
2.2.1. Tantangan Pengobatan pada Tatalaksana Mikosis.....	42
2.2.2. Terapi Antifungi Berbasis Pendekatan Nanoteknologi	45
BAB III. KESIMPULAN	49
DAFTAR PUSTAKA	50

DAFTAR SINGKATAN

AgNPs	: <i>Argentum Nanoparticles</i>
AIDS	: <i>acquired immune deficiency syndrome</i>
BCG	: <i>bacillus Calmette Guerin</i>
CD	: <i>cluster of differentiation</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
ELISA	: <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
GMS	: <i>Grocott-Gomori's methenamine silver</i>
HE	: <i>haematoxylin-eosin</i>
HIV	: <i>human immunodeficiency virus</i>
HLA	: <i>human leukocyte antigen</i>
IFN- γ	: <i>interferon gamma</i>
Ig	: imunoglobulin
IL	: <i>interleukin</i>
KOH	: kalium hidroksida
LPCB	: <i>lacto phenol cotton blue</i>
NLC	: <i>Nanostructured Lipid Carriers</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
PAS	: <i>periodic acid Schiff</i>
PCR	: <i>polymerase chain reaction</i>
PDA	: <i>potato dextrose agar</i>
PHM	: <i>phaeohyphomycosis</i>
PRM	: <i>antigen peptiderhamnomannan</i>
SDA	: <i>Sabouraud's dextrose agar</i>
SLN	: <i>Solid Lipid Nanoparticles</i>
Th	: sel <i>T helper</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
TST	: <i>tuberculin skin test</i>
TMP/SMX	: trimetoprim sulfometoksazol

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pedoman terapi dari berbagai bentuk sporotrikosis	13
Tabel 2. Rekomendasi terapi pada infeksi sporotrikosis	13
Tabel 3. Rekomendasi terapi pada infeksi kromoblastomikosis	21
Tabel 4. Rekomendasi terapi pada infeksi faeohifomikosis	26
Tabel 5. Etiologi misetoma	31
Tabel 6. Perbedaan aktinomisetes dengan eumisettes	33
Tabel 7. Diagnosis banding misetoma	39
Tabel 8. Rekomendasi terapi pada infeksi misetoma	41
Tabel 9. Jenis antifungi berdasarkan golongan serta target (mekanisme kerja)	43
Tabel 10. Beberapa sistem penghantaran obat antijamur baru dari setiap jenis antifungi.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Konidiofora dan konidia dari jamur <i>Sporothrix schenckii</i>	5
Gambar 2. Gambaran klinis sporotrikosis limfokutan.....	7
Gambar 3. Gambaran klinis <i>fixed cutaneous sporotrichosis</i>	8
Gambar 4. Pemeriksaan histopatologi pada sporotrikosis	9
Gambar 5. Koloni <i>Sporothrix schenckii</i> pada media SDA	10
Gambar 6. Gambaran mikroskopis <i>Sporothrix schenckii</i> pada pengecatan LPCB	11
Gambar 7. Gambaran klinis pada kromoblastomikosis	15
Gambar 8. Bentuk klinis kromoblastomikosis.....	16
Gambar 9. Lesi kromoblastomikosis berdasar derajat keparahan	17
Gambar 10. Badan sklerotik kromoblastomikosis pada pemeriksaan KOH	18
Gambar 11. Gambaran hasil kultur dan pemeriksaan mikroskopis kromoblastomikosis	18
Gambar 12. Gambaran histopatologi kromoblastomikosis	19
Gambar 13. Diagnosa banding kromoblastomikosis	19
Gambar 14. Gambaran klinis faeohifomikosis	23
Gambar 15. Kista mikotik pada faeohifomikosis	23
Gambar 16. Koloni <i>Medicopsis romero</i> pada faeohifomikosis.	24
Gambar 17. Gambaran histopatologi faeohifomikosis	25
Gambar 18. Gambaran klinis konidiobolomikosis	29
Gambar 19. Gambaran histopatologi basidiobolomikosis.....	29
Gambar 20. Gambaran mikroskopis <i>Basidiobolus sp</i>	30
Gambar 21. Alur diagnosa dan tatalaksana misetoma.....	34
Gambar 22. Trias diagnosa misetoma	34
Gambar 23. Gambaran klinis misetoma	35
Gambar 24. Gambaran histopatologi eumisetoma dan aktinomisetoma	38
Gambar 25. Pengecatan GMS pada eumisetoma	38
Gambar 26. Sistem penghantaran obat baru berdasarkan nanoteknologi	47

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Infeksi jamur pada kulit merupakan kasus yang banyak ditemukan di Indonesia. Infeksi jamur atau dermatomikosis ini dapat bersifat baik superfisial, profunda, maupun sistemik yang mana berbagai kasus infeksi jamur memberikan manifestasi klinis pada kulit yang berbeda pula. Mikosis subkutan merupakan infeksi mikosis yang mengenai jaringan subkutan dan tergolong sebagai mikosis profunda.¹

Indonesia sebagai negara berkembang yang secara geografis memiliki iklim tropis dengan penduduknya yang sebagian besar bekerja di bidang agrikultur merupakan faktor yang berhubungan dengan terjadinya kasus mikosis subkutan. Jumlah kasus mikosis subkutan yang jarang menjadi kendala tersendiri dalam penegakkan diagnosis penyakit serta penanganan kasus.² Mikosis subkutan memiliki karakteristik klinis yang bervariasi yang menyebabkan penyakit ini sulit ditegakkan secara klinis, sehingga dibutuhkan pemeriksaan penunjang yang tepat untuk menyingkirkan diagnosis banding lainnya. Para klinisi sering kali keliru dalam mendiagnosis sehingga menyebabkan penanganan menjadi kurang tepat, menjadikan penyakit ini semakin berlanjut serta mengakibatkan penyembuhan menjadi lebih sulit dengan munculnya komplikasi. Perjalanan infeksi selama pengobatan serta kekambuhan yang cenderung tinggi merupakan tantangan dalam pengobatan infeksi mikosis subkutan. Oleh karena itu, diperlukan pemahaman mikosis subkutan secara komprehensif untuk dapat mengenali, mendiagnosis, dan melakukan penatalaksanaan penyakit jamur secara tepat dalam upaya memberikan pelayanan terbaik pada pasien.¹

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana penatalaksanaan mikosis subkutan secara komprehensif ?

1.3. Tujuan Penulisan

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan penulisan buku referensi ini adalah untuk mengetahui dan memahami penatalaksanaan mikosis subkutan secara komprehensif.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penulisan buku referensi ini adalah untuk mengetahui dan memahami:

- Definisi, etiologi, manifestasi klinis, pemeriksaan penunjang, serta penegakkan diagnosa mikosis subkutan.
- Penatalaksanaan dalam kasus mikosis subkutan.

1.4. Manfaat Penulisan

1.4.1. Manfaat terhadap Pendidikan dan Ilmu Pengetahuan

Melalui penulisan buku referensi ini, diharapkan dokter spesialis kulit dan kelamin dapat menambah pengetahuan tentang mikosis subkutan lebih mendalam sehingga dapat melakukan penegakkan diagnosis dan tatalaksana secara tepat.

1.4.2. Manfaat terhadap Pelayanan Kesehatan

Penulisan buku referensi ini diharapkan mampu menjadi sarana tambahan ilmu bagi klinisi dan tenaga medis untuk dapat mendiagnosa dan menatalaksana pasien dalam pelayanan di bidang dermatologi secara optimal.

1.4.3. Manfaat terhadap Informasi Masyarakat

Penulisan buku referensi ini diharapkan mampu menjadi sarana informasi bagi masyarakat mengenai penyakit kulit yang disebabkan oleh infeksi jamur subkutan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Mikosis Subkutan

Mikosis subkutan merupakan infeksi mikosis yang terutama mengenai jaringan subkutan, meskipun terkadang juga dapat menyebar ke tempat lain dan menyebabkan infeksi sistemik. Bersama dengan mikosis sistemik, mikosis subkutan termasuk dalam golongan mikosis profunda (*deep mycoses*). Variasi dari mikosis sistemik sendiri yaitu mikosis oportunistis dan mikosis respiratori endemis.^{1,3}

Sebagian besar kasus mikosis subkutan terjadi di negara tropis dan subtropis, misalnya Amerika, Afrika, dan Indonesia. Prevalensi kromoblastomikosis dilaporkan tinggi di negara-negara Afrika Utara, Madagaskar, Brasil, dan Kosta Rika. Sementara itu, mikosis subkutan yang paling banyak ditemukan di Thailand adalah kasus misetoma yang diikuti dengan kasus kromoblastomikosis. Indonesia sebagai negara berkembang yang secara geografis memiliki iklim tropis dengan penduduk yang sebagian besar bekerja di bidang agrikultur merupakan faktor yang berhubungan dengan terjadinya kasus mikosis subkutan. Prevalensi kasus mikosis subkutan di Indonesia belum diketahui secara pasti. Menurut penelitian retrospektif pada tahun 2015 di Surabaya oleh Universitas Airlangga, prevalensi kasus mikosis subkutan selama periode 2010–2014 adalah 0,61%, yakni terdapat 15 kasus mikosis subkutan baik pada instalasi rawat jalan maupun rawat inap SMF Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang mana kromoblastomikosis merupakan kasus mikosis subkutan terbanyak. Distribusi jenis penyakit terbagi atas eumisetoma (5 pasien), kromoblastomikosis (6 pasien), faeomikosis (2 pasien), aktinomisetoma (1 pasien), dan basidiobolomikosis (1 pasien). Sedangkan berdasar penelitian retrospektif sebelumnya selama kurun waktu 10 tahun pada tahun 2000–2009 yang dilakukan pada instalasi rawat inap SMF Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo didapatkan jumlah kasus terbanyak adalah misetoma.²

Jenis kelamin pasien mikosis subkutan didominasi oleh pria dan kelompok usia 25-44 tahun yang merupakan usia produktif. Hal ini didasari oleh karena pria

lebih berisiko terkena trauma. Trauma merupakan *port d'entree* terjadinya inokulasi jamur penyebab mikosis subkutan. Pekerjaan merupakan faktor predisposisi yang penting terhadap kejadian mikosis subkutan. Riwayat trauma didapatkan pada dua per tiga dari jumlah pasien mikosis subkutan dengan riwayat pekerjaan petani, tukang kayu, dan hobi berkebun. Data penelitian retrospektif yang dilakukan di Brasil dan Thailand menunjukkan bahwa mikosis subkutan terutama diderita oleh kelompok yang berasal dari pedesaan yang sering kontak dengan tanah. Sebagian besar kasus mikosis subkutan memiliki riwayat lama sakit 1-4 tahun. Lama durasi timbulnya gejala klinis sampai diagnosis tegak disebabkan oleh minimnya kesadaran dan kurangnya motivasi pasien untuk berobat, selain dikarenakan kurangnya kemampuan dokter dalam mendiagnosis dini mikosis subkutan.²

Diagnosis mikosis subkutan ditegakkan berdasarkan anamnesis khas yaitu keluhan lesi kulit yang kronis dan tidak nyeri, pemeriksaan klinis khas, pemeriksaan mikroskopis langsung dengan kalium hidroksida (KOH), kultur, dan histopatologi. Distribusi lokasi lesi kulit pasien mikosis subkutan terbanyak pada ekstremitas bawah, disebabkan oleh tingginya frekuensi trauma berulang pada ekstremitas bawah. Pada beberapa kasus mikosis subkutan yang memerlukan rawat inap dilatarbelakangi oleh adanya komplikasi yang menyertai seperti infeksi sekunder, limfedema, elefantiasis, atau perlunya perbaikan kondisi umum seperti adanya anemia akibat ulkus kronis, serta melakukan pemeriksaan penunjang untuk menyingkirkan diagnosis lain.²

Materi yang akan dibahas pada tinjauan pustaka ini terbatas pada mikosis subkutan yang meliputi: sporotrikosis, kromoblastomikosis, faeohifomikosis subkutan, entomoftoromikosis (basidiobolomikosis), serta misetoma (eumisetoma dan aktinomisetoma). Sporotrikosis, eumisetoma, dan kromoblastomikosis merupakan kasus yang lebih sering ditemukan di antara semua penyakit mikosis subkutan.¹

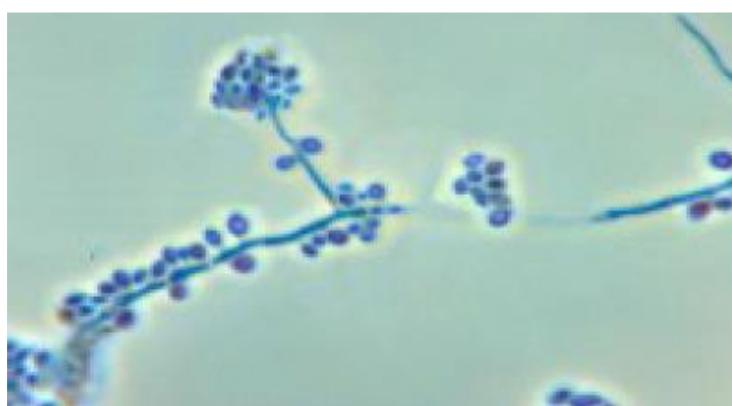
2.1.1. Sporotrikosis

2.1.1.1. Etiologi dan Patogenesis

Sporotrikosis merupakan suatu infeksi jamur yang disebabkan oleh jamur saprofitik dismorfik. Umumnya jamur ini menginfeksi pada lapisan dermis dan subkutis. Selain itu, jenis jamur ini juga dapat menyebabkan infeksi sistemik dengan gangguan pada paru-paru, artritis hingga meningitis. Dengan kata lain, jamur ini dapat menyebabkan infeksi lokal (subkutan) maupun sistemik.⁴

Infeksi sporotrikosis terjadi pada negara-negara beriklim sedang hingga tropis. Penyakit ini ditemukan di seluruh belahan dunia, seringkali pada daerah tropis dan subtropis yang memiliki suhu hangat dan daerah yang lembab. Sporotrikosis dapat ditemukan di negara Amerika Utara, Amerika Tengah, dan Amerika Selatan, termasuk juga Amerika Serikat bagian selatan dan Meksiko, juga di negara Afrika, Mesir, Jepang, dan Australia. Negara dengan rasio infeksi tertinggi antara lain: Meksiko, Brazil, dan Afrika Selatan. Di benua Eropa, kasus infeksi sporotrikosis ini sudah jarang terjadi.⁵

Sporotrikosis disebabkan oleh jamur *Sporothrix schenckii*, yang termasuk dalam genus *Sporotrichum*. Jamur ini memiliki dua bentuk yaitu bentuk miselial dan bentuk ragi (*yeast*). Bentuk miselial ditandai dengan adanya hifa ramping yang bersepta dan bercabang yang mengandung konidiofor tipis serta pada ujungnya membentuk vesikel kecil dan bergabung membentuk dentikel. Tiap dentikel dapat menghasilkan satu konidia dengan gambaran seperti bunga dan berukuran kira-kira 2-4 μm (Gambar 1).⁴



Gambar 1. Konidiofora dan konidia dari jamur *Sporothrix schenckii*.
(Dikutip dari kepustakaan no.4)

Di alam bebas jamur ini akan tumbuh pada bagian tanaman seperti tumpukan tumbuhan, daun dan batang tanaman yang telah membusuk. Meskipun infeksi sporotrikosis umumnya bersifat sporadis, namun juga dapat menginfeksi para pekerja yang melakukan kontak langsung dengan organisme ini, contohnya seperti mereka yang menggunakan jerami sebagai bahan penutup tubuh, tukang kebun, pekerja di hutan, serta pelancong yang terkena kontak dengan tumpukan tanaman penginfeksi. Organisme ini dapat masuk ke dalam kulit melalui luka yang terbuka. Sprotrikosis dapat menyerang semua usia, insidensi kejadian pada penderita laki-laki dan perempuan berbeda antara satu tempat dengan tempat yang lain. Umumnya infeksi ini dapat terjadi oleh akibat adanya inokulasi jamur melalui duri tanaman, goresan, dan trauma kecil saat rekreasi ataupun saat bekerja. Jenis pekerjaan yang memiliki risiko tinggi untuk terjadinya sporotrikosis seperti misalnya berkebun, memancing, berburu, bertani dan beternak, menambang serta memotong kayu.^{6,7} Oleh karena itu, sporotrikosis juga biasa disebut *rose gardener's disease*.⁴

Selain dapat terjadi pada saat bekerja, sporotrikosis juga berkaitan dengan cakaran atau gigitan binatang. Sejak tahun 1984, kucing peliharaan memegang peranan yang penting terhadap transmisi mikosis ke tubuh manusia. Kasus sporotrikosis yang disebabkan oleh hewan ini paling banyak terjadi di Brazil, dimana antara tahun 1998 hingga tahun 2004 didapatkan sebanyak 1.503 kucing, 64 ekor anjing dan 759 manusia yang terinfeksi oleh jamur *Sporothrix schenkii*. Isolasi jamur dari kuku dan rongga mulut kucing semakin menguatkan asumsi bahwa transmisi jamur ini dapat terjadi melalui cakaran ataupun gigitan.⁶

2.1.1.2. Gambaran Klinis

Saat berada di dalam organ target, *Sporothrix schenkii* merangsang terjadinya suatu reaksi *granulomatous suppurative* dalam jaringan sang penjamu atau host. Strain yang berbeda akan memberikan virulensi yang berubah-ubah serta respon yang berbeda pula terhadap pemberian terapi. Ergosterol peroksida, susunan dinding sel, dan eksoantigen merupakan faktor virulensi yang berhubungan dengan aktivasi respons Th1 dan Th2. Pada fase dini Th1 lebih dominan, sedangkan Th2 dimulai pada minggu ke lima, dimana menimbulkan kekebalan humoral stadium

lanjut. IgM berperan dalam aktivasi *classic complement pathway*.⁵ Jenis jamur ini berkaitan dengan fibronektin melalui mekanisme perlekatan pada permukaan jamur. Lemak jamur ini berperan sebagai ligan yang mengaktivasi *Toll-like receptors*, dimana hal ini akan menginduksi *signaling factors* dari sel imun yang merangsang timbulnya radang. Aktivasi *nitric oxide* (NO) akan membantu imunosupresi terutama pada infeksi fase dini.⁸

Sporotrikosis dapat diklasifikasikan menjadi penyakit kulit primer dan penyakit kulit ekstrakutan sebagai berikut:⁹

- Penyakit kulit primer, yaitu meliputi: *lymphocutaneus sporotrichosis, fixed cutaneous sprotrichosis, disseminated cutaneous sporotrichosis*.
- Penyakit ekstra kutan, yaitu meliputi: *osteoarticular sporotrichosis, pulmonary sporotrichosis, disseminated sporotrichosis*.

Berikut merupakan bentuk klinis dari sporotrikosis:

a. Sporotrikosis limfokutan (*Lymphocutaneus sporotrichosis*)

Lesi primer berkembang di tempat inokulasi kulit, umumnya pada daerah ekstremitas atau bagian distal. Setelah beberapa minggu, lesi baru akan muncul di sepanjang saluran limfatik. Pasien dengan gejala klinis yang tampak seperti ini biasanya afebris dan tidak ditemukan ada kelainan yang mengarah ke sistemik. Lesi biasanya hanya menyebabkan nyeri minimal.¹⁰ Gambaran klinis sporotrikosis limfokutan dapat dilihat pada Gambar 2 di bawah berikut.



Gambar 2. Gambaran klinis sporotrikosis limfokutan.

- (A) Terdapat gambaran keterlibatan imfokutaneus pada ekstremitas,
(B) Untaian lesi noduloulseratif tampak sepanjang jalur limfatik proksimal hingga ke daerah inokulasi awal. (Dikutip dari kepustakaan no.11)

b. *Fixed Cutaneous Sprotrichosis*

Pada tipe *fixed cutaneous*, infeksi terbatas pada lokasi inokulasi dan lesi dapat terlihat berbentuk popular, nodular, pustular, verukosa atau akneiformis, dengan atau tanpa ulkus sentral.⁷ Manifestasi klinis *fixed cutaneous sprotrichosis* ditandai dengan munculnya suatu plak violet atau eritematosa yang tidak nyeri (Gambar 3). Lesi ini dapat berubah menjadi suatu ulkus atau menjadi verukosa. Gambaran seperti ini perlu diperhatikan karena dapat muncul ketika sebuah luka gagal untuk sembuh.¹¹



Gambar 3. Gambaran klinis *fixed cutaneous sporotrichosis*.
(Dikutip dari kepustakaan no.11)

c. *Disseminated Cutaneous Sporotrichosis*

Sporotrikosis diseminata kutan ini merupakan kasus yang cukup jarang ditemukan. Ditandai dengan adanya gambaran lesi kulit yang multipel pada area yang tidak mengalami kontak, tanpa adanya suatu keterlibatan dari manifestasi ekstrakutan. Penyakit dengan bentuk ini biasanya terlihat pada individu yang mengalami keadaan imunosupresi. Bentuk penyakit ini dapat menjadi presentasi awal dari infeksi HIV (*human immunodeficiency virus*).¹²

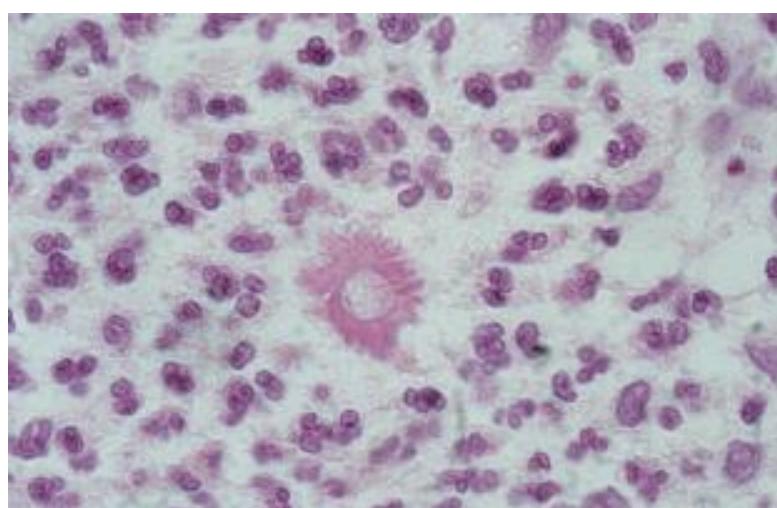
Pada umumnya, bentuk klinis dari sporotrikosis adalah tipe limfokutan (75%) dan *fixed cutaneous sprotrichosis* (20%). Bentuk diseminata terjadi terutama pada pasien imunokompromais, yakni dengan AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*). Pada kasus yang sangat jarang, sporotrikosis mempengaruhi organ lainnya, yakni tipe ekstrakutan yang melibatkan persendian, tulang, paru-paru, yang kemungkinan diawali melalui proses inhalasi dan penyebaran hematogen.⁷

2.1.1.3. Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan histopatologi (*direct microscopy*)

Pemeriksaan histopatologi dapat menunjukkan gambaran dari granuloma sel epiteloid, badan asteroid dan atau sel ragi dan badan berbentuk sigar. Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan pengecatan *Periodic Acid Schiff* (PAS) atau *Grocott-Gomori's Methanamine Silver* (GMS). Sensitivitas dan spesifisitas dari pemeriksaan *direct microscopy* masih perlu dilakukan evaluasi karena sebagian besar penelitian menganggap pemeriksaan ini tidak membantu jika kasus jumlah sel jamur yang ditemukan berjumlah kecil atau sedikit.¹¹

Badan asteroid terlihat pada 40-85% kasus kronis sporotrikosis. Gambaran ini lebih sering terjadi pada variasi kasus sporotrikosis limfokutan. Badan asteroid berada di ekstraseluler dengan diameter 15–35 μm , dimana letaknya terlokalisasi di dalam abses (Gambar 4). Terdapat beberapa jenis organisme jamur yang diselubungi oleh bahan eosinofilik yang memancar secara sentrifugal dalam *sunburst fashion* (fenomena Splendore-Hoepli). Hal ini bukan merupakan tanda patognomonik, dimana badan asteroid juga dapat dilihat di kasus granulomatosa lainnya dan pada penyakit menular.¹³



Gambar 4. Pemeriksaan histopatologi pada sporotrikosis. Terdapat adanya gambaran khas berupa badan asteroid. (Dikutip dari kepustakaan no.14)

Gambaran histopatologis lain pada sporotrikosis biasanya tidak terlalu spesifik. Beberapa gambaran yang ditemukan mungkin bervariasi dari peradangan *acute on chronic* dengan karakteristik zonasi menjadi granuloma sel epiteloid kronis dengan benda asing atau sel raksasa Langhan. Dapat ditemukan juga gambaran yang tampak berupa infiltrasi sel inflamasi granulomatosa kronis yang nonspesifik.¹⁵

b. Kultur jamur penyebab

Kultur *S. schenckii* dari nanah atau spesimen biopsi pada media *Sabouraud's Dextrose Agar* (SDA) bersifat diagnostik. Pertumbuhan jamur umumnya akan diperoleh dalam rentang waktu antara 3 sampai dengan 5 hari atau dalam 2 minggu. Kultur pada SDA dengan suhu 25°C menunjukkan ciri khas koloni yang awalnya berwarna krem berubah menjadi coklat atau hitam setelah beberapa minggu (Gambar 5).^{6,11}

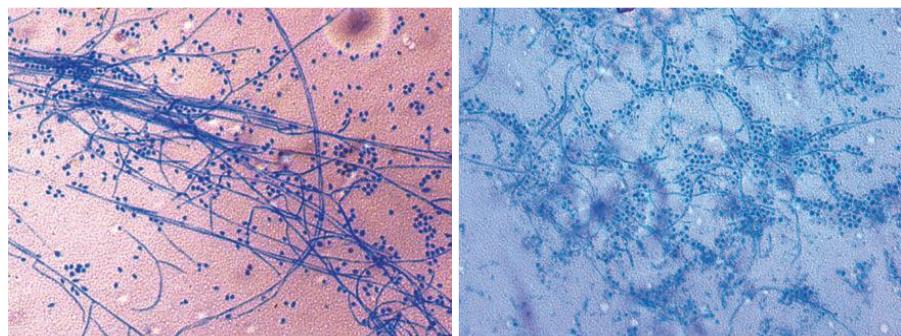


Gambar 5. Koloni *Sporothrix schenckii* pada media SDA.
(A) Koloni berwarna krem saat awal, dan (B) Koloni matur berubah menjadi coklat hitam.
(Dikutip dari kepustakaan no.11)

Jamur *S. schenckii* memperlihatkan dimorfisme suhu, dimana jamur ini tumbuh dalam bentuk miselial pada tanah dan suhu kamar (26°C) dan dalam bentuk ragi di jaringan inang yang terinfeksi atau kultur (37°C). Dimorfisme ini membantu untuk mengkonfirmasi *S. schenckii*.¹¹

Gambaran pada pewarnaan *lacto phenol cotton blue* (LPCB) menunjukkan adanya hifa bercabang halus dengan cabang yang ramping, pendek, konidiofor

dan dikelilingi konidia piriformis disekitarnya. Hasil ini menunjukkan gambaran seperti bunga (Gambar 6.A). Jamur berdinding tebal, konidia berwarna coklat gelap dapat dilihat menempel langsung ke hifa dalam pola seperti *dense sleeve-like pattern* (Gambar 6.B).¹¹



Gambar 6. Gambaran mikroskopis *Sporothrix schenckii* pada pengecatan LPCB.
(A) Gambaran rangkaian bunga, (B) Gambaran *dense sleeve-like pattern*. (Dikutip dari
kepustakaan no.11)

c. Tes Intradermal

Tes ini dilakukan dengan menggunakan *sporotrichin* atau antigen *peptiderhamnomannan* (PRM) untuk mendeteksi adanya hipersensitivitas yang tertunda (*delayed hypersensitivity*). Nilai diagnostiknya untuk tes intradermal sampai sekarang masih diperdebatkan, dimana sering muncul hasil positif pada orang sehat di daerah endemis dan mungkin memberikan hasil yang negatif pada sporotrikosis diseminata.⁵

d. Serodiagnosis/ Diagnosis Molekuler

Analisis respons antibodi dimungkinkan dengan *imunoblotting*, *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), aglutinasi dan uji fiksasi komplemen, imunohistokimia, imunofluoresensi, imunodifusi dan imunelektroforesis. Serodiagnosis terbatas nilai diagnostik dan tidak tersedia untuk penggunaan secara rutin. Deteksi dari *S. schenckii* dengan *polymerase chain reaction* (PCR) berguna dalam mendiagnosa sporotrikosis jenis ekstrakutan dan diseminata.⁵

2.1.1.4. Diagnosis Banding

Sporotrikosis perlu dibedakan dengan penyakit infeksi limfangitik lainnya, yakni infeksi mikobakterium, leishmaniasis, maupun nokardiosis yang mana penyakit tersebut memberikan gambaran penyebaran limfangitis. Diagnosa banding

dengan TBC kutis maupun penyakit mikobakterium lainnya dibedakan dari pemeriksaan histopatologi dengan adanya gambaran granuloma disertai nekrosis perkejuan. Diagnosis banding pada misetoma dibedakan dengan adanya gambaran khas berupa fistula dan eksudat berupa granul, sedangkan pada kromoblastomikosis pada pemeriksaan sediaan basah tampak adanya *sclerotic bodies*.⁵

2.1.1.5. Tatalaksana

Beberapa kasus sporotrikosis dilaporkan dapat mengalami resolusi secara spontan, namun pada kebanyakan pasien tetap membutuhkan pengobatan. Hampir seluruh kasus sporotrikosis tidak mengancam nyawa, namun terapi diperlukan untuk mengurangi morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup.⁷ *Saturated solution of potassium iodide* (SSKI) digunakan sebagai terapi standard sejak awal 1990-an, namun memberikan ketidaknyamanan saat dikonsumsi karena rasa metaliknya, dan umum ditemukan kemerahan dan pembesaran kelenjar air liur. Terapi SSKI ini secara luas diberikan secara kombinasi dengan terapi itrakonazol.⁷

Pemberian itrakonazol efektif dan dapat ditoleransi dengan baik. Meskipun biayanya yang tinggi, saat ini obat tersebut menjadi pilihan utama dengan tingkat keberhasilan 90-100%. Dosis yang dianjurkan adalah 100-200 mg/hari selama 3-6 bulan. Obat ini memiliki aktivitas *in vitro* yang baik terhadap *S. brasiliensis*, dimana konsentrasi hambat minimumnya lebih tinggi dibandingkan spesies lain.^{7,16} Flukonazol merupakan lini kedua dari terapi sporotrikosis. Flukonazol memiliki efektivitas kurang dibandingkan itrakonazol, dan diberikan pada dosis 400 mg/hari hanya jika pasien tidak dapat mentoleransi itrakonazol.⁷ Terbinafin 500-1.000 mg/hari, tunggal atau dalam kombinasi, telah digunakan secara efektif untuk rentang waktu 4–37 minggu. Meskipun kurang efektif dibandingkan itrakonazol pemberian tunggal atau dalam kombinasi, terbinafin adalah pilihan terapi lainnya pada pasien yang tidak toleran terhadap itrakonazol.¹⁷ Amfoterisin B (dosis 0,5-1,0 mg/kg/hari) hanya dicadangkan sebagai obat pilihan pada kasus diseminata, paru-paru atau sporotrikosis terkait HIV karena sifat toksisitasnya. Amfoterisin B aman digunakan selama kehamilan, namun karena tidak ada risiko penyebaran sporotrikosis pada janin, pengobatan paling baik ditunda pada pasien yang hamil.¹⁷

Secara umum, pedoman terapi sporotrikosis tercantum pada Tabel 1 berikut:

Tabel 1. Pedoman terapi dari berbagai bentuk sporotrikosis. (Dikutip dari kepustakaan no. 7 dengan penyesuaian)

Tipe Sporotrikosis	Terapi
Sporotrikosis limfokutan dan <i>fixed cutaneous sporotrichosis</i>	Itrakonasol (100-200 mg/hari) selama 2-6 bulan <u>Terapi alternatif</u> Flukonazol (400 mg/hari) selama 3-6 bulan SSKI (meningkat dari 5 tetes hingga 30-40 tetes 3x sehari selama 3-6 bulan) Terbinafin (5—mg/hari) selama 3-6 bulan Hipertermia lokal selama 2-3 bulan
Sporotrikosis diseminata	Amfoterisin B (0.5-1 mg/kg/hari)
Sporotrikosis pada pasien dengan AIDS	Amfoterisin B (0.5-1mg/kg/hari), kemudian Itrakonazol (400mg/hari) seumur hidup Terapi alternatif Itrakonazol (400mg/hari) jika Amfoterisin B tidak dapat ditoleransi
<u>Kondisi khusus</u>	
Ibu hamil	Hipertermia lokal
Anak-anak	Itrakonazol (5 mg/kg/hari) atau SSKI (1 hingga 3 tetes sehari, dinaikkan hingga 10 tetes 3x sehari) selama 2-3 bulan

Prognosis pada kasus sporotrikosis dengan pengobatan yang adekuat pada umumnya baik, kecuali pada sporotrikosis meningitis dan diseminata pada pasien AIDS.^{7,17}

Sedangkan rekomendasi terapi pada infeksi Sporotrikosis menurut Kelompok Studi Dermatomikosis Indonesia adalah sebagai berikut:¹⁸

Tabel 2. Rekomendasi terapi pada infeksi sporotrikosis.

(Dikutip dari kepustakaan no.18 dengan penyesuaian)

Obat yang digunakan	Dosis
Itrakonazol	200 mg, 2 kali sehari, selama 3-6 bulan
Terbinafin	500 mg, 2 kali sehari, selama 2-4 minggu
Larutan kalium iodida tersaturasi (<i>Saturated Solution of Potassium Iodide/ SSKI</i>)	5-40 tetes, 3 kali sehari, dengan dosis meningkat, selama 2-4 minggu
Flukonazol	400-800 mg per hari, selama 2-4 minggu

2.1.2. Kromoblastomikosis

2.1.2.1. Etiologi dan Patogenesis

Kromoblastomikosis adalah infeksi jamur profunda pada kulit dan jaringan subkutan yang disebabkan oleh jamur berpigmen atau jamur *dematriceous*, yang memproduksi pigmen gelap. Bentuk parasitik dari jamur ini dinamakan *fumagoid* atau sel muriform (*sclerotic bodies*).¹⁹ Jamur penyebab kromoblastomikosis terdapat dimana-mana sebagai saprofit, terutama ditemukan pada tumbuhan, kayu busuk dan tanah kemudian mengimplantasi ke dalam dermis.²⁰ Jenis jamur yang

spesifik dari kelompok jamur berpigmen penyebab kromoblastomikosis ini adalah *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa*, *Cladophialophora carriionii*, *Rhinocladiella aquaspersa*, *Exophiala dermatitidis*, juga dapat disebabkan oleh spesies jamur *Cladophialophora sp* dan *Fonsecaea sp* lainnya. Namun diantara keseluruhan, yang penyebab kromoblastomikosis paling sering adalah *Fonsecaea pedrosoi* and *Cladophialophora carriionii*.^{6,7,20,21}

Infeksi ini ditemukan pada negara-negara tropis dan subtropis yang memiliki iklim hangat dan lembab. Secara sporadik, sebagian besar kasus infeksi kromoblastomikosis dilaporkan pada daerah dengan iklim tropis dan subtropis yang hangat dan lembab di negara Amerika Selatan, Amerika Tengah, Asia dan Afrika. Tingkat prevalensi tertinggi di Asia sering dijumpai di Sri Lanka dan India.^{21,22}

Infeksi kromoblastomikosis sering terjadi terutama pada pekerja laki-laki dengan rentang usia antara 30-50 tahun, yang mana bekerja di area pertanian (terdapat sekitar kurang lebih 70% dari kasus yang ditemukan) serta di daerah pedesaan, terutama pada penderita yang bekerja tanpa menggunakan alas kaki. Hal ini terjadi karena terdapat risiko peningkatan cedera yang merupakan faktor risiko penyebab terjadinya infeksi kromoblastomikosis ini.²²

Patogenesis pada penyakit ini yaitu penularannya terjadi karena kontak secara langsung melalui trauma. Perjalanan penyakit ini berlangsung kronis dengan progresifitas lambat, dapat terjadi berbulan-bulan bahkan hingga tahunan dengan diawali masuknya jamur melalui abrasi kulit. Saat terjadinya inflamasi, jamur-jamur ini membentuk dinding sel tunggal yang tebal dan berklaster (badan sklerotik atau sel muriform), yang seringkali diikuti oleh eliminasi transepidermal dari organisme.²⁰

2.2.1.2. Gambaran Klinis

Jamur menembus kulit melalui luka kulit, biasanya predileksi terletak pada tungkai bawah, kemudian sekitar 1 atau 2 bulan secara lambat pada area yang terinfeksi akan berubah menjadi lesi berupa papul dan berkembang menjadi nodul (Gambar 7). Infeksi ini pada umumnya terbatas pada jaringan subkutan dan tidak menyebar ke otot atau tulang, kecuali pada pasien imunokompromais. Lesi selanjutnya berkembang menebal dengan permukaan menjadi seperti kembang kol.

Infeksi sekunder karena bakteri merupakan hal yang umum terjadi. Limfedema sekunder yang kemudian berkembang menjadi elefantiasis dapat terjadi. Demikian pula dengan perubahan menjadi keganasan berupa karsinoma sel skuamosa juga dapat terjadi.¹⁹



Gambar 7. Gambaran klinis pada kromoblastomikosis.
(Dikutip dari kepustakaan no.23)

Berdasarkan bentuk lesinya, kromoblastomikosis diklasifikasikan menjadi 5 tipe oleh Carrion sejak 1950 dan masih berlaku hingga saat ini, yakni lesi nodular, tumoral, verukosa, plakat dan sikatrikal/ atrofi.²⁴

a. Lesi Nodular

Jenis nodular merupakan lesi paling awal dari gambaran klinis penyakit ini. Tipe ini bernodul lunak, merah muda pucat atau ungu. Permukaan bisa halus, papiler atau bersisik. Lesi nodul akan bertambah banyak secara bertahap dan berubah menjadi lesi tumoral yang lebih besar (Gambar 8A).

b. Lesi Verukosa

Tipe verukosa ditandai dengan gambaran hiperkeratosis yaitu tampilan lesi dengan permukaan verukosa dan menyerupai veruka vulgaris (Gambar 8B).

c. Lesi Plakat

Tipe ini merupakan bentuk paling sering pada kromoblastomikosis. Mencakup lesi dari berbagai bentuk dan ukuran, berwarna kemerahan sampai keunguan dan bersisik pada permukaannya (Gambar 8C).

d. Lesi Tumoral

Jenis tumoral digambarkan jauh lebih besar dan lebih menonjol, papilomatosa, kadang berlobus-lobus seperti massa tumor, sebagian atau seluruhnya ditutupi sisa epidermal kotor abu-abu, krusta dan keratosis. Pada jenis ini paling sering mengenai kaki dan tibia dan memiliki tampilan seperti kembang kol (Gambar 8D).

e. Lesi Sikartikal

Jenis sikatrikal adalah lesi pada tingkat kulit yang terbentuk oleh pertumbuhan perifer dengan atropik jaringan parut, sementara di pusat lesi terjadi proses penyembuhan. Biasanya bentuk lesi anular dan melengkung dalam lesi (Gambar 8E).



Gambar 8. Bentuk klinis kromoblastomikosis. (A) Lesi berbentuk nodular, (B) verukosa, (C) plakat, (D) tumor, (E) sikatrikal. (Dikutip dari kepustakaan no.24)

Lesi pada kromoblastomikosis dapat diklasifikasikan menurut tingkat keparahannya (Gambar 9), yaitu; 1) Bentuk ringan, yaitu nodul dengan diameter < 5 cm; 2) Bentuk sedang, yaitu jenis satu atau beberapa lesi tumoral, verukosa atau

jenis plakat terisolasi atau bergabung yang saling berdekatan dengan diameter < 15 cm; dan 3) Bentuk berat, yaitu jenis satu atau beberapa lesi yang meliputi luas daerah kulit, saling berdekatan dan jauh. Lesi berat cenderung memberikan hasil buruk dalam pengobatan atau menjadi resisten.^{22,24,25}



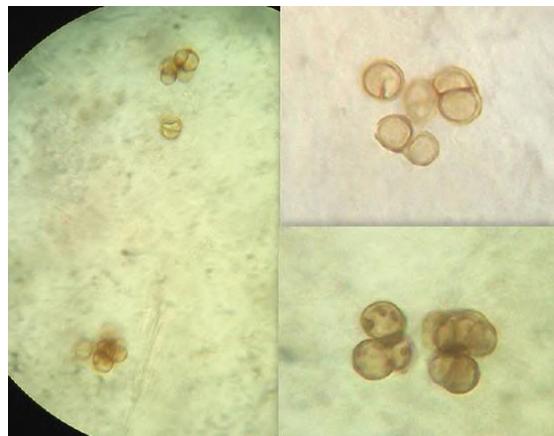
Gambar 9. Lesi kromoblastomikosis berdasar derajat keparahan.
(A) *mild* (ringan), (B) *moderate* (sedang), (C) *severe* (berat).
(Dikutip dari kepustakaan no.25)

2.1.2.3. Pemeriksaan Diagnostik

Secara teknis, diagnosis kromoblastomikosis tidak sulit. Namun rata-rata waktu antara terjadinya penyakit hingga penetapan diagnosis dapat mencapai 14 tahun.²² Diagnosis standar didasarkan pada adanya temuan badan sklerotik yang diperoleh dari hasil pemeriksaan kerokan kulit atau histopatologi.^{25,26}

1. Pemeriksaan Langsung

Spesimen diperoleh dari kerokan kulit dari lesi dan diamati pada spesimen dengan KOH 10%. Pemeriksaan ini merupakan prosedur diagnostik sederhana yang mudah dilakukan, yang mana dapat ditemukan beberapa sel jamur berbadan bulat dan berdinding tebal berwarna kecoklatan menyerupai koin tembaga (*copper pennies*) atau juga dikenal sebagai badan sklerotik/ badan Medlar/ sel muriform (Gambar 10).²⁷



Gambar 10. Badan sklerotik kromoblastomikosis pada pemeriksaan KOH.
(Dikutip dari kepustakaan no.27)

2. Teknik Kultur

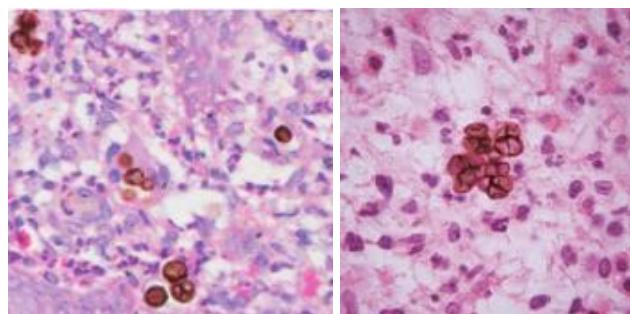
Kultur mikrobiologi sangat penting untuk menentukan agen etiologi. Kultur menggunakan media *Sabourroud's Dextrose Agar* (SDA) yang dilengkapi dengan kloramfenikol dengan atau tanpa *cycloheximide* 0,25% pada suhu 26°C atau 37°C. Jamur merupakan agen etiologi dari kromoblastomikosis yang tumbuh perlahan pada media standar dan membentuk koloni hitam. Dasar koloni berwarna coklat tua dan hitam, bagian tengah berwarna abu-abu dan halus, dan permukaan halus berkerut dan tersebar secara radial (Gambar 11.A). Pembentukan spora tipe kladosporium diamati setelah pengecatan (Gambar 11.B).²⁸



Gambar 11. Gambaran hasil kultur dan pemeriksaan mikroskopis kromoblastomikosis. **(A)** Hasil kultur berupa koloni berwarna hitam, permukaan berambut halus dengan peninggian pada bagian sentral. **(B)** Gambaran konidia dan hifa *F. pedrosoi* dari hasil kultur. (Dikutip dari kepustakaan no.28)

3. Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi pada kasus kromoblastomikosis dapat ditemukan sel sklerotik yang menyerupai gambaran *copper-pennies* (Gambar 12). Pewarnaan khusus tidak diperlukan untuk mengamati lesi dengan pewarnaan HE (*haematoxylin-eosin*).²¹



Gambar 12. Gambaran histopatologi kromoblastomikosis. Tampak adanya sel jamur dalam bentuk khas berupa sel sklerotik yang tersusun seperti gambaran koin tembaga (*copper pennies*). (Dikutip dari kepustakaan no.21,25)

2.1.2.4. Diagnosis Banding

Polimorfisme lesi kromoblastomikosis membuat penyakit ini dapat didiagnosis banding secara berbeda-beda, baik berdasar etiologi maupun patogenitasnya. Diagnosis banding dari kromoblastomikosis diantaranya: faehifomikosis, parakoksidioidomikosis, sporotrikosis, lobomikosis, koksidioidomikosis, blastomikosis, tuberkulosis kutis, leismaniasis, misetoma, infeksi mikobakterium non-TB (Gambar 13). Selain itu dapat pula didiagnosis banding dengan karsinoma sel skuamosa, keratoakantoma, serta sarkoma.²⁴



Gambar 13. Diagnosa banding kromoblastomikosis. (A) nokardiosis, (B) parakoksidioidomikosis verukosa, (C) lupus vulgaris, (D) karsinoma sel skuamosa, (E) leismaniasis verukosa, (F) sporotrikosis verukosa, (G) penyakit Jorge Lobo. (Dikutip dari kepustakaan no.24)

2.1.2.5. Tatalaksana

Tatalaskana kromoblastomikosis termasuk sulit untuk ditangani, karena terkait dengan angka kesembuhan rendah dan angka kekambuhan yang tinggi, terutama pada kasus kronis dan ekstensif. Pilihan terapi dan hasil pengobatan tergantung pada agen etiologi, ukuran dan luasnya lesi, topografi, serta ada tidaknya komplikasi. Kesembuhan mikologi dibuktikan dengan tidak adanya jamur pada pemeriksaan mikologi langsung dan hasil kultur negatif. Perawatan terdiri dari obat antijamur jangka panjang, seringkali dikombinasikan dengan pembedahan, krioterapi, dan termoterapi. Studi melaporkan angka kesembuhan klinis dan mikologi yang sangat bervariasi, mulai dari 15% sampai 80%.²⁴ Kromoblastomikosis masih dikenal sebagai mikosis subkutan yang seringkali resisten terhadap pengobatan sehingga penanganan penyakit ini melelahkan.⁷

Bedah eksisi merupakan pilihan terapi dari kromoblastomikosis dengan lesi yang kecil. Apabila lesi kromoblastomikosis sudah berlangsung kronik dan meluas, pembedahan yang dikombinasi dengan itrakonazol 400mg/hari merupakan pilihan terapi dan menunjukkan hasil yang menjanjikan.⁷

Pembedahan dilakukan pada lesi yang kecil dan terlokalisasi menggunakan margin yang lebar. Penggunaan antijamur diberikan sebelum operasi dengan tujuan memperkecil ukuran lesi dan menghindari risiko kekambuhan. Elektrodiseksi dan kuretase tidak dianjurkan, karena dapat melibatkan jalur limfatis. Krioterapi menunjukkan risiko minimal dari efek samping prosedur bedah, dan pilihan pengobatan ini relatif murah, meskipun lebih sesuai untuk lesi tunggal dan terbatas. Teknik termoterapi dilakukan dengan pengaplikasian rasa panas langsung pada lesi selama beberapa jam setiap hari selama 2-6 bulan. Laser CO₂ dapat menjadi alternatif pilihan terapi untuk pengobatan lesi kromoblastomikosis yang berbatas tegas dan terlokalisasi.²⁴

Antijamur yang memberikan efek paling baik adalah itrakonazol (200-400 mg/hari) dan terbinafin (500-1000 mg/hari) selama paling sedikit 6-12 bulan, dibolehkan pemberian dosis yang lebih tinggi jika dapat ditoleransi oleh pasien. Kedua obat tersebut menunjukkan aktivitas *in vitro* yang tinggi terhadap agen jamur penyebab kromoblastomikosis Dilaporkan bahwa penggunaan itrakonazol terapi

denyut (400mg/hari selama 7 hari/bulan) terbukti lebih ekonomis serta efektif, berkaitan dengan kepatuhan pengobatan yang lebih baik. Kombinasi golongan azol (itrakonazol) dan alilamin (terbinafin) memiliki target yang berbeda dan efek sinergistik. Golongan triazol generasi kedua (vorikonazol, ravukonazol, posakonazole, dan isavokunazole) merupakan obat yang menjanjikan untuk pengobatan dermatomikosis profunda, tetapi masih memiliki keterbatasan pengalaman disebabkan oleh biaya yang sangat tinggi.²⁴

Pada pasien kromoblastomikosis yang resisten terhadap terapi antijamur konvensional dengan pemberian posakonazol 800mg/hari menunjukkan keberhasilan klinis. Sedangkan hasil pengujian vorikonazol oral pada kasus kromoblastomikosis yang resisten menunjukkan hasil yang baik, meskipun dilaporkan adanya efek samping seperti gangguan penglihatan dan reaksi kulit yang fotosensitif. Di antara antijamur lainnya, ketokonazol tidak direkomendasikan untuk pengobatan jangka panjang, karena dosis tinggi dikaitkan dengan adanya toksisitas. Flukonazol juga dikontraindikasikan, karena penelitian *in vitro* menunjukkan aktivitasnya yang terbatas terhadap golongan jamur berpigmen. Pemberian fluorositosin (yang diubah menjadi 5-fluorourasilin pada sel jamur) menunjukkan efikasi yang baik, namun terkait dengan risiko resistensi yang tinggi, selain memiliki efek samping hepatotoksik dan mielotoksik. Amfoterisin B tidak efektif sebagai monoterapi, dan bahkan dalam kombinasi dengan antijamur lain hasilnya umumnya buruk, tetapi dalam studi *in vivo* studi tentang kombinasi amfoterisin B and fluorositosin memberikan efek baik, yang mana menunjukkan aktivitas sinergistik di antara dua obat tersebut.²⁴

Rekomendasi terapi pada infeksi kromoblastomikosis menurut Kelompok Studi Dermatomikosis Indonesia adalah sebagai berikut:¹⁸

Tabel 3. Rekomendasi terapi pada infeksi kromoblastomikosis.
(Dikutip dari kepustakaan no.18)

Obat yang digunakan	Dosis
Itrakonazol	200-400 mg per hari, selama 6-12 minggu, atau terapi <i>pulse</i> 400 mg per hari selama 1 minggu per bulan
Terbinafin	500-1000 mg per hari, selama 6-12 minggu
Posokonazol	800 mg per hari
Amfoterisin B	Hingga 1 mg/kg per hari

2.1.3. Faeohifomikosis

2.1.3.1. Etiologi dan Patogenesis

Faeohifomikosis subkutan merupakan infeksi pada kulit dan jaringan subkutan yang disebabkan oleh jamur yang menghasilkan pigmen (*dematiaceous*) dan penyakit ini cukup jarang terjadi. Terkadang faehifomikosis sulit dibedakan dengan kromoblastomikosis yang umum di negara tropis. Faeohifomikosis biasanya terjadi pada penderita dengan imunitas yang kurang.²⁹

Berbagai spesies yang termasuk dalam genera *Alternaria*, *Cladosporium*, *Phialophora*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Fonsecaea*, *Wangiella* dan *Cladophialophora* merupakan patogen utama. Genus *Cladosporium* (*C. elatum*, *C. herbarum*, *C. sphaerospermum* dan *C. cladosporioides*) adalah aeroalergen yang paling sering ditemui. *Exophiala jeanselmei* merupakan patogen yang sering teridentifikasi. Sedangkan spesies alternaria sekarang dikenal sebagai penyebab, baik pada penderita normal maupun penderita dengan gangguan sistem imun.^{11,30}

Jamur jenis ini pada umumnya tersebar di seluruh dunia dan biasanya dapat ditemukan pada lingkungan yang lembab seperti tanah, kayu-kayu dan juga tumpukan sampah. Terdapat beberapa kasus dimana individu yang terkena pecahan kayu kemudian menderita penyakit ini, hal ini dapat terjadi karena infeksi jamur tersebut masuk melalui lesi pada kulit yang tergores oleh pecahan kayu. Bagian tubuh yang biasanya terkena adalah kulit di bagian ekstremitas inferior.^{6,31}

2.1.3.2. Gambaran Klinis

Lesi yang paling khas berupa abses dan kista yang terbungkus dalam jaringan ikat fibrosa dan tidak memiliki kecenderungan pecah. Gambaran klinis terkait menyerupai kromoblastomikosis seperti lesi papulonodular, plakat verukosa atau plakat ulserasi, ukus atau sinus yang tidak dapat disembuhkan, atau lesi hiperkeratotik bersisik. Lesi awal berupa nodul subkutan tanpa gejala atau nyeri ringan di tempat inokulasi. Reaksi granulomatosa dengan peningkatan ukuran yang lambat membentuk abses kistik tanpa disertai rasa sakit (Gambar 14A) yang dapat berkembang menjadi plak verukosa. Infeksi oleh *C. trichoides*, *C. carionii*, *Fonsecaea pedrosoi* dan *Exophiala dermatitidis* pada penderita imunokompromais

dapat menyebar (Gambar 14B), bahkan melibatkan sistem saraf pusat (faeohifomikosis serebral).¹¹



Gambar 14. Gambaran klinis faeohifomikosis.
(A) Abses kistik tanpa rasa sakit yang mengandung bahan purulen (anak panah) pada pergelangan kaki, (B) Pada kasus pasien dengan imunokompromais dapat terjadi perluasan lesi eritematosa.
(Dikutip dari kepustakaan no.11)

Pasien dengan paeohifomikosis memiliki defisiensi imun yang mendasari. Hal ini berbeda dengan pasien krromoblastomikosis yang umumnya dalam keadaan sehat. Keluhan yang dialami individual pada kasus faeohifomikosis berupa benjolan kronis yang tidak nyeri dan sering ditemukan pada jari tangan, lengan, lutut, tungkai, jari kaki, dan juga. Gejala klinis terbanyak yaitu kista mikotik (*mycotic cyst*). Kista mikotik ini seringkali ditemukan pada pasien imunokompromais seperti pasien dengan tumor, pasien yang menjalankan terapi kortikosteroid jangka panjang dan pada pasien post transplantasi organ. Lesi ini pada awalnya berupa papul kecil yang semakin lama makin membesar dengan ukuran bervariasi (rata-rata berukuran 2,5cm) (Gambar 15). Pada beberapa kasus lainnya bisa berubah menjadi bentuk plak verukosa.^{30,32}

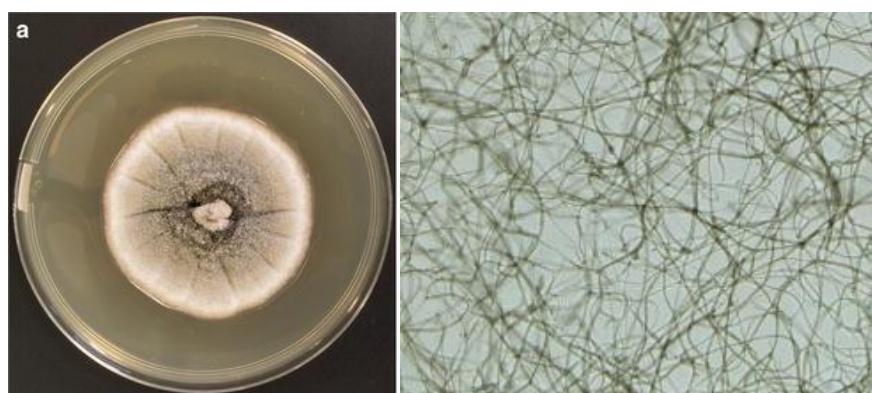


Gambar 15. Kista mikotik pada faeohifomikosis. (Dikutip dari kepustakaan no.30)

2.1.3.3 Pemeriksaan Diagnostik

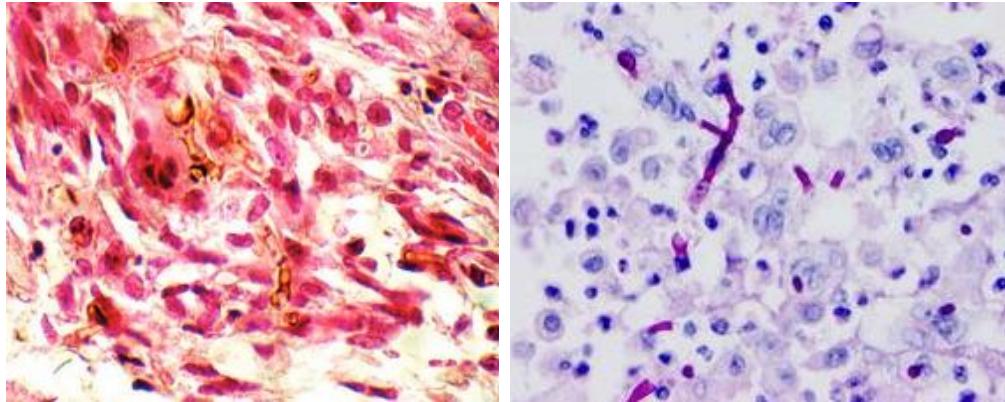
Pemeriksaan dilakukan menggunakan larutan KOH 10-20% pada sampel kerokan lesi. Tampak spora bentuk soliter maupun berantai dari hasil mikroskopik yang disebut sebagai pseudohifa.

Kultur menggunakan media *Sabouraud's Dextrose Agar* (SDA) atau *Potato Dextrose Agar* (PDA) dengan spesimen berupa kerokan ataupun aspirasi pada lesi yang fluktuatif. Koloni jamur akan tumbuh pada waktu 2 minggu dan hasil kultur dinyatakan negatif apabila setelah 4 minggu dilakukan kultur tidak terdapat pertumbuhan koloni jamur. Koloni jamur yang tampak biasanya memberikan warna hijau zaitun sampai cokelat (Gambar 16A). Gambaran yang didapatkan dari hasil kultur berupa hifa kecoklatan soliter atau berada pada kelompok-kelompok kecil, dapat pula ditemukan spora yang menghasilkan satu tonjolan dalam rantai yang akan terlihat sebagai pseudohifa (Gambar 16B).³²



Gambar 16. Koloni *Medicopsis romero* pada faehifomikosis.
(A) Koloni berwarna abu-abu dan kekuningan pada media SDA. **B)** Pemeriksaan mikroskopik dari hasil kultur ditemukan hifa lebar dan bercabang, bersepta, berwarna coklat tua serta tidak ditemukan konidia. (Dikutip dari kepustakaan no.32)

Pada pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan HE akan memberikan warna coklat pada hifa (Gambar 17A). Tampak gambaran abses neutrofilik dari peradangan granulomatosa dengan histiosit, limfosit, dan sel Datia raksasa berinti banyak (Gambar 17B). Area inflamasi akan dikelilingi kapsul fibroma yang disebut *phaeohyphomycotic cyst*, dapat ditemukan spora, pseudohifa, dan hifa berpigmen tanpa adanya *grain* atau *muriform cell*.³²



Gambar 17. Gambaran histopatologi faehifomikosis.

(A) Tampak adanya hifa jamur yang lebar, bersepta, dan berwarna kecoklatan dengan latar belakang reaksi peradangan granulomatosa pada pengecatan HE.¹¹ (B) Hifa jamur dalam jaringan berisi sel radang, histiosit-makrofag pada pengecatan PAS. (Dikutip dari kepustakaan no.32)

2.1.3.4 Diagnosis Banding

Diagnosis banding dari faehifomikosis subkutan diantaranya adalah lesi kistik dari etiologi yang bervariasi seperti lipoma, kista epidermal, granuloma benda asing. Lesi dini faehifomikosis menyerupai leishmaniasis kutis, lobomikosis dan sporotrikosis.³³ Selain itu juga dapat didiagnosa banding sebagai kromoblastomikosis, tuberkulosis kutan, dan abses.^{11,33} Persamaannya pada gejala klinis, yaitu kista atau lesi yang polimorf, sedangkan perbedaannya pada hasil pemeriksaan penunjang yang telah disampaikan sebelumnya.³³

2.1.3.5 Tatalaksana

Terapi pilihan lini pertama dari faehifomikosis adalah bedah eksisi dengan atau tanpa *skin grafting*.^{6,33,34} Penyakit ini sering kambuh, sehingga untuk mencegah kekambuhan dapat diberikan terapi pre-operasi maupun pasca-operasi dengan kombinasi terbinafin 500-750 mg/hari dan itrakonazol 400 mg/hari selama 6-12 minggu sebelum operasi untuk membuat jamur menjadi *nonviable*, sehingga tidak kambuh dan menyebar. Kombinasi ini diberikan juga setelah operasi selama 6-9 bulan untuk menjaga kekambuhan.^{6,33,35}

Tidak didapatkan adanya standar terapi antifungi serta lama terapi yang digunakan. Namun beberapa kepustakaan memberikan alternatif terapi sebagai berikut:³³

- a. Terbinafin 250 mg/hari selama 1 bulan. Terapi ini dapat berhasil sebagai pilihan terapi non bedah, karena terbinafin berikatan kuat dengan protein serum, kulit, dan jaringan subkutan. Terapi ini dapat digunakan sebagai alternatif terapi bedah, untuk pasien imunokompeten.^{33,34,36}
- b. Terapi kombinasi, bermanfaat pada kasus refrakter yang sulit sembuh dengan kombinasi aksi mekanisme dari beberapa obat sehingga terjadi sinergi yang mengarah ke dosis lebih rendah pada setiap jenis obat, meningkatkan efek antijamur, dan mengurangi toksisitasnya. Kombinasi ini meliputi terbinafin 500-750 mg/hari dengan itrakonazol 400 mg/hari.³³⁻³⁵
Lesi kulit yang luas/ diseminata tidak memungkinkan untuk dilakukan bedah eksisi,³⁷ maka diberikan isotretionin 20 mg/hari selama seminggu, bebas seminggu (2 minggu sekali) sebagai bedah kimia dan disertai kombinasi dengan obat anti jamur.³⁸
- c. Lainnya sebagai lini kedua, yaitu flusitosin 150 mg/kg/hari, itrakonazol 200 mg/hari, vorikonazol, amfoterisin B intravena atau intralesi. Dapat diberikan kombinasi 2-3 jenis antifungi, namun yang terbaik memberikan respon adalah itrakonazol dan vorikonazol, diikuti amfoterisin B.³⁴ Itrakonazol dapat diberikan dengan dosis 400 mg/hari atau lebih.³⁷
- d. Flukonazol tidak efektif oleh karena sifatnya hidrofilik, sehingga yang terbaik adalah antifungi yang bersifat lipofilik.³⁵

Terapi diberikan 2-4 minggu setelah lesi sembuh, yakni teraba halus tidak ada benjolan, kultur negatif, histopatologi normal, yakni tidak ditemukan gambaran granuloma dan elemen jamur lagi.^{33,35}

Rekomendasi terapi pada infeksi Faeohifomikosis menurut Kelompok Studi Dermatomikosis Indonesia adalah sebagai berikut:¹⁸

Tabel 4. Rekomendasi terapi pada infeksi faeohifomikosis. (Dikutip dari kepustakaan no.18)

Obat yang digunakan	Dosis
Terbinafin	250 mg per hari, selama 1 bulan
Itrakonazol	200 mg per hari
Ketokonazol	200 mg per hari

2.1.4. Entomoftoromikosis (Basidiobolomikosis dan Konidiobolomikosis)

2.1.4.1. Etiologi dan Patogenesis

Entomoftoromikosis merupakan penyakit subkutan kronis yang disebabkan oleh infeksi jamur spesies *Entomophthorales* yang termasuk dalam genus *Basidiobolus* dan family *Basidiobolaceae*. Jamur jenis ini dapat ditemukan pada vegetasi yang membusuk, tanah, serangga, dan saluran cerna hewan pemakan serangga seperti kadal dan katak. Entomoftoromikosis terjadi sebagai akibat dari implantasi jamur melalui suatu trauma ringan maupun gigitan serangga pada pasien yang imunokompeten. Basidiobolomikosis disebabkan oleh jamur *Basidiobolus ranarum* (*Basidiobolus haptosporus*), sedangkan konidiobolomikosis oleh jamur *Conidiobolus coronatus*. Jamur ini dapat ditemukan di seluruh dunia namun penyakitnya hanya ditemukan secara endemis pada daerah tertentu.⁶

Entomoftoromikosis ditemukan terbatas pada wilayah tropis, terutama di kawasan Afrika Barat, Asia Timur dan Tenggara (termasuk Indonesia), India, serta Amerika Selatan.³⁹ Penelitian retrospektif mikosis subkutan yang diperoleh jumlah kasus basidiobolomikosis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dari data tahun 2000-2009 (periode 10 tahun) sebanyak 10 kasus⁴⁰; sebanyak 1 kasus pada tahun 2010-2014 (periode 5 tahun)²; serta tidak didapatkan kasus basidiobolomikosis pada tahun 2015-2017.³⁹

Basidiobolomikosis lebih banyak ditemukan pada anak-anak dan remaja (80% usia kurang dari 20 tahun), jarang ditemukan pada dewasa, dan paling banyak pada anak laki-laki yang lebih suka bermain-main di tanah yang merupakan habitat dari spesies jamur ini, dengan rasio laki-laki dibanding perempuan adalah 3:1.³⁹ Basidiobolomikosis terjadi terutama pada masa kanak-kanak dan remaja, sedangkan konidiobolomikosis terjadi terutama pada pria di atas usia 15 tahun atau dewasa.⁶ *Basidiobolus ranarum* pertama kali dilaporkan sebagai kasus jamur subkutan yang menginfeksi 2 anak laki-laki berusia 4 dan 8 tahun di Indonesia oleh Lie Kian Joe pada tahun 1956, disusul oleh laporan kasus dari Afrika dan India.^{39,41} Penyakit ini muncul menjadi dua bentuk klinis yang berbeda; basidiobolomycosis (zigomikosis subkutan) dan konidiobolomikosis (zigomikosis rinofasial).^{6,42}

Pada entomoftoromikosis terdapat fenomena Splendore-Hoepli yang merupakan karakteristik gambaran histologis dari lesi subkutan kronis infeksi ini. Infiltrat inflamasi kronis dari entomoftoromikosis subkutan terdiri dari reaksi granulomatosa yang terdiri dari makrofag berformasi dengan sel raksasa epiteloid, sel multinukleus, sel plasma, limfosit dan eosinofil, yang dikelilingi oleh lingkaran eosinofilik dengan pewarnaan PAS positif. Struktur agregat ini secara histologis disebut sebagai 'benda asteroid'. Pewarnaan imunohistokimia mengungkapkan bahan eosinofilik ini mengekspresikan adanya sinyal immunoglobulin yang tinggi.⁴³

2.1.4.2. Gambaran Klinis

Basidiobolomikosis umumnya muncul sebagai massa nodul subkutan tunggal dengan batas tegas yang tidak nyeri, konsistensinya teraba keras seperti kayu, dapat membesar cepat atau lambat. Predileksinya ditemukan pada area ekstremitas bawah, dari paha hingga pantat, juga pada lengan, bahu, pergelangan tangan dan kaki. Presentasi klasik basidiobolomikosis di sekitar bokong dan paha memiliki pola distribusi "pakaian renang".^{39,43} Dimulai sebagai nodul subkutan, lesi dapat berkembang selama beberapa bulan untuk membentuk massa subkutan lobular yang pada akhirnya dapat merusak kulit di atasnya. Massa basidiobolomikosis dapat menyebar di sepanjang jaringan subkutan yang berdekatan, sedangkan penyebaran secara hematogen hampir tidak diketahui. Massa ini melekat pada kulit, namun tidak melekat pada jaringan di bawahnya. Nodul basidiobolomikosis menyebabkan eritema dan perabaan hangat pada kulit di atasnya karena adanya peradangan. Basidiobolomikosis diketahui dapat menyebabkan obstruksi limfatik sehingga menyebabkan limfedema.⁴³

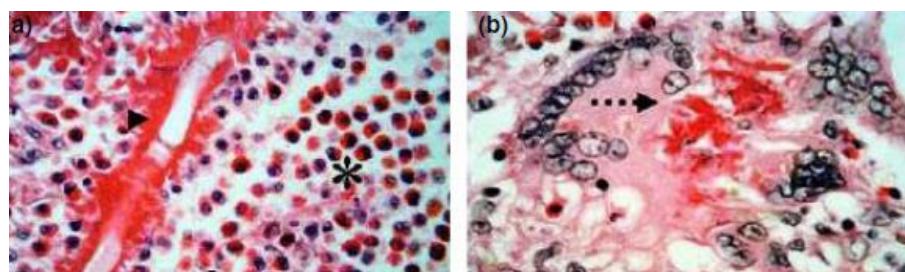
Manifestasi awal infeksi konidiobolomikosis yang paling umum dimulai pada daerah hidung, berupa nodul yang tumbuh perlahan seiring waktu. Awalnya yang terjadi berupa obstruksi hidung, diikuti oleh infiltrasi eritematosa difus dengan penebalan kulit pada hidung yang berakibat peningkatan volume dan deformitas struktur wajah (Gambar 18).⁴⁴ Infeksi perlahan-lahan dapat meluas hingga ke kulit hidung, glabela, pipi, bibir atas, sinus paranasal, dan faring. Epistaksis dan rinore dapat terjadi pada kasus ini.⁴³



Gambar 18. Gambaran klinis konidiobolomikosis. **(A)** Tampak adanya infiltrasi subkutan dilihat dari sisi lateral **(B)** Kasus konidiobolomikosis lanjut pada pasien usia lanjut.
(Dikutip dari kepustakaan no.44)

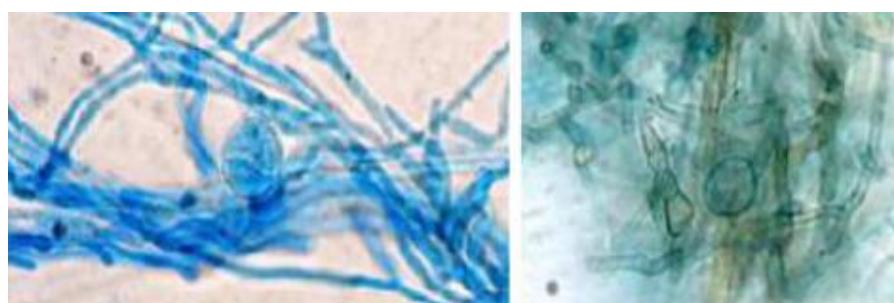
2.1.4.3. Pemeriksaan Diagnostik

Pemeriksaan langsung dengan KOH tidak dapat dilakukan karena elemen jamur tidak tampak.⁶ Cara yang paling tepat untuk menegakkan diagnosis adalah melakukan biopsi pada jaringan subkutan yang terinfeksi. Jamurs hifa pada spesimen biopsi akan tervisualisasi baik dengan menggunakan pengecatan HE oleh karena keberadaan material eosinofilik Splendore-Hoepli. Pengecatan lain seperti menggunakan PAS dan GMS kurang efektif pada kasus infeksi ini.³⁹ Pada pemeriksaan histopatologi, jamur terlihat besar, seperti hifa yang lebar tidak beraturan yang saling melekat tanpa septa dan dikelilingi oleh material eosinofilik refraktile (fenomena Splendore-Hoepli) yang ditunjukkan pada Gambar 19. Didapatkan gambaran lesi akut terdiri dari jaringan granulasi yang kaya akan eosinofil, limfosit dan sel plasma, sedangkan lesi kronis mengandung eosinofil, limfosit dan sejumlah besar sel epiteloid dan sel raksasa.^{42,43}



Gambar 19. Gambaran histopatologi basidiobolomikosis. *Basidiobolus ranarum* tampak hifa lebar dan bersepta, dikelilingi oleh selubung eosinofilik (fenomena Splendore-Hoepli) disertai eosinofil dalam jumlah banyak. (Dikutip dari kepustakaan no.39)

Kultur merupakan metode diagnosis laboratorium yang pasti. Namun, hifa *Conidiobolus* dan *Basidiobolus sp.* dapat mudah rusak selama pemrosesan jaringan.⁴³ Koloni jamur yang tumbuh pada media SDA tampak datar dan beralur, berwarna kuning dan keabu-abuan, pada bagian belakang tampak pucat dengan tekstur bergelombang dan berbau apak. Gambaran mikroskopis dengan pengecatan LPCB didapatkan gundukan jamur tidak bersepta dan terlihat banyak zigospora berdinding halus dengan karakteristik *conjugation beaks*, yaitu penggabungan dua sel hifa yang berdekatan (Gambar 20).³⁹



Gambar 20. Gambaran mikroskopis *Basidiobolus sp.*
(Dikutip dari kepustakaan no.39)

2.1.4.4 Diagnosis Banding

Terdapat beberapa penyakit kulit yang menyerupai gambaran pada kasus entomoftoromikosis. Beberapa diagnosis banding pada kasus ini adalah sporotrikosis, misetoma, filariasis, onkoserkosis, limfoma Burkitt, selulitis bakteri, granulomatosis Wegener, parakoksidiodiomikosis, dan leishmaniasis.¹¹

2.1.4.5 Tatalaksana

Tatalaksana dalam entomoftoromikosis umumnya diberikan berupa tindakan pembedahan disertai terapi antifungal jangka panjang. Pemberian kalium iodide, kotrimoksazol, amfoterisin B, imidazol, oksigen hiperbarik, dan kombinasi dari obat-obatan ini dapat digunakan dan memberikan kesuksesan dalam terapi. Namun demikian, terapi menggunakan kalium iodida dan antifungi golongan azol dengan cincin nitrogen (terutama itrakonazol) dianggap sebagai terapi utama.^{6,11,42} Kalium iodida oral diberikan dalam dosis yang sama dengan yang digunakan pada sporotrikosis, sedangkan ketokonazol dapat diberikan dengan dosis 400 mg setiap hari dan itrakonazol 100 sampai 200 mg setiap hari.^{6,11} Antifungi golongan azol

terbaru seperti poskonazol dalam pengobatan entomoftoromikosis masih belum diketahui. Pembedahan rekonstruksi fasial penting pada konidiobolomikosis, dikarenakan adanya fibrosis luas yang menetap setelah proses eradikasi jamur.⁴² Pada penderita basidiobolomikosis prognosis penyakit termasuk baik, bahkan pada beberapa penderita dapat sembuh secara spontan.^{11,43}

2.1.5. Misetoma (Eumisetoma dan Aktinomisetoma)

2.1.5.1. Etiologi dan Patogenesis

Istilah misetoma berasal dari Bahasa Yunani, yaitu *mykes* (jamur) dan *oma* (tumor).⁴⁵ Misetoma merupakan suatu kumpulan gejala yang diidentikkan dengan tumor dan sinus yang mengeluarkan pus (nanah). Fokus infeksi misetoma terdapat di jaringan subkutan termasuk jaringan lemak dan dapat mengenai fasia, maupun pada tulang. Sinus akan mengeluarkan suatu *granules* atau *grains* seperti butiran pasir yang dapat mengandung jamur ataupun bakteri.^{46,47}

Misetoma disebabkan oleh jamur (eumisetoma) maupun bakteri, yaitu *actinomycetes* (aktinomisetoma) yang umumnya bersifat saprofit pada tanaman dan tanah serta hanya menjadi patogen pada manusia secara insidental.⁴⁸ Eiologi misetoma berdasarkan warna granul dijelaskan pada Tabel 2 berikut.

Tabel 5. Etiologi misetoma. (Dikutip dari kepustakaan no.6)

Eumisettes	Aktinomisettes
Granul gelap	Granul pucat (putih ke kuning)
<i>Madurella mycetomatis</i>	<i>Actinomadura madurae</i>
<i>Madurella fahalii</i>	<i>Nocardia brasiliensis</i>
<i>Madurella sudanensis</i>	Granul kuning ke coklat
<i>Falciformispora senegalensis</i>	<i>Streptomyces somaliensis</i>
<i>Exophiala jeanselmei</i>	Granul merah ke merah muda
<i>Medicopsis romeroi</i>	<i>Actinomadura pelletieri</i>
Granul pucat	
<i>Scedosporium apiospermum</i>	
<i>Neotestudina rosati</i>	
<i>Acremonium spp.</i>	
<i>Fusarium spp.</i>	

Tanda infeksi misetoma adalah mikroorganisme berupa kumpulan hifa yang disebut *granul* kemudian membentuk abses. Abses tersebut membentuk sebuah drainase sehingga cairan yang mengandung granul dapat keluar ke permukaan kulit melalui sinus.⁴⁵ *Grains* adalah pus yang mengandung mikrokoloni agen etiologi

yang didrainase melalui sistem sinus diatas permukaan kulit.⁶ Misetoma merupakan suatu infeksi kronis yang ditemukan pada daerah tropis maupun subtropis, seperti di Brazil, Meksiko, Arab, serta beberapa daerah di India.⁴⁸ Penyakit ini kebanyakan ditemukan di daerah tropis dan subtropis di seluruh dunia, dan paling banyak kasus misetoma dilaporkan dari negara seperti Meksiko, Senegal, Sudan, dan India. Namun demikian prevalensi dan insiden penyakit ini sebenarnya masih belum dilaporkan secara rinci.⁴⁹⁻⁵¹

Infeksi pada umumnya terdapat pada orang yang bermukim di wilayah pedesaan negara sedang berkembang. Aktinomisetoma karena *Nocardia sp* banyak terjadi pada Amerika Tengah dan Meksiko. Pada belahan lain dunia, penyakit ini disebabkan oleh *Madurella mycetomatis*. Sedangkan *Pseudallescheria boydii* merupakan agen penyebab utama pada wilayah yang beriklim sedang, misalnya Amerika Serikat. Penyakit ini umumnya jarang dijumpai bahkan pada daerah endemik.⁵²⁻⁵⁴

Misetoma mempunyai beberapa nama lain, yaitu: *Madura foot*, maduromisetoma dan maduromikosis.^{55,56} Pada tahun 1842, John Gill merupakan tokoh yang pertama kali menggambarkan penyakit ini di daerah Madras – India, dan menyebutkan istilah *Madura foot* atau “kaki Madura” akibat banyak sekali pasien yang menderita penyakit ini di kota tersebut.^{45,57}

Predileksi yang paling umum terjadinya infeksi oleh misetoma adalah ekstremitas bawah, diikuti pada tangan, dada, dan kulit kepala melalui inokulasi langsung organisme penyebab yang berasal dari tanah ke dalam kulit sehingga menyebabkan terjadinya infeksi pada jaringan kulit dan subkutan. Beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan infeksi misetoma yaitu tidak memakai pelindung atau alas kaki, serta luka terbuka dan lecet pada kaki.^{48,55}

Misetoma biasa terjadi pada usia dewasa (20-40 tahun) dengan laki-laki lebih dominan. Misetoma terutama banyak terjadi pada laki-laki dengan rentang usia antara 16 sampai 40 tahun, tetapi pada usia dibawah 15 tahun frekuensi kasus ini sama antara kedua jenis kelamin. Hal ini disebabkan adanya perbedaan area pekerjaan antara laki-laki dan perempuan dimana laki-laki lebih dominan bekerja di lingkungan luar.^{52,54}

2.1.5.2. Gambaran Klinis

Bagian tubuh yang paling umum terkena dampak misetoma adalah kaki bagian bawah, dengan infeksi dorsal kaki depan yang khas. Tangan adalah lokasi berikutnya yang paling umum, namun, lesi misetoma dapat terjadi di manapun pada tubuh. Lesi di dada dan punggung sering disebabkan oleh spesies *Nocardia*, sedangkan lesi di kepala dan leher biasanya disebabkan oleh *Streptomyces somaliensis*.⁵⁸ Organisme masuk melalui trauma lokal (misalnya, luka di tangan dan kaki, trauma lokal terkait dengan tanah yang terkontaminasi). Respon neutrofilik awalnya terjadi oleh reaksi granulomatosa. Penyebaran terjadi melalui kulit wajah dan dapat melibatkan tulang. Penyebaran jarang melalui hematogen atau limfatisik.⁵¹

Perbedaan misetoma yang disebabkan oleh aktinomisetes maupun eumisettes secara umum dijelaskan pada Tabel 3 berikut.

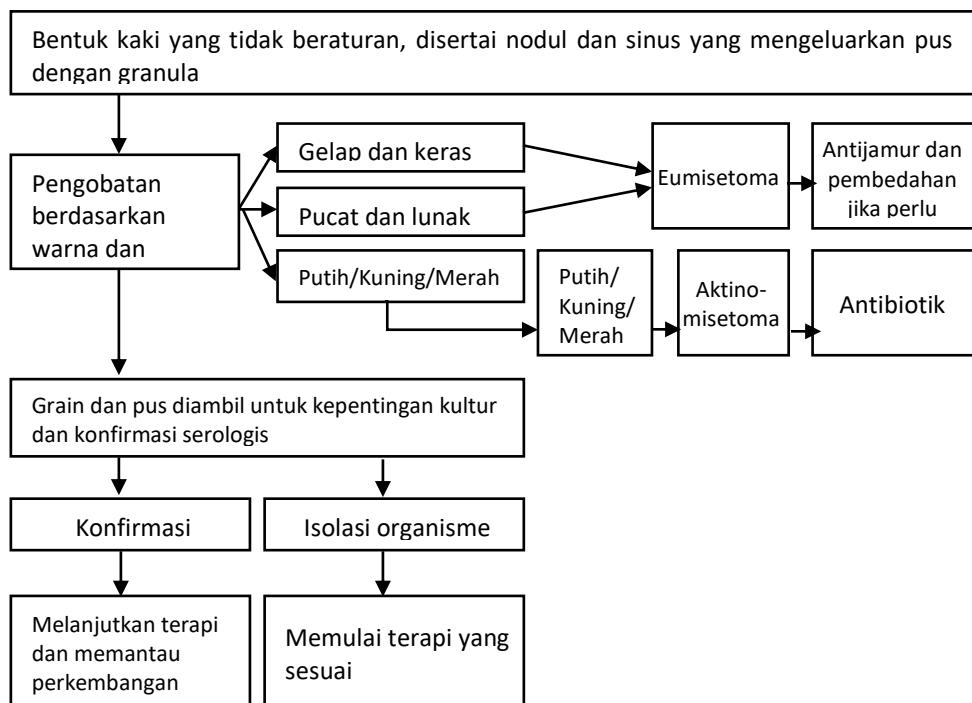
Tabel 6. Perbedaan aktinomisetes dengan eumisettes. (Dikutip dari kepustakaan no.51)

	Aktinomisetes	Eumisettes
Organisme penyebab	Bakteri	Jamur
Lesi klinis	Difus dengan batas tidak jelas	Berkapsul dengan tepi jelas
Sinus	Banyak	Sedikit
Warna grains	Bervariasi, tapi tidak hitam	Bervariasi, tapi kebanyakan putih atau hitam
Gram stain	Gram (-) dengan pusat gram (+)	Gram (-) dengan hifa
Perjalanan penyakit	Peradangan dengan progresif cepat	Progresif lambat
Keterlibatan tulang	Cepat	Setelah waktu yang lama
Kavitas pada radiografi	Banyak, kecil dalam ukuran	Kecil dalam jumlah tapi besar untuk ukuran dengan tepi jelas
Gambaran ultrasound	Bentuk grains kurang jelas bila dibanding eumisettes	Banyak, tajam, terang, <i>grains</i> hitam
Pilihan pengobatan	Pengobatan medis	Medis dan pembedahan
Pilihan jenis obat	Streptomisin (14mg/kg/hari) i.m selama 4 minggu lalu hari-hari berikutnya dapson (1.5mg/kg 2x/hari) Pengobatan lini kedua jika tidak berespon selama beberapa bulan, ganti dapson dengan rifampisin (15-20 mg/kg/hari) atau kotrimoksazol (14 mg/kg 2x/hari)	Ketokonazol (400-800 mg/hari) atau Itrakonazol (400 mg/hari)

Perjalanan penyakit termasuk keluhan utama dan tambahan: jamur masuk ke dalam kulit melalui abrasi atau luka lecet di kaki, selanjutnya berkembang menjadi tumor di bawah kulit, menyebabkan kelainan bentuk (deformitas) pada.

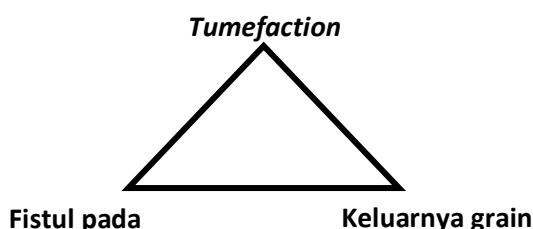
Tumor kemudian mengalami perlunakan, terbentuk fistula atau ulkus yang mengeluarkan sekret yang megandung butir-butir kuning kehijauan disebut dengan granula sulfur. Pederita mengeluh nyeri dan selalu disertai dengan pembengkakan kelenjar limfe regional.⁵¹

Alur diagnosa misetoma berdasarkan gambaran klinis dan tatalaksananya digambarkan pada Gambar 21 di bawah ini.



Gambar 21. Alur diagnosa dan tatalaksana misetoma. (Dikutip dari kepublikan no.59)

Trias diagnosa misetoma digambarkan pada Gambar 22. *Tumefaction* mengacu pada massa yang seperti tumor yang mana tumbuh pada waktu inkubasi yang panjang dan asimptomatis. Penyakit diawali dari nodul subkutan tunggal, berukuran kecil yang tidak nyeri. Nodul ini berkembang secara lambat menjadi massa yang terfiksir pada jaringan yang terkena, dan kemudian berkembang menjadi traktus sinus pada bawah lesi.^{59,60}



Gambar 22. Trias diagnosa misetoma. (Dikutip dari kepublikan no.59)

Traktus ini menembus permukaan dan mengeluarkan material purulen dengan butiran (*grain*). Ukuran *grain* berdiameter beberapa millimeter serta dapat terlihat dengan inspeksi jarak dekat melalui bebatan kassa yang menutupi traktus sinus. Proses untuk drainase traktus sinus dapat beberapa minggu, bulan, bahkan tahun. Pada aktinomisetoma proses ini berlangsung lebih cepat.^{59,60}

Pada tahap awal infeksi merupakan suatu nodul yang tegas, tidak lunak, tidak nyeri, menyebar secara lambat dengan perkembangan papul, pustul membentuk sinus di atas permukaan kulit. Jaringan sekitar membengkak, terdapat abses, fistula, pembentukan sinus kronis (Gambar 23) yang mengandung cairan serous, serosanguinus, atau seropurulen, berisi granula atau butir-butir yang merupakan kumpulan jamur serta bervariasi dalam ukuran hingga hampir berdiameter satu sentimeter dan terakhir melibatkan tulang sehingga dapat mengubah dan merusak lokasi infeksi. Invasi jaringan yang lebih dalam kemudian terjadi dan kadang-kadang terbentuk di dalam rongga tulang yang terkena infeksi. Lesi kulit jarang terasa sakit kecuali pada tahap kronis dan dimana sinus muncul diatas permukaan kulit. Infeksi biasanya terjadi secara unilateral.^{6,58}



Gambar 23. Gambaran klinis misetoma. Tampak nodul disertai sinus.
(Dikutip dari kepustakaan no.59)

Penderita mendapatkan penyakit ini awalnya dari riwayat berjalan dengan kaki telanjang di tanah bersamaan adanya riwayat suatu luka trauma minor yang bisa diakibatkan oleh batu, serpihan, atau duri. Aktinomisetoma sebagai penyebab masuk ke dalam jaringan subkutan melalui trauma dan meluas hingga ke otot, ligamen, bahkan sampai tulang. Proses destruktif ini dapat berjalan dengan cepat atau lambat bahkan selama bertahun-tahun. Namun pada misetoma eumikotik, otot dan tendon secara normal utuh.⁴⁹⁻⁵¹

Predileksi misetoma 64% terdapat pada ekstremitas inferior, dimana kaki merupakan lokasi yang terbanyak. Tungkai bawah, lutut, dan paha, sama halnya dengan tangan, lengan bawah dan lengan atas, muka, leher, dan dinding abdomen juga bisa sebagai tempat predileksi penyakit ini. Tempat predileksi yang jarang adalah pantat, lipat paha, kepala, dan leher. misetoma yang terdapat di dinding dada merupakan ciri dari infeksi Nocardia. Aktinomisetoma yang disebabkan oleh *Nocardia sp* merupakan sebuah proses yang sangat inflamasi dengan adanya pembengkakan, granuloma destruktif, deformitas, dan *discharge sinus* melalui kanal yang berisi pus, bisa disertai adanya ulkus, krusta, dan escar. *A. madurae* lebih sering terjadi pada regio plantar. Granula bisa terlihat dengan mata telanjang, biasanya berwarna putih susu, kecuali yang disebabkan oleh *A. pelletieri*, yang mana granulanya berwarna merah.⁶

Misetoma bersifat kronik dan progresif, yang berpotensial melibatkan tulang, paru dan visera abdomen. Pada kasus yang lanjut dapat menyebabkan kecacatan. Bentuk klinis misetoma atipikal adalah misetoma tanpa sistem sinus (misetoma samar), yang disebut dengan mini-misetoma (berupa lesi soliter atau multipel berukuran kecil, terutama pada anak dan remaja), dan kadang dijumpai lesi "metastasis" di daerah inguinal yang berasal dari primernya pada daerah kaki.⁶⁰

2.1.5.3. Pemeriksaan Diagnostik

Diagosis misetoma membutuhkan riwayat klinis mendetail dan pemeriksaan fisik. Perhatian khusus ditujukan pada durasi penyakit, keberadaan sinus, keluarnya *grain*, warna *grain*, disertai ada atau tidaknya nyeri, serta keterlibatan kelenjar getah bening regional. Pemeriksaan radiologi sinar-X dan tes laboratorium membantu penegakkan diagnosis. Kultur merupakan standar emas diagnosis kasus dan manajemen misetoma. Jarang didapatkan hasil negatif palsu dari kultur. Selain itu aktinomisetoma dapat didiagnosis dari klinis dan pemeriksaan histopatologis. Berikut pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan pada kasus misetoma.⁵⁹

a. Pencitraan ultrasonik

Pada eumisetoma, karakteristik gambaran yang ditemukan berupa butiran dengan *echo* hipereflektif yang terpisah dan dalam jumlah banyak. Sedangkan pada aktinomisetoma, grain tampak lebih kurang jelas, dikarenakan konsistensi

dan ukuran butiran yang lebih kecil. Teknik pemeriksaan pencitraan ultrasonik ini aman, praktis, akurat dan digunakan dalam terapi pembedahan.

b. Aspirasi *fine needle* sitologi

Hasil pemeriksaan sitologi menunjukkan adanya sel radang polimorfik yang terdiri dari campuran neutrofil, limfosit, sel plasma, histosit, makrofag, dan *grain*. Pada bagian tertentu, *grain* dikelilingi oleh jaringan granulasi yang kaya fibroblast dan pembuluh darah, neutrofil dan sel monosit dapat terlihat. Teknik ini mudah, sensitif dan dapat ditoleransi oleh pasien.

c. Mikrobiologi (Kultur)

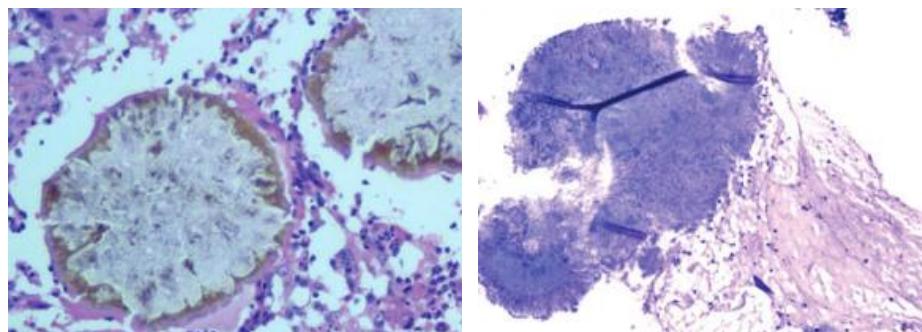
Spesimen dari pemeriksaan kultur adalah *grain*, sehingga sebaiknya *grain* bebas dari kontaminasi. *Grain* didapatkan dari biopsi bedah atau menggunakan usapan lidi kapas steril pada sinus. *Grain* sebaiknya dikirim secepatnya pada wadah yang steril ke laboratorium untuk dilakukan kultur. Media kultur termasuk *Saboroud's dextrose agar*, *blood agar*, *malt extract agar*, *MacConkey agar*, dan *mannitol salt agar plate*. Kultur diinkubasi secara aerob pada suhu 37 °C selama 24 jam. Aktinomises membutuhkan waktu 48 sampai 72 jam untuk tumbuh pada media kultur.

d. Histopatologi

Irisan multipel melalui biopsi mengenai jaringan subkutan dan sebaiknya diambil dari area yang terdapat sekret purulen. Temuan diagnostik bila muncul dari 5 hingga 7 *grain* per kavitas, dinding dari jaringan fibrosa.

Pada sediaan histopatologi eumisetoma (Gambar 24A), irisan dari indurasi kulit menunjukkan jaringan granulasi yang luas yang mengandung abses, yang mengarah ke sinus. Zona neutrofil mengelilingi *grain*, membentuk granuloma. Granuloma ini dikelilingi oleh sebukan sel radang campuran terdiri dari limfosit, sel plasma, eosinophil, makrofag, serta fibroblas dapat terlihat. Sel raksasa berinti banyak sesekali juga terlihat. Sedangkan pada aktinomisetoma (Gambar 24B), abses kronis dengan polimorfik mengelilingi jaringan granulosa dan fibrosis dapat terlihat. Organisme membentuk koloni (*granul* atau *grain*). *Granul* sulfur ini mungkin berdiameter 20µm - 4mm dan gram positif. Reaksi

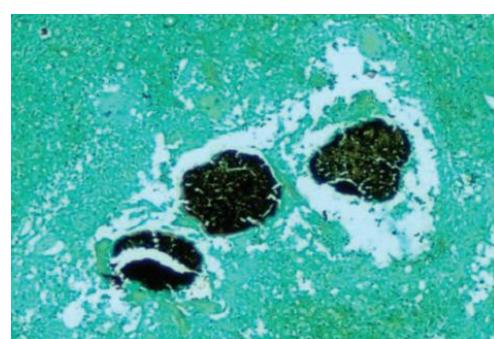
Splendore-Hoepli dapat ditemukan di sekitar grain (homogen, material eosinofili melapisi grain).



Gambar 24. Gambaran histopatologi eumisetoma dan aktinomisetoma.
(A) Eumisetoma, terligat jamur berpigmen dengan reaksi *Splendore-Hoepli*.
(B) Aktinomisetoma, potongan menunjukkan agregasi aktinomiseta berfilamen yang dikelilingi oleh sebuah sel radang. (Dikutip dari kepustakaan no.59)

Splendore pada tahun 1908 dan Hoepli pada tahun 1932 menjelaskan lapisan eosinofilik dari mikroorganisme terlihat pada studi histologis. Deskripsi berikutnya mengacu pada fenomena Splendore-Hoepli, yang muncul sebagai cincin eosinofil yang tebal. Fenomena Splendore-Hoepli juga telah dilaporkan dalam hubungan dengan berbagai infeksi jamur dan parasit (terutama oleh infeksi cacing dan telur *Schistosoma*), namun sangat mencolok pada infeksi aktinomikosis, misetoma, dan botriomikosis.⁵⁹

Pewarnaan sangat berguna dalam diferensiasi. Pewarnaan Gram lebih berguna pada aktinomisetoma, serta GMS (*Grocott-Gomori Methenamine Silver*) (Gambar 25) dan PAS (*Periodic Acid-Schiff*) lebih baik di eumisetoma. Demikian pula pewarnaan dengan LPCB (*Lactophenol Cotton Blue*) memungkinkan diferensiasi antara filamen tipis dan tebal.^{46,47,59}



Gambar 25. Pengecatan GMS pada eumisetoma. Tampak hasil pengecatan jamur positif pada kasus eumisetoma. (Dikutip dari kepustakaan no.59)

2.1.5.4 Diagnosis Banding

Diagnosis banding misetoma dijelaskan pada Tabel 4 berikut.

Tabel 7. Diagnosis banding misetoma. (Dikutip dari kepustakaan no.6)

Penyakit	Organisme penyebab	Gambaran klinis
Kromoblastomikosis	<i>Cladosporium carrionii</i> <i>Fonsecaeae compacta</i> <i>Phialophora verrucosa</i> <i>Rhinocladiella aquaspera</i>	Plak veruka hiperkeratotik atau nodul pada kaki/tungkai/lengan dengan ulkus, luka sentral dan daerah kistik
Lobomikosis	<i>Lacazia (Loboia) loboi</i>	Biasanya berbentuk plak, veruka atau keloid pada wajah, telinga dan tubuh yang membesar, ulkus dengan nodul sekunder
Misetoma	Aktinomisetes Eumisetes	Keras, nodul tidak nyeri yang mengarah ke nodul sekunder/papul Sinus kering, jaringan membengkak dan keterlibatan tulang
Parakoksidiodomikosis	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Bervariasi mulai dari papul, krusta hingga ulkus, nodul, plak dan veruka. Lesi oral sering ada.
Faeohifomikosis	<i>Bipolaris species</i> , <i>Exophiala jeanselmei</i>	Peradangan tungsng pada ekstremitas proksimal yang membesar dan terbatas pada ROM sendi
Rhinosporidiosis	<i>Rhinosporidium seeberi</i>	Besar, polip berwarna terang, biasa terdapat di hidung
Sporotrikosis	<i>Sporothrix schenckii</i>	Penyakit subkutan, infeksi limfangitis biasa terdapat di tangan, telapak kaki berupa nodul dan ulkus, meradang dan pembengkakan limfatik.

2.1.5.5 Tatalaksana

Secara umum, pengobatan misetoma memerlukan waktu yang lama dalam pemberian obat, sehingga memiliki banyak efek samping dan memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi, sedangkan pengobatan misetoma sendiri bergantung pada agen penyebab dan perkembangan penyakit. Aktinomiseta dapat diobati dengan pengobatan medis berupa pemberian antibiotik dan antimikroba, sedangkan pengobatan medis eumiseta dengan pemberian berbagai obat antijamur belum adekuat dan belum memberikan hasil yang baik. Banyak laporan menunjukkan respon klinis yang sangat baik terhadap kombinasi amikasin sulfat dan kotrimoksazol. Terapi ini diberikan dalam bentuk siklus; yakni setiap siklus terdiri dari pemberian amikasin sulfat 15 mg/kg sebanyak dua kali sehari selama 3 minggu dan kotrimoksazol 1,5 mg/kg sebanyak dua kali sehari selama 5 minggu. Siklus ini diulangi hingga didapatkan kesembuhan secara klinis. Umumnya jumlah siklus

berkisar antara lima sampai sepuluh siklus. Pemberian obat kombinasi selalu lebih dianjurkan dibandingkan pemberian obat tunggal untuk menghindari resistensi obat dan memberantas penyakit. Terapi gabungan medis dan tindakan bedah adalah standar emas dalam tatalaksana eumisetoma.^{61,62}

Pengobatan yang paling populer saat ini untuk pengobatan eumisetoma adalah ketokonazol 400-800 mg/hari atau itrakonazol 400 mg/hari dalam jangka waktu yang lama, yakni rata-rata 9-12 bulan. Obat ini memiliki banyak efek samping yang serius. Efek samping terutama pada ketokonazol meliputi hepatotoksitas, ginekomastia, bibir kering, ulserasi, kulit berubah gelap, dan penurunan libido. Baik ketokonazol maupun itrakonazol dapat diekskresikan dalam air susu, oleh karena itu ibu-ibu yang sedang dalam pengobatan sebaiknya tidak menyusui dulu. Tidak ada penelitian yang cukup memadai tentang efek dari penggunaan obat ini pada ibu hamil.⁶²

Pengobatan misetoma yang disebabkan beberapa kasus infeksi *M. mycetomatis* memberikan respon pada ketokonazol 200 mg/hari selama beberapa bulan. Untuk kasus yang lain, sebuah terapi percobaan dengan griseofulvin, terbinafin, atau itrakonazol bernalai cukup baik, tetapi itrakonazol kurang efektif dibandingkan dengan ketokonazol pada beberapa kasus misetoma yang disebabkan oleh *M. mycetomatis*. Respon pengobatan menjanjikan pada kasus yang mendapat pengobatan dengan terbinafin, varikonazol, dan posakonazol. Pembedahan, biasanya amputasi adalah prosedur definitif yang mungkin harus digunakan pada kasus yang telah lanjut.⁶

Pilihan pengobatan pada aktinomisetoma yang disebabkan oleh *N. brasiliensis* adalah *diaminodiphenylsulfone* (Dapson) 100-200 mg/hari (3-5 mg/kg) ditambah Trimetoprim Sulfometoksazol (TMP/SMX) 160/800 mg dua kali per hari selama beberapa bulan pengobatan pada kasus awal; dan diteruskan selama 2 tahun. Dapson bisa juga dikombinasikan dengan streptomisin 1 g/hari; klofazimin 100 mg/hari; rifampisin 300 mg dua kali per hari; tetrasiklin 1 g/hari; atau isoniazid 300-600 mg/hari; obat alternatif termasuk kanamisin dan fosfomisin. Beberapa kasus yang resisten diobati dengan amoksisilin 500 mg ditambah dengan asam klavulanat 125 mg/hari selama 5 bulan. Kombinasi amoksisilin dengan asam klavulanat telah

menunjukkan efektivitas terhadap strain *N. brasiliensis* secara *in vitro* dan *in vivo*. Obat ini merupakan pengobatan lini kedua untuk pasien dengan aktinomisetoma yang telah melibatkan tulang atau otot atau yang memiliki resistensi dengan obat yang biasa digunakan. Dosis yang dianjurkan adalah 500 mg amoksisilin dan 125 mg asam klavulanat tiga kali per hari. Waktu perawatan rata-rata adalah 6 bulan. Kombinasi obat ini ditoleransi dengan baik dan memiliki efek samping yang minimal. Untuk pasien yang tidak merespon pengobatan atau mereka yang memiliki efek samping yang persisten untuk dapson, dapat diganti dengan kotrimoksazol 1,5 mg/kg dua kali sehari.⁶²

Rekomendasi terapi pada infeksi Misetoma menurut Kelompok Studi Dermatomikosis Indonesia adalah sebagai berikut:¹⁸

Tabel 8. Rekomendasi terapi pada infeksi misetoma. (Dikutip dari kepustakaan no.18)

Obat yang digunakan	Dosis
Eumisetoma	
Ketokonazol	400-800 mg per hari selama 12 bulan
Itrakonazol	200-400 mg per hari, selama 6-36 bulan
Terbinafin	250-500 mg per hari
Aktinomisetoma	
Amikasin sulfat	15 mg/kg, 2 kali sehari, selama 3 minggu
Kotrimoksazol	8/40 mg/kg, per hari, selama 5 minggu
Dapson	100-200 mg per hari
Streptomisin sulfat	1 gram per hari
Amoksisilin/ asam klavulanat	875/125 mg, 2 kali sehari, selama 3-6 bulan

Pemantauan pasien dilakukan dengan penilaian klinis serta pemeriksaan laboratorium, meliputi: kadar hemoglobin, jumlah leukosit, CRP (*C-reactive protein*), jumlah sedimentasi eritrosit, ELISA (bila tersedia), biopsi, dan kultur. Amputasi tidak diindikasikan pada aktinomisetoma karena resiko limfangitis atau penyebaran hematogenanya sangat kecil. Pelemahan fungsional biasanya melibatkan tulang, paru, atau visceral abdomen sehingga penyakit ini bisa menjadi fatal.⁶

Pengobatan pasien eumisetoma mungkin berhasil dengan pembedahan. Pada kasus yang telah lanjut kombinasi pengobatan antifungi dan pembedahan mungkin juga berhasil. Bedah eksisi yang dikombinasikan dengan itrakonazol 200 mg dua kali sehari hingga klinis baik mungkin efektif pada kasus misetoma yang disebabkan oleh *P. boydii*. *P. boydii* biasanya tidak responsif terhadap amfoterisin. Aktinomisetoma biasanya berespon pada antibiotik seperti sebuah kombinasi

dapson dengan streptomisin atau sulfametoksazol-trimetoprim ditambah rifampin atau streptomisin. Amikasin juga mungkin digunakan pada infeksi rekalsitran *Nocardia*.⁶

Pengobatan untuk kedua jenis misetoma harus terus dilanjutkan sampai pasien secara klinis, radiologis, dan sitologi dinyatakan sembuh. Dikatakan sembuh apabila kulit menjadi normal, massa dan sinus menghilang, serta organisme dikeluarkan dari jaringan infeksi. Perbaikan klinis dinilai dengan penurunan dalam ukuran massa dan penyembuhan sebagian besar sinus. Pemeriksaan radiologi penting untuk tindak lanjut pasien pada perawatan medis.^{6,45,63} Prognosis *quo ad vitam* umumnya baik sedangkan prognosis *quo ad sanationam* maduromikosis tidak begitu baik bila dibandingkan dengan aktinomikosis, pengecualian apabila terdapat diseminasi limfogen atau hematogen dengan lesi pada organ dalam.⁵⁹

2.2. Antifungi dengan Teknologi Nano pada Tatalaksana Mikosis

2.2.1. Tantangan Pengobatan pada Tatalaksana Mikosis

Tatalaksana pada pasien dengan infeksi jamur atau mikosis yang bersifat invasif merupakan tantangan tersendiri bagi para klinisi disebabkan oleh karena manifestasi klinis yang tidak spesifik serta metode diagnosis yang tidak memadai. Penyakit yang disebabkan oleh infeksi jamur bervariasi mulai dari hanya mengenai kulit atau jaringan superfisial hingga jaringan yang lebih dalam, bahkan menyebabkan infeksi sistemik yang mengancam jiwa. Identifikasi awal dari agen etiologi serta pengobatan yang diberikan secara intensif dan sesegera mungkin sangat penting dalam keberhasilan dari tatalaksana infeksi jamur yang bersifat invasif, terutama pada pasien dengan gangguan sistem kekebalan.⁶⁴

Tatalaksana pasien dengan mikosis profunda maupun diseminata memerlukan penggunaan antijamur sistemik dan terkadang dilakukan intervensi bedah, sedangkan pada lesi lokal umumnya diterapi menggunakan antifungi topikal.⁶⁴ Antifungi utama yang tersedia saat ini dan digunakan untuk mengobati infeksi jamur yang bersifat invasif dapat dikelompokkan menjadi empat kelas utama menurut mekanisme kerjanya, yakni: golongan polien, azol, alilamin, dan echinocandins. Keempat golongan antifungi tersebut menunjukkan perbedaan

dalam hal spektrum aktivitas, interaksi obat-obat, farmakokinetik dan farmakodinamik, mekanisme resistensi, serta toksisitas senyawa itu sendiri. Selain itu, terdapat beberapa keterbatasan dalam hal efikasi maupun efisiensi klinis, terutama disebabkan oleh sifat fisikokimianya, seperti karakter hidrofobik masing-masing yang menyebabkan kelarutan yang rendah dalam air serta juga masalah selektivitas target sel yang disebabkan kesamaan karakteristik antara sel jamur dan sel manusia.^{65,66}

Dibandingkan dengan golongan antibakteri, terdapat keterbatasan pada golongan antifungi karena sel jamur bersifat eukariotik dan memiliki banyak kesamaan antara sel jamur dengan sel inang (pengecualianya adalah dinding sel jamur), sehingga pengembangan obat antifungi baru menjadi lebih sulit.⁶⁴

Masing-masing jenis antifungi dan targetnya terdapat pada Tabel 9 berikut.⁶⁷

Tabel 9. Jenis antifungi berdasarkan golongan serta target (mekanisme kerja). (Dikutip dari kepublikan no.67)

Golongan	Target (Mekanisme Kerja)	Antifungi
Azol	Ergosterol (inhibisi lanosterol 14-a-demetilase)	Imidazol Mikonazol Ekonazol Ketokonazol Klotrimazol
		Triazol Itrakonazol Flukonazol Vorikonazol
Alilamin	Ergosterol (inhibisi skualen epoksidase)	Terbinafin Naftifin Butenafin
Polien	Membran sel (produksi ROS) Ergosterol (inhibisi lanosterol 14-a-demetilase)	Amfoterisin B Nistatin
Ekinokandin	Dinding sel (memblokade sintesis b-1,3 glukan)	Kapsofungin, Mikafungin, Anidulafungin
Antifungi lainnya	Kelasi kation logam polivalen Mikrotubulus (mencegah pembentukan poros mitosis) Ergosterol (menginhibisi 14-D reduktase dan D7-8 isomerase)	Siklopiroks Griseofulvin Amorolfin

Resistensi terhadap agen antijamur sangat jarang hingga akhir 1990-an. Namun, terjadinya infeksi jamur, termasuk infeksi yang sifatnya resisten telah meningkat selama beberapa tahun terakhir. Alasan paling umum termasuk diantaranya penggunaan obat yang tidak adekuat, tidak teratur, tidak terkontrol

serta berlebihan, maupun peningkatan insidensi kasus pasien dengan imunodefisiensi. Baru-baru ini, beberapa obat resisten (MDR) di patogen terhadap agen antijamur telah menjadi masalah dunia yang mengarah ke efek psikologis dan memperburuk kualitas hidup.⁶⁸

Obat antijamur sistemik yang digunakan dalam dermatologi dapat menyebabkan beberapa efek samping sistemik yang parah. Agen antijamur dilaporkan memiliki berbagai efek samping, diantaranya golongan triazol, flukonazol, dan itrakonazol bisa menyebabkan sakit kepala, pusing, diare, sakit perut, mulas, serta perubahan kemampuan dalam merasakan makanan. Efek samping yang lebih parah termasuk kelelahan berlebihan, kehilangan nafsu makan, sakit perut, muntah, kesemutan atau mati rasa di ekstremitas, demam, menggigil, eksantema obat, urtikaria dan angioedema serta kesulitan menelan. Terbinafin yang merupakan golongan alilamin, dilaporkan memiliki efek samping yang sangat mirip dengan triazol. Griseofulvin dapat menyebabkan sakit kepala dan anemia aplastik. Selain itu, obat antijamur sistemik merupakan kontraindikasi pada kehamilan dan menyusui dan harus digunakan dengan hati-hati pada pasien insufisiensi hati dan ginjal berat serta pada anak-anak.⁶⁹

Pengembangan antifungi baik dalam bentuk antifungi maupun sistem penghantaran obat antifungi yang baru merupakan suatu kebutuhan dalam tatalaksana infeksi jamur selanjutnya. Hal ini didasarkan pada fakta-fakta berikut:⁷⁰

- Masih terdapat 20-40% angka mortalitas pada kasus mikosis yang bersifat invasif.
- Terdapat peningkatan jumlah pada pasien yang menjalani terapi antijamur berkepanjangan yang menunjukkan kebutuhan pengembangan antifungi yang lebih baik untuk mengurangi lamanya perawatan dan biaya yang terkait.
- Terdapat kemungkinan dalam meningkatkan farmakokinetik dan farmakodinamik antifungi, dalam rangka mengurangi frekuensi penggunaan obat.

- Toksisitas antifungi terhadap penjamu serta interaksi antifungi dengan obat-obat memerlukan lebih banyak perhatian sehingga pada selanjutnya efek tersebut dapat dihilangkan atau setidaknya diminimalkan.
- Dibutuhkan golongan antifungi dengan mekanisme aksi yang berbeda; sehingga kelompok antifungi yang baru tersebut dapat bersinergi dengan antifungi yang ada saat ini dan memberikan respon yang lebih baik;
- Terdapat peningkatan resistensi yang mengkhawatirkan pada semua golongan antifungi

Secara keseluruhan, telah diamati bahwa pasien yang diobati dengan obat antijamur konvensional, memiliki kemungkinan kegagalan dan respon yang kurang baik. karena resistansi obat, serta dalam beberapa kasus dikarenakan antijamur yang memberikan efek samping. Pengobatan yang efektif diperlukan untuk mengurangi morbiditas dan penyebaran infeksi. Oleh karena itu, generasi baru antijamur spektrum luas yang kuat dengan target spesifik melawan agen penyebab, dan efek samping yang minimal diperlukan untuk mengobati infeksi jamur di masa depan.⁷¹

Strategi menggunakan teknologi nano dalam tatalaksana infeksi jamur invasif menjadi harapan baru yang menjanjikan.⁶⁴ Dalam konteks ini, nanoteknologi dapat membantu mengembangkan solusi yang bermanfaat untuk berbagai infeksi kulit dan dapat memberikan pendekatan baru untuk melawan infeksi jamur yang resisten terhadap obat. Penggunaan material nano dengan sifat biologis yang unik dapat menghasilkan formulasi agen antijamur yang efektif untuk infeksi kulit.⁷² Peran teknologi nano dan material nano dalam pengelolaan dan pengobatan infeksi kulit akan dibahas selanjutnya.

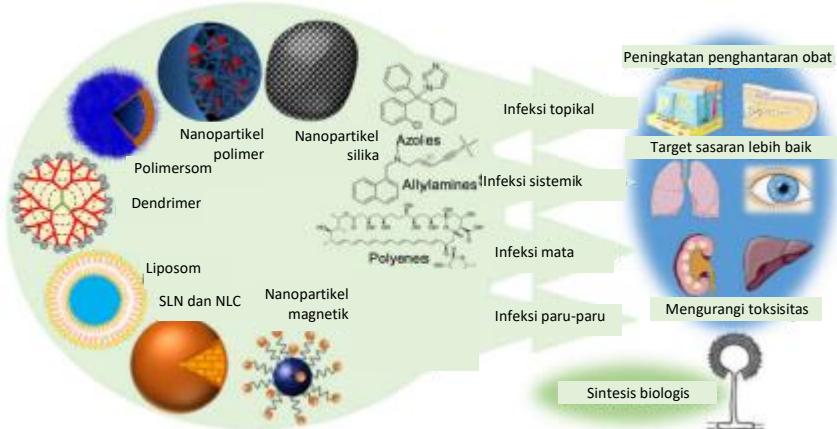
2.2.2. Terapi Antifungi Berbasis Pendekatan Nanoteknologi

Nanoteknologi sebagai bidang ilmu yang mutakhir telah mendorong revolusi dalam perawatan medis, teknologi memberikan diagnosis yang lebih cepat, regenerasi sel, serta penghantaran obat.⁷³ Nanopartikel merupakan nanomaterial yang berukuran <100 nm dalam satu dimensi. Partikel ini memiliki ukuran kecil dan menunjukkan rasio permukaan-volume yang tinggi. Oleh karena karakteristik khusus ini, nanomaterial seperti nanopartikel biopolimer, nanopartikel logam, serta

nanopartikel anorganik dikenal dengan aktivitas antimikrobanya yang menjanjikan dalam melawan jamur penyebab infeksi kulit. Nanopartikel logam dan nanopartikel oksida logam, contohnya seperti nanopartikel perak, emas, serta partikel oksida seperti seng, titanium, tembaga, dan besi menunjukkan aktivitas luas dari aktivitas antifungi melawan infeksi jamur.⁷⁴

Senyawa perak telah dikenal oleh karena aktivitas antimikroba nya sejak zaman kuno. Semakin kecil ukuran nanopartikel, semakin kuat aktivitas antimikroba. Nanopartikel perak telah muncul sebagai agen antimikroba yang menjanjikan, yang dapat membantu dalam pengobatan infeksi jamur.⁷⁴ Peneliti mempelajari aktivitas antijamur dari nanopartikel perak dan menyatakan mekanisme nanopartikel perak (*Argentum Nanoparticles/ AgNPs*) yang dapat menembus membran sel jamur. AgNP menempel pada protein membran sel yang mengandung sulfur dan mengganggu pada membran sel.⁷⁵ Sedangkan kitosan merupakan biopolimer yang diperoleh dari kitin. Nanopartikel kitosan disintesis menjadi kitosan berukuran nano yang memiliki ukuran lebih kecil dan rasio permukaan terhadap volume yang tinggi, sehingga aktivitas antimikroba mereka lebih baik dibandingkan dengan kitosan saja. Peneliti mengungkapkan bahwa nanopartikel kitosan dapat mengganggu pada membran sel.⁷⁶

Materi untuk menghasilkan nanopartikel dapat dibagi menjadi tiga kelompok utama, yakni: polimer, lipid, atau logam, yang masing-masing menghasilkan jenis nanopartikel yang berbeda. Sistem penghantaran obat baru berdasarkan nanoteknologi dari tiga kelompok nanopartikel yang berbeda ini dijelaskan pada Gambar 26, sementara contoh setiap jenis antifungi yang menggunakan sistem penghantaran nanopartikel terdapat pada Tabel 10.⁶⁷



Gambar 26. Sistem penghantaran obat baru berdasarkan nanoteknologi yang saat ini digunakan untuk meningkatkan penghantaran obat, penargetan yang lebih baik, serta mengurangi toksisitas obat antifungi konvensional. (Dikutip dari kepublikan no.67)

Tabel 10. Beberapa sistem penghantaran obat antijamur baru dari setiap jenis antifungi. (Dikutip dari kepublikan no.67)

Obat Antifungi	Sistem Penghantaran Obat Baru
Mikonazol	Niosom, SLN, Mikroemulsi, Liposom, Nanoemulsi, Nanospanges, Transfersom
Ekonazol	Mikroemulsi, SLN, NLC, Liposom, Etosom, Transetosom, Nanospanges, Niosom, Misel polimerik, Nanoemulsi
Ketokonazol	SLN/NLC, Niosom, Mikroemulsi, Spanlastik, Dendrimer, Liposom
Klotrimazol	Liposom, Nanospanges, Etosom, Niosom, Emulgel polimerik, Misel polimerik, SLN/NLC, Mikroemulsi, Transfersom
Itrakonazol	Transfersom, SLN, NLC, Niosom, Mikroemulsi, Liposom, Nanopartikel polimerik, Polimersom, Spanlastik, Nanopartikel silika
Flukonazol	Mikroemulsi, Niosom, Liposom, SLN, NLC, Mikrosopnges, Etosom, Spanlastik, Amfifilogel polimerik, Misel polimerik
Vorikonazol	Mikroemulsi, Nanopartikel polimerik, SLN, Transetosom, Etosom
Terbinafin	Liposom, SLN, Transfersom, Spanlastik, Nanopartikel kitosan polimerik
Naftifin	Mikroemulsi, Niosom
Butenafin	Mikroemulsi
Amfoterisin B	Liposom, SLN/NLC, Nanopartikel magnetik, Nanoemulsi, Nanopartikel polimerik, Polimersom, Transfersom, Misel, Nanopartikel silika
Nistatin	SLN, Nanoemulsi, Liposom, Niosom
Griseofulvin	Niosom
Siklopiroks	Niosom
Kapsfungin, Mikafungin, Anidulafungin, Amorolfin	Belum ada studi nanoteknologi yang dirilis

Keterangan: SLN: *Solid Lipid Nanoparticles*; NLC: *Nanostructured Lipid Carriers*.

Nanopartikel telah digunakan dalam formulasi farmasi karena kemampuannya dalam mengubah dan meningkatkan sifat farmakokinetik dan

farmakodinamik obat. Hal ini dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan stabilitas obat, juga memungkinkan pelepasan terkontrol dan untuk menunjukkan biokompatibilitas dengan jaringan dan sel, yang tercermin dalam peningkatan pada efisiensi terapeutik secara keseluruhan. Selain itu, dengan luas permukaannya yang tinggi dapat dimodifikasi sehingga obat yang dilepaskan dapat dengan tepat mengenai target tertentu dan mengurangi efek samping sistemik serta meningkatkan kepatuhan terapeutik, dengan cara mengurangi dosis dan frekuensi pemberian. Aksi mengenai target yang lebih spesifik ini dimungkinkan karena pada tingkat nanomolekuler, dimungkinkan untuk menggabungkan ligan target yang memungkinkan pengikatan preferensial dari jenis sel tertentu, dengan konjugasi dengan antibodi dan peptida pada permukaan transporter. Oleh karena itu, pengembangan sistem biofarmasi baru, terutama menggunakan karier nanopartikulat, merupakan strategi yang baik untuk meningkatkan kemanjuran terapeutik, keamanan, serta kepatuhan dari obat antifungi konvensional.⁶⁷

BAB III

KESIMPULAN

Mikosis subkutan memiliki karakteristik klinis yang bervariasi sehingga menyebabkan penyakit ini sulit ditegakkan secara klinis. Jumlah kasus mikosis subkutan yang jarang menjadi kendala tersendiri dalam penegakkan diagnosis penyakit serta penanganan kasus. Para klinisi seringkali keliru dalam mendiagnosa kasus pasien dengan mikosis subkutan, sehingga menyebabkan penanganan menjadi kurang tepat, menjadikan penyakit ini semakin berlanjut serta mengakibatkan penyembuhan menjadi lebih sulit dengan munculnya komplikasi.

Perjalanan infeksi selama pengobatan serta kekambuhan yang cenderung tinggi merupakan tantangan dalam pengobatan infeksi mikosis subkutan. Pemahaman mikosis subkutan secara komprehensif diperlukan untuk dapat mengenali, mendiagnosis, dan melakukan penatalaksanaan penyakit jamur secara tepat dalam upaya memberikan pelayanan terbaik pada pasien.

Strategi menggunakan teknologi nano dalam tatalaksana infeksi jamur invasif menjadi harapan baru yang menjanjikan. Dalam konteks ini, nanoteknologi dapat membantu mengembangkan solusi yang bermanfaat untuk berbagai infeksi kulit dan dapat memberikan pendekatan baru untuk melawan infeksi jamur yang resisten terhadap obat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suyoso S, Ervianti E, Astari L, Anggraeni S WY. Pendahuluan: mikosis profunda. Dalam: Bramono K, Suyoso S, Widaty S, Ramali LM, Siswati AS ES, penyunting. Mikosis profunda: pedoman untuk dokter dan mahasiswa kedokteran. Edisi Pertama. Surabaya: Universitas Airlangga; 2019. hal. 1–3.
2. Sukmawati N, Ervianty E. Penelitian retrospektif: karakteristik mikosis subkutan. BIKKK. 2015;27:183–90.
3. Yahya S, Widaty S, Miranda E, Bramono K, Islami AW. Subcutaneous mycosis at the Department of Dermatology and Venereology dr. Cipto Mangunkusumo National Hospital, Jakarta, 1989-2013. J Gen Dermatology Venereol Indones. 2016;1(2):36–43.
4. Higuita N. Sporotrichosis. Medscape [Internet]. 2018 [Diakses pada 16 November 2020]. Available from:<https://emedicine.medscape.com/article/228723>.
5. Adiguna MS, Rusyati LM, Karmila D, Karna RV. Sporotrikosis. Dalam: Bramono K, Suyoso S, Widaty S, Ramali LM, Siswati AS, penyunting. Mikosis profunda: pedoman untuk dokter dan mahasiswa kedokteran. Edisi Pertama. Surabaya: Universitas Airlangga; 2019. hal. 6–17.
6. Hay R. Deep fungal infections. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, AJ M, et al., penyunting. Fitzpatrick's dermatology. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. hal. 2965–87.
7. Koga T, Matsuda T, Matsumoto T, Furue M. Therapeutic approaches to subcutaneous mycoses. Am J Clin Dermatol. 2003;4(8):537–43.
8. Gonçalves AC, Maia DCG, Ferreira LS, Monnazzi LGS, Alegranci P, Placeres MCP, et al. Involvement of Major Components from *Sporothrix schenckii* Cell Wall in the Caspase-1 Activation, Nitric Oxide and Cytokines Production During Experimental Sporotrichosis. Mycopathologia. 2015;179(1):21–30.
9. Vásquez-del-Mercado E, Arenas R, Padilla-Desgarennes C. Sporotrichosis. Clin Dermatol. 2012;30(4):437–43.
10. Camacho E, León-Navarro I, Rodríguez-Brito S, Mendoza M, Niño-Vega GA. Molecular epidemiology of human sporotrichosis in Venezuela reveals high frequency of *Sporothrix globosa*. BMC Infect Dis. 2015;15(1):1–10.
11. Mahajan V. Subcutaneous mycoses. Dalam: Singal A, Grover C, penyunting. Comprehensive approach to infections in dermatology. Edisi pertama. India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. hal. 116–57.
12. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A. Cutaneous disseminated and extracutaneous sporotrichosis: Current status of a complex disease. J Fungi. 2017;3(1):1-13.
13. Gopinath D. Splendore-Hoepppli phenomenon. J Oral Maxillofac Pathol. 2018;22(2):161–2.
14. Hay R, HR A. Mycology. Dalam: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, penyunting. Rook's textbook of dermatology. Edisi ke-8. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. hal. 361-93.
15. Maia DCG, Gonçalves AC, Ferreira LS, Manente FA, Portuondo DL, Vellosa JCR, et al. Response of Cytokines and Hydrogen Peroxide to *Sporothrix schenckii* Exoantigen in Systemic Experimental Infection. Mycopathologia. 2016;181(3):207–15.
16. Salzer HJF, Burchard G, Cornely OA, Lange C, Rolling T, Schmiedel S, et al. Diagnosis and management of systemic endemic mycoses causing pulmonary disease. Respiration. 2018;96(3):283–301.
17. Miller S. Dermatologic manifestations of sporotrichosis. Medscape [Internet]. 2019 [Diakses pada 24 November 2020]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1091159-clinical>.

18. Widaty S. Obat Antijamur pada Mikosis Profunda. Dalam: Bramono K, Suyoso S, Widaty S, Ramali LM, Siswati AS, Ervianti E, penyunting. Mikosis profunda: pedoman untuk dokter dan mahasiswa kedokteran. Edisi Pertama. Surabaya: Universitas Airlangga; 2019. hal. 141–58.
19. Carrasco-Zuber JE, Navarrete-Decent C, Bonifaz A, Fich F, Vial-Letelier V, Berroeta-Mauriziano D. Cutaneous Involvement in the Deep Mycoses: A Literature Review. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(10):806–15.
20. Ali GA, Goravey W, Taj-Aldeen SJ, Petkar M, Al-Bozom I, Hadi HA. A case of mycetoma-like chromoblastomycosis in Qatar. *IDCases*. 2020;21:e00853.
21. Bonifaz A, Vázquez-González D, Perusquía-Ortiz AM. Subkutane Mykosen: Chromoblastomykose, Sporotrichose und Myzetom. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2010;8(8):619–28.
22. Bienvenu AL, Picot S. Mycetoma and Chromoblastomycosis: Perspective for Diagnosis Improvement Using Biomarkers. *Molecules*. 2020;25(11):2–7.
23. Brown M, Pasvol G. Chromoblastomycoses. *N Engl J Med*. 2005;352(20):e19.
24. Brito AC De, Jesus M De, Bittencourt S. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *An Bras Dermatol*. 2018;93(4):495–506.
25. Queiroz-Telles F, De Hoog S, Santos D, Salgado C, Vicente V, Bonifaz A, et al. Chromoblastomycosis. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):233–76.
26. Do HK. Fungi-Chromoblastomycosis. *PathologyOutlines* [Internet]. 2020 [Diakses pada 2 Desember 2020]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skinnontumorfungichromoblastomycosis.html>.
27. Anjaneyan G, Jagadeesan S, Thomas J. Cytodiagnostic copper pennies in chromoblastomycosis. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(2):145.
28. Shen XC, Dai XN, Xie ZM, Li P, Lu S, Li JH, et al. A Case of Chromoblastomycosis Caused by Fonsecaea pedrosoi Successfully Treated by Oral Itraconazole Together with Terbinafine. *Dermatol Ther*. 2020;10(2):321–7.
29. Gupta A, Yadav ML, Goyal P. Phaeohyphomycosis and Chromoblastomycosis : A Diagnostic Dilemma. 2020;10(6):162–4.
30. Chintagunta S, Arakkal G, Damarla S, Vodapalli A. Subcutaneous phaeohyphomycosis in an immunocompetent Individual: A case report. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(1):29.
31. Revankar SG. Phaeohyphomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(3):609–20.
32. Abdolrasouli A, Gonzalo X, Jatan A, McArthur GJ, Francis N, Azadian BS, et al. Subcutaneous Phaeohyphomycosis Cyst Associated with Medicopsis romeroi in an Immunocompromised Host. *Mycopathologia*. 2016;181(9):717–21.
33. Suyoso S, Basuki S, Rusmawardiana, Hajar S. Faeohifomikosis subkutan. Dalam: Bramono K, Suyoso S, Widaty S, Ramali L, Siswati A, Ervianti E, penyunting. Mikosis profunda: pedoman untuk dokter dan mahasiswa kedokteran. Edisi Pertama. Surabaya: Universitas Airlangga; 2019. hal. 25–32.
34. Isa-Isa R, García C, Isa M, Arenas R. Subcutaneous phaeohyphomycosis (mycotic cyst). *Clin Dermatol*. 2012;30(4):425–31.
35. Suyoso S, Bramono K, Ervianty E, Astari L. Subcutaneous mycoses: Indonesian experience. Dalam: 6th Asia Pacific Society for Medical Micology (APSMM) Congress. Bali: Asia Pacific Society for Medical Micology, 2016: 12-6.
36. Rallis E, Frangoulis E. Successful treatment of subcutaneous phaeohyphomycosis owing to Exophiala jeanselmei with oral terbinafine. *Int J Dermatol*. 2006;45(11):1369–70.
37. James W, Berger T, Elston D. Diseases resulting from fungi and yeasts. Dalam: James W, Berger T, Elston D, Neuhaus I, penyunting. Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology. Edisi ke-12. Philadelphia: Elsevier; 2016. hal. 301–17.

38. Rachmatyo B, Suyoso S. Phaeohyphomycosis treated with ketoconazole and isotretinoin. Dalam: The 13th Asia Pacific Environmental and Occupational Dermatology (APEOD) Symposium. Manila: Asia Pacific Environmental and Occupational Dermatology, 2015:26-8.
39. Ervianti E. Entomoftoromikosis (Basidiobolomikosis). Dalam: Bramono K, Suyoso S, Widaty S, Ramali L, Siswati A, Ervianti E, penyunting. Mikosis profunda: pedoman untuk dokter dan mahasiswa kedokteran. Edisi Pertama. Surabaya: Universitas Airlangga; 2019. hal. 33–9.
40. Prasetyo D, Suyoso S. Penelitian Retrospektif: Mikosis Subkutis di Instalasi Rawat Inap Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya Tahun 2000–2009. BIKKK Airlangga Univ Press. 2011;23(1):17–24.
41. Kumar Verma R, Shivaprakash MR, Shanker A, Panda NK. Subcutaneous zygomycosis of the cervicotemporal region: Due to Basidiobolus ranaram. *Med Mycol Case Rep.* 2012;1(1):59–62.
42. El-Shabrawi MHF, Arnaout H, Madkour L, Kamal NM. Entomophthoromycosis: A challenging emerging disease. *Mycoses.* 2014;57(3):132–7.
43. Shaikh N, Hussain KA, Petraitiene R, Schuetz AN, Walsh TJ. Entomophthoramycosis: a neglected tropical mycosis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):688–94.
44. Isa-Isa R, Arenas R, Fernández RF, Isa M. Rhinofacial conidiobolomycosis (entomophthoramycosis). *Clin Dermatol.* 2012;30(4):409–12.
45. Miranda E. Eumisetoma. Dalam: Bramono K, Suyoso S, Widaty S, Ramali L, Siswati A, Ervianti E, penyunting. Mikosis profunda: pedoman untuk dokter dan mahasiswa kedokteran. Edisi Pertama. Surabaya: Universitas Airlangga; 2019. hal. 41–51.
46. Mencarini J, Antonelli A, Scoccianti G, Bartolini L, Roselli G, Capanna R, et al. Madura foot in Europe: Diagnosis of an autochthonous case by molecular approach and review of the literature. *New Microbiol.* 2016;39(2):156–9.
47. Zijlstra EE, van de Sande WWJ, Welsh O, Mahgoub ES, Goodfellow M, Fahal AH. Mycetoma: a unique neglected tropical disease. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(1):100–12.
48. Emmanuel P, Dumre SP, John S, Karbwang J, Hirayama K. Mycetoma: A clinical dilemma in resource limited settings. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2018;17(1):1–10.
49. Karrakchou B, Boubnane I, Senouci K, Hassam B. Madurella mycetomatis infection of the foot: A case report of a neglected tropical disease in a non-endemic region. *BMC Dermatol.* 2020;20(1):1–7.
50. Litaiem N, Midassi O, Zeglaoui F. Detecting subclinical mycetoma's black grains using dermoscopy. *Int J Dermatol.* 2019;58(2):231–2.
51. Verma P, Jha A. Mycetoma: reviewing a neglected disease. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(2):123–9.
52. Emery D, Denning DW. The global distribution of actinomycetoma and eumycetoma. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(9):1–13.
53. Fahal A, Mahgoub ES, Hassan AMEL, Abdel-Rahman ME. Mycetoma in the Sudan: An Update from the Mycetoma Research Centre, University of Khartoum, Sudan. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):1–20.
54. Omer RF, Seif EL Din N, Abdel Rahim FA, Fahal AH. Hand Mycetoma: The Mycetoma Research Centre Experience and Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(8):1–13.
55. Abbas M, Scolding PS, Yosif AA, EL Rahman RF, EL-Amin MO, Elbashir MK, et al. The disabling consequences of Mycetoma. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(12):1–16.
56. Relhan V, Mahajan K, Agarwal P, Garg V. Mycetoma: An Update. *Indian J Dermatol.* 2017;62(4):332–40.
57. Estrada R, Chávez-López G, Estrada-Chávez G, López-Martínez R, Welsh O.

- Eumycetoma. Clin Dermatol. 2012;30(4):389–96.
58. Al-Kathiri L, Al-Najjar T, Al-Asmaili A. Successful treatment of recalcitrant actinomycetoma of gluteal area with combined medical treatmesnt and surgical excision with graft reconstruction. Oman Med J. 2020;35(2):2–6.
 59. Venkatswami S, Sankarasubramanian A, Subramanyam S. The Madura foot: Looking deep. Int J Low Extrem Wounds. 2012;11(1):31–42.
 60. De la Garza JAC, Welsh O, Cuéllar-Barboza A, Suarez-Sánchez KP, De la Cruz-Valadez E, Cruz-Gómez LG, et al. Clinical characteristics and treatment of actinomycetoma in northeast Mexico: A case series. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(2):1–14.
 61. Vongphoumy I, Dance DAB, Dittrich S, Logan J, Davong V, Rattanavong S, et al. Case Report: Actinomycetoma Caused by Nocardia aobensis from Lao PDR with Favourable Outcome after Short-Term Antibiotic Treatment. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(4):1–9.
 62. Scolding P, Fahal A, Yotsu RR. Drug therapy for Mycetoma. Cochrane Database Syst. 2018;7:1-13.
 63. Bramono K. Aktinomisetoma. Dalam: Bramono K, Suyoso S, Widaty S, Ramali L, Siswati A, Ervianti E, penyunting. Mikosis profunda: pedoman untuk dokter dan mahasiswa kedokteran. Edisi Pertama. Surabaya: Universitas Airlangga; 2019. hal. 53–64.
 64. Niemirovicz K, Durnaś B, Piktel E, Bucki R. Development of antifungal therapies using nanomaterials. Nanomedicine. 2017;12(15):1891–905.
 65. Souza ACO, Amaral AC, Garg A, Sharma GS, Goyal AK, Ghosh G, et al. Antifungal therapy for systemic mycosis and the nanobiotechnology era: Improving efficacy, biodistribution and toxicity. Heliyon. 2017;6(3):169–84.
 66. Chang YL, Yu SJ, J H, M W, Chen YL. New Facets of Antifungal Therapy. Virulence. 2017;8(2):222–36.
 67. Sousa F, Ferreira D, Reis S, Costa P. Current insights on antifungal therapy: Novel nanotechnology approaches for drug delivery systems and new drugs from natural sources. Pharmaceuticals. 2020;13(9):1–30.
 68. Kumar Nigam P. Antifungal drugs and resistance: Current concepts. Our Dermatology Online. 2015;6(2):212–21.
 69. Myers R. Antifungal agents. Dalam: Elmer G, Totah R, Black D, penyunting. Immunizing and antimicrobial agents. Washington DC: University of Washington; 2018. hal. 1–16.
 70. Perfect JR. Expert Opinion on Emerging Drugs “Is there an emerging need for new antifungals ?” Expert Opin Emerg Drugs. 2016;21(2):129–31.
 71. Rossi A, Peres N. Antifungal Resistance Mechanisms in Dermatophytes. Mycopathologia. 2008;166:369–83.
 72. Rai M, Ingle AP, Pandit R, Paralikar P, Gupta I, Anasane N, et al. Nanotechnology for the Treatment of Fungal Infections on Human Skin. Dalam: Rai M, Ingle AP, Pandit R, Paralikar P, Gupta I, Anasane N, et al, penyunting. The Microbiology of Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections. Edisi pertama. Ukraina: Elsevier; 2017.hal. 169–184.
 73. Hasan S. A Review on Nanoparticles : Their Synthesis and Types. Res J Recent Sci. 2015;4(3):7–10.
 74. Higa LH, Schilrreff P, Perez AP, Morilla MJ, Romero EL. The Intervention of Nanotechnology Against Epithelial Fungal Diseases. Journal of Biomaterials and Tissue Engineering. 2013;3(1):1–19.
 75. Lara HH, Urbina DGR, Pierce C, Ribot JLL. Effect of silver nanoparticles on *Candida albicans* biofilms : an ultrastructural study. J Nanobiotechnology. 2015;13(1):2-12.
 76. Kulikov S, Tiurin I, Fassakhov R, Varlamov V. Antibacterial and antimycotic activity of chitosan: mechanisms of action and role of the structure. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2009;5(9):91–7.