



Diagnostik dan Tatalaksana Onikomikosis

Radityo Anugrah

Bamed Skin Care, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Infeksi jamur pada kuku terjadi pada 30% pasien infeksi jamur kulit; dapat disebabkan oleh jamur dermatofita dan non-dermatofita. Diagnosis mikroskopis dan kultur sebaiknya dilakukan sebelum pengobatan. Modalitas pengobatan injeksi jamur pada kuku dapat topikal atau sistemik, sesuai subtipe infeksi jamur, anatomi kuku yang terinfeksi, dan lokasi. Tinjauan ini membahas subtipe, diagnosis, dan pilihan pengobatan infeksi jamur pada kuku.

Kata kunci: Dermatofita, itraconazole, laser, onikomikosis, terbinafine

ABSTRACT

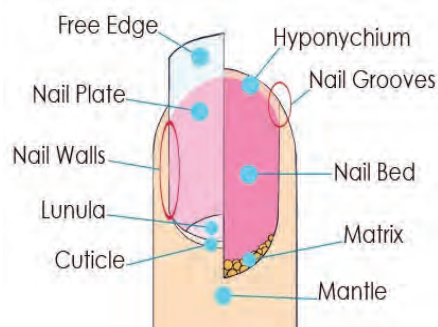
Fungal nail infections occurred in 30% patients with fungal skin infections; may be caused by dermatophyte and non-dermatophyte. Diagnosis should be done by microscopic and culture examination before treatment. Treatment modalities for fungal nail infection can be topical or systemic, tailored to the fungal infection subtypes, the infected nail anatomy, and location. This review discussed subtype, diagnosis, and treatment options of fungal nail infection. **Radityo Anugrah. Diagnosis and Management of Onychomycosis**

Keywords: Dermatophyte, itraconazole, laser, onychomycosis, terbinafine

PENDAHULUAN

Onikomikosis merupakan infeksi jamur pada kuku yang disebabkan oleh jamur dermatofita (*tinea unguium*), kapang non-dermatofita, dan ragi. Penyakit ini dapat terjadi pada matriks, *nail bed*, atau *nail plate*. Onikomikosis dapat mengakibatkan rasa nyeri, tidak nyaman, dan terutama tampilan kurang baik.¹ Kejadian onikomikosis meningkat seiring bertambahnya usia, dikaitkan dengan menurunnya sirkulasi perifer, diabetes, trauma berulang pada kuku, paparan lebih lama terhadap jamur, imunitas yang menurun, serta menurunnya kemampuan merawat kuku.¹

Gambar 1. Anatomi kuku.²



KEJADIAN

Insidens onikomikosis pada populasi umum di Amerika Serikat sekitar 2-8% dan meningkat menjadi 14-28% pada usia di atas 60 tahun.³ Di Kanada, prevalensinya diperkirakan 6,5%.³ Prevalensi di Inggris, Spanyol, dan Finlandia berkisar 3 – 8 %.³ Infeksi jamur ini lebih sering terjadi pada kuku kaki dibandingkan kuku tangan. Sebanyak 30% pasien infeksi jamur pada kulit, juga mengalami infeksi jamur pada kuku. Prevalensi onikomikosis berkisar 2,6% pada anak di bawah usia 18 tahun, mencapai 90% pada usia lanjut. Sebanyak 70% infeksi jamur pada kuku disebabkan

oleh *Trichophyton rubrum* dan 20% oleh *Trichophyton mentagrophytes*.⁴

KLINIS

Onikomikosis dikelompokkan dalam empat gambaran klinis yang berkaitan dengan jenis patogen serta jalur masuknya (Tabel 1).⁵

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Sebelum pengobatan, sebaiknya dilakukan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis. Dua pemeriksaan penunjang utama yaitu pemeriksaan mikroskopik dan kultur. Pemeriksaan mikroskopik dapat menghasilkan

Tabel 1. Manifestasi klinis onikomikosis⁵

	Gambaran Klinis	Patogen Tersering	Patogen Lain
OSD	Onikolisis dan penebalan subungual. Diskolorasi kuning kecokelatan.	<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
OSPT	Warna keputihan pada lempeng kuku ("white island")	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Aspergillus terreus</i> <i>Acremonium potronii</i> <i>Fusarium oxysporum</i>
OSP dan OSPP	Hiperkeratotik subungual Onikolisis proksimal Leukonikia	<i>Trichophyton rubrum</i>	
Onikomikosis distrofik total	Kuku menebal dan distrofik	Dapat merupakan hasil akhir dari OSDL, OSPT, dan OSP	

OSD, onikomikosis subungual lateral; OSPT, onikomikosis superfisial putih; OSP, onikomikosis subungual proksimal; OSPP, onikomikosis subungual putih proksimal

Alamat Korespondensi email: radityoanugrah85@gmail.com



10% negatif palsu dan pemeriksaan kultur dapat menghasilkan 30% negatif palsu.⁶

Pemeriksaan mikroskopik dilakukan dengan preparat KOH 20%. Sampel diambil dari kerokan jaringan dasar kuku yang terinfeksi. Pada mikroskop akan tampak elemen jamur berupa hifa atau ragi, tetapi tidak bisa membedakan spesies; untuk itu diperlukan pemeriksaan tambahan, yaitu kultur.⁶

PENGOBATAN

Pengobatan tergantung jenis klinis, jamur penyebab, jumlah kuku yang terinfeksi, dan tingkat keparahan keterlibatan kuku. Pengobatan sistemik selalu diperlukan pada pengobatan sub tipe OSP (Onikomikosis Subungual Proksimal) dan sub tipe OSD (Onikomikosis Subungual Distal) yang melibatkan daerah lunula. OSPT (Onikomikosis Superfisial Putih) dan OSD (Onikomikosis Subungual Distal) yang terbatas pada distal kuku dapat diobati dengan agen topikal. Kombinasi pengobatan sistemik dan topikal akan meningkatkan kesembuhan. Tingkat kekambuhan tetap tinggi, bahkan dengan obat-obat baru, sehingga dibutuhkan kerjasama yang baik antara pasien dan tenaga kesehatan.⁷

British Association of Dermatologists menerbitkan pedoman diperbarui⁸ yang akan dibahas berikut ini.

Antijamur Topikal

Struktur keras keratin dan kompak kuku menghalangi difusi obat topikal ke dalam dan melalui lempeng kuku. Konsentrasi obat topikal dapat berkurang 1000 kali dari luar ke dalam.⁸

Penggunaan agen topikal harus dibatasi pada kasus-kasus yang melibatkan kurang dari setengah lempeng kuku distal atau jika tidak dapat mentoleransi pengobatan sistemik. Agen yang tersedia termasuk *amorolfine*, *ciclopirox*, *tioconazole*, dan *efinaconazole*.⁸

*Amorolfine (Strength of Recommendation D; Level of Evidence 3)*⁸

Amorolfine termasuk obat antijamur golongan *morpholine* sintesis dengan spektrum fungisida yang luas. Obat ini menghambat enzim delta 14 reduktase dan delta 8 dan delta 7 isomerase dalam jalur biosintesis ergosterol dan bersifat fungisida terhadap *C. albicans*

Gambar 2. Manifestasi klinis OSD (Onikomikosis Subungual Distal).¹⁶



Gambar 3. Manifestasi klinis OSPT (Onikomikosis Superfisial Putih).¹⁶



Gambar 4. Manifestasi klinis OSP (Onikomikosis Subungual Proksimal).¹⁶



dan *T. mentagrophytes*. Obat ini dioleskan pada kuku yang terkena sekali atau dua kali seminggu selama 6-12 bulan. *Amorolfine* telah terbukti efektif pada sekitar 50% kasus infeksi jamur kuku distal. Efek samping *lacquer amorolfine* jarang dan terbatas, berupa rasa terbakar, pruritus, dan eritema.⁹

Ciclopirox (SoR D; LoE 3).⁸

Ciclopirox merupakan turunan *hydroxypyridone* dengan aktivitas antijamur spektrum luas terhadap *T. rubrum*, *S. brevicaulis*, dan *Candida* spesies. Obat dioleskan pada kuku sekali sehari selama 48 minggu. *Ciclopirox* sekali sehari terbukti lebih efektif daripada plasebo (34% *ciclopirox* vs 10% plasebo).¹⁰ Durasi pengobatan yang dianjurkan adalah hingga 24 minggu untuk kuku tangan dan sampai 48 minggu untuk kuku kaki. Tidak ada uji klinik yang membandingkan *amorolfine* dengan *ciclopirox* untuk onikomikosis. Efek samping yang sering adalah eritema periungual dan lipatan kuku.¹¹

Tioconazole (SoR D; LoE 3).⁸

Tioconazole adalah antijamur *imidazole*, tersedia sebagai larutan 28%. Dalam sebuah studi terbuka atas 27 pasien onikomikosis, kesembuhan klinik dan mikologi dicapai pada 22% pasien.¹² Efek samping yang sering adalah dermatitis kontak alergi.¹³

Eficonazole (SoR D; LoE 3).⁸

Eficonazole 10% adalah obat antijamur golongan *triazole*. Obat ini diaplikasikan sekali sehari pada kuku. Sebuah uji klinik baru-baru ini menunjukkan bahwa *eficonazole*

menghasilkan tingkat kesembuhan mikologi mendekati 50% dan kesembuhan klinik mencapai 15% setelah 48 minggu aplikasi.¹⁴

Pengobatan Sistemik

Obat sistemik utama yang diindikasikan dan secara luas digunakan untuk pengobatan onikomikosis adalah *terbinafine* dan *itraconazole*. *Griseofulvin* juga diindikasikan, tetapi lebih jarang digunakan.⁸

Griseofulvin (SoR C; LoE 2+).⁸

Griseofulvin adalah obat fungistatik lemah, bertindak menghambat sintesis asam nukleat dan menghambat sintesis dinding sel jamur. Pada orang dewasa, dosis yang dianjurkan adalah 500-1000 mg per hari selama 6-9 bulan untuk infeksi kuku tangan dan 12-18 bulan untuk infeksi kuku kaki.¹⁵ Sebaiknya dikonsumsi dengan makanan berlemak untuk meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitas. Tingkat kesembuhan mikologi untuk infeksi kuku hanya 30-40%. Efek samping antara lain mual dan ruam kulit pada 8-15% pasien.¹⁶ Uji klinik yang membandingkan terapi *griseofulvin* dengan *terbinafine* dan *itraconazole* menunjukkan bahwa tingkat kesembuhan *griseofulvin* lebih rendah dari *terbinafine* dan *itraconazole*. *Griseofulvin* memiliki beberapa keterbatasan termasuk kesembuhan lebih rendah, durasi pengobatan panjang, risiko interaksi obat yang lebih besar dibandingkan obat antijamur yang lebih baru. Oleh karena itu, *griseofulvin* tidak lagi menjadi pilihan kecuali obat lain tidak tersedia atau kontraindikasi.¹⁷



Tabel 2. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* laser pada onikomikosis.

Penelitian	Jenis	Jenis Laser	Hasil
Vural (2008) ²⁴	<i>in vitro</i>	Q-switched Nd: YAG 532 nm dan 1064 nm	Menghambat pertumbuhan koloni <i>T. rubrum</i>
Manevitch (2010) ²⁵	<i>in vitro</i>	Titanium safir femtodetik	Eliminasi sempurna <i>T. rubrum</i> setelah 4 minggu
Kozarev dan Mitrovica (2009) ²¹	<i>in vivo</i>	Nd: YAG 1064 nm 25-milidetik	Kesembuhan 100% pada 42 kuku setelah 4 sesi terapi.
Hochman (2011) ²⁶	<i>in vivo</i>	Nd: YAG 1064 nm 0,65-milidetik	7 dari 8 kuku sembuh setelah 9 minggu terapi.
Landsman (2010) ²⁷	<i>in vivo</i>	Laser diode panjang gelombang ganda 870 nm dan 930 nm	22 dari 26 menunjukkan perbaikan setelah 4 bulan terapi.

Terbinafine (SoR A; LoE 1+)⁸

Terbinafine bekerja menghambat enzim *squalene epoxidase* yang penting untuk biosintesis ergosterol, komponen integral dinding sel jamur. Lebih dari 70% *terbinafine* diserap setelah pemberian oral, dan tidak terpengaruh asupan makanan. *Terbinafine* dimetabolisme sebagian besar melalui ginjal dan diekskresikan dalam urin. *Terbinafine* sangat lipofilik, sehingga terdistribusi dengan baik di kulit dan kuku. Pengobatan biasanya dengan dosis 250 mg per hari selama 6 bulan untuk infeksi jamur kuku tangan dan 12 bulan untuk infeksi jamur kuku kaki.¹⁸ *Terbinafine* memiliki efek fungisida yang luas dan kuat terhadap dermatofita, terutama *T. rubrum* dan *T. mentagrophytes*, tetapi memiliki aktivitas fungistatik rendah terhadap spesies *Candida* dibandingkan golongan *azole*.¹⁹ Sebuah penelitian surveilans *postmarketing* mengungkapkan bahwa efek samping yang paling umum adalah gastrointestinal (4 - 9%) seperti mual, diare, atau gangguan rasa, dan dermatologis (2 - 3%) seperti ruam, pruritus, urtikaria, atau eksim.⁸

Itraconazole (SoR A; LoE 1+)⁸

Itraconazole aktif terhadap berbagai jamur termasuk ragi dan dermatofita.¹⁸ Mekanisme kerja *itraconazole* sama dengan antijamur *azole* lainnya, yaitu menghambat mediasi sitokrom P450 oksidase untuk sintesis ergosterol, yang diperlukan untuk dinding sel jamur.²⁰ *Itraconazole* diserap optimal pada pemberian bersama makanan dan pH asam.

Obat ini sangat lipofilik dan dimetabolisme di hati oleh sitokrom P450 3A4, yang meningkatkan risiko interaksi dengan obat lain yang dimetabolisme oleh enzim ini. Seperti *terbinafine*, obat ini dikonsumsi sekali sehari (200 mg per dosis) selama 6 bulan untuk infeksi jamur kuku tangan dan selama 9 bulan untuk infeksi jamur kuku kaki.⁸

Laser

Onikomikosis banyak terjadi pada pasien dengan beberapa penyakit sistemik lain yang sulit diberi obat antijamur sistemik jangka panjang. Terapi laser merupakan salah satu pilihan terapi.²¹

Terapi laser sejak tahun 2010 diteliti baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. *Food and Drug Administration* (FDA) telah menyetujui beberapa jenis laser untuk onikomikosis, di antaranya: PinPointe™ FootLaser™ (PinPointe USA, Inc.), Cutera GenesisPlus™ (Cutera, Inc.), Q-Clear™ (Light Age, Inc.), CoolTouch VARIATM (CoolTouch, Inc.), dan JOULE ClearSense™ (Sciton, Inc.).¹¹⁻¹⁵ Laser mempunyai efek bakterisidal. Energi yang disalurkan menyebabkan hipertermia lokal, destruksi mikroorganisme patogen, dan stimulasi proses penyembuhan.²¹ Energi laser bekerja melalui mekanisme denaturasi molekul, baik total maupun parsial pada organisme patogen.³⁰ Energi laser menghasilkan reaksi fotobiologi atau fotokimia yang merusak sel patogen atau melalui mekanisme yang memicu respons

imun yang menyerang organisme patogen.²¹

Mekanisme kerja laser pada onikomikosis belum diketahui dengan pasti.²⁵ Diduga berdasarkan prinsip fototermolisis selektif.²² Absorpsi laser tidak sama antara infeksi jamur dan jaringan sekitarnya, menyebabkan konversi energi tersebut menjadi energi panas atau mekanik.²³

Hasil penelitian menunjukkan laser dapat memberikan "perbaikan sementara pada kasus onikomikosis". Laser belum dikatakan sebagai terapi onikomikosis serta masih sedikit penelitian mengenai peran laser pada onikomikosis.²² Laser yang banyak digunakan pada penelitian onikomikosis antara lain Nd:YAG, titanium safir (Ti:Sapphire), dan laser diode. Energi laser dapat diberikan secara terpusasi untuk menghasilkan energi yang lebih besar dalam waktu lebih singkat. Durasi pulsasi mulai dari milidetik (10^{-3} detik) sampai femtodetik (10^{-15} detik) telah dipelajari penggunaannya pada kasus onikomikosis.²³

PROGNOSIS

Pengobatan sistemik menghasilkan kesembuhan lebih baik. *Itraconazole* menghasilkan angka kesembuhan sekitar 63% dan *terbinafine* menghasilkan angka kesembuhan sekitar 76%.²⁸ Dibandingkan dengan terapi topikal ataupun sistemik, laser mampu memberikan hasil yang lebih baik.

SIMPULAN

Infeksi jamur pada kuku memiliki spektrum luas, dengan empat subtype. Diagnosis perlu dilakukan secara mikroskopis atau kultur sebelum pengobatan. Pengobatan disesuaikan dengan subtype infeksi, spesies jamur, anatomi kuku yang terinfeksi dan lokasi (tangan atau kaki). Secara umum pengobatan sistemik lebih baik dibandingkan dengan pengobatan topikal. Laser dapat digunakan untuk tatalaksana onikomikosis.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Onychomycosis: Practice essentials, background, pathophysiology [Internet]. 2015 Aug 11 [cited 2015 Aug 18]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1105828-overview>
2. Nail anatomy. Nailsatpanache's Blog [Internet]. [cited 2015 Aug 18]. Available from: <https://nailsatpanache.wordpress.com/nail-anatomy/>
3. Cohen AD, Medvesovsky E, Shalev R, Biton A, Chetov T, Naimer S, et al. An independent comparison of terbinafine and itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. *J Dermatol Treat.* 2003;14(4):237-42.
4. Crawford F, Young P, Godfrey C, Bell-Syer SEM, Hart R, Brunt E, et al. Oral treatments for toenail onychomycosis: A systematic review. *Arch Dermatol.* 2002;138(6):811-6.



5. Djuanda A, Hamzah M, Aisah S. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 3rd ed. Universitas Indonesia; 1999.
6. Rodgers P, Bassler M. Treating onychomycosis. *Am Fam Physician* 2001;63(4):663–72, 677–8.
7. Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, Brintnell W, Piraccini BM, Tosti A. Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: Diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):494–502.
8. Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):937–58.
9. Zaug M, Bergstraesser M. Amorolfine in the treatment of onychomycoses and dermatomycoses (an overview). *Clin Exp Dermatol*. 1992;17 (Suppl 1):61–70.
10. Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4 Suppl):70–80.
11. Bohn M, Kraemer KT. Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4 Suppl):57–69.
12. Hay RJ, Mackie RM, Clayton YM. Tioconazole nail solution--an open study of its efficacy in onychomycosis. *Clin Exp Dermatol*. 1985;10(2):111–5.
13. Stubb S, Heikkilä H, Reitamo S, Förström L. Contact allergy to tioconazole. *Contact Dermatitis*. 1992;26(3):155–8.
14. Elewski BE, Rich P, Pollak R, Pariser DM, Watanabe S, Senda H, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):600–8.
15. Roobol A, Gull K, Pogson CI. Griseofulvin-induced aggregation of microtubule protein. *Biochem J*. 1977;167(1):39–43.
16. Davies RR, Everall JD, Hamilton E. Mycological and clinical evaluation of griseofulvin for chronic onychomycosis. *Br Med J*. 1967 ;3(5563):464–8.
17. Walsøe I, Stangerup M, Svejgaard E. Itraconazole in onychomycosis. Open and double-blind studies. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(2):137–40.
18. Debruyne D, Coquerel A. Pharmacokinetics of antifungal agents in onychomycoses. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(6):441–72.
19. Bueno JG, Martinez C, Zapata B, Sanclemente G, Gallego M, Mesa AC. In vitro activity of fluconazole, itraconazole, voriconazole and terbinafine against fungi causing onychomycosis. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(6):658–63.
20. Vanden Bossche H, Marichal P, Gorrens J, Coene MC, Willemsens G, Bellens D, et al. Biochemical approaches to selective antifungal activity. Focus on azole antifungals. *Mycoses*. 1989;32 (Suppl 1):35–52.
21. Kozarev J, Mitrovica S. Laser treatment of nail fungal infection. *Proc Berl Conf Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;
22. Anderson R, Parrish J. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983;220(4596):524–7.
23. Altshuler GB, Anderson RR, Manstein D, Zenzie HH, Smirnov MZ. Extended theory of selective photothermolysis. *Lasers Surg Med*. 2001;29(5):416–32.
24. Vural E, Winfield HL, Shingleton AW, Horn TD, Shafirstein G. The effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth. *Lasers Med Sci*. 2008;23(4):349–53.
25. Manevitch Z, Lev D, Hochberg M, Palhan M, Lewis A, Enk CD. Direct antifungal effect of femtosecond laser on *Trichophyton rubrum* onychomycosis. *Photochem Photobiol*. 2010;86(2):476–9.
26. Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol*. 2011;13(1):2–5.
27. Landsman AS, Robbins AH, Angelini PF, Wu CC, Cook J, Oster M, et al. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2010;100(3):166–77.
28. Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2004;150(3):537–44.