

PROPOSAL



Symposium and Workshop
Anti Aging & Aesthetic Medicine (A3M)
Medical Faculty Postgraduate, Padjadjaran University

"Basic Sciences and Therapeutic
in Regenerative and Aesthetic Medicine"

April 28th -30th , 2017

Harris Hotel Festival Citylink
Bandung, West Java



Secretariate:

PT. TrendMICE

Phone. : +62 (22) 421 5427 - 28 | Fax. : +62 (22) 421 5422

E-mail : pt.trendmice@gmail.com | moniqueherlina@yahoo.com

ONYCHOMYCOSIS OVERVIEW

Prof. dr. Made Swastika Adiguna, SpKK(K), FINSDV, FAADV

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin,

FK Universitas Udayana/ RSUP Sanglah

Denpasar, Bali

Abstrak

Onikomikosis merupakan infeksi jamur pada kuku yang disebabkan oleh jamur dermatofita, ragi, atau kapang. Sedangkan tinea unguium istilah untuk infeksi kuku akibat dermatofita. Secara umum, penyebab 80-90% kasus onikomikosis yang sering ditemukan adalah dermatofita *Trichophyton rubrum* dan *Trichophyton mentagrophytes*. Di Indonesia, penyebab yang banyak dilaporkan adalah *Candida spp.*, *T. rubrum* dan *T. mentagrophytes*. Manifestasi klinis onikomikosis antara lain perubahan warna kuku atau diskromasi, penebalan kuku, onikolisis, dan debris subungual. Onikomikosis mempengaruhi kualitas hidup penderitanya, antara lain nyeri, kesulitan memakai sepatu dan melakukan pekerjaan, infeksi sekunder, hingga masalah penampilan secara kosmetik. Oleh karena itu penderita onikomikosis berusaha mengobati keluhannya hingga sembuh. Terapi onikomikosis bertujuan untuk menghilangkan jamur dan menghasilkan kuku yang normal. Beberapa modalitas terapi yang telah dikenal meliputi obat antijamur sistemik dan topikal, terapi bedah, terapi alternatif lainnya yaitu laser, fotodinamik, iontoforesis dan *ultrasound*, serta kombinasi antara modalitas terapi tersebut. Prognosis onikomikosis dipengaruhi oleh karakteristik dan morbiditas penderita, gambaran klinis kuku dan organisme penyebab.

Kata kunci: *onikomikosis, kuku, dermatofita, ragi, kapang, diskromasi, onikolisis, debris subungual*

Pendahuluan

Onikomikosis berasal dari bahasa Yunani, dari kata “*onyx*” yang berarti kuku dan “*mykes*” yang berarti jamur. Istilah onikomikosis digunakan untuk semua infeksi jamur pada kuku. Penyakit ini dapat disebabkan oleh jamur dermatofita, ragi, atau kapang.¹ Sedangkan tinea unguium istilah untuk infeksi kuku akibat dermatofita.^{2,3} Prevalensi onikomikosis berbeda-beda antar negara di dunia. Negara Barat melaporkan prevalensinya sekitar 2-18% dari populasi dan negara tropis Asia melaporkan prevalensinya sebesar 8,1%. Di Indonesia,

prevalensinya menunjukkan angka yang lebih rendah, yaitu 3,5-4,7% diantara kasus dermatomikosis.³

Secara umum, penyebab onikomikosis yang sering ditemukan adalah dermatofita *Trichophyton rubrum* (*T.rubrum*) dan *Trichophyton mentagrophytes* (*T.mentagrophytes*) sekitar 80-90% kasus.⁴ Di Indonesia, penyebab yang banyak dilaporkan adalah *Candida spp.*, *T.rubrum* dan *T.mentagrophytes*.³ Banyak faktor risiko yang berperan dalam onikomikosis, antara lain usia, jenis kelamin, genetik, faktor lingkungan yaitu iklim panas, lembab, sering menggunakan sepatu tertutup, berjalan tanpa menggunakan alas kaki, trauma berulang pada kuku, hiperhidrosis, dan penggunaan pemotong kuku secara bersama., aktivitas olahraga, imunodefisiensi, diabetes mellitus dan riwayat infeksi dermatofita pada lokasi lain.^{3,4}

Manifestasi klinis onikomikosis antara lain perubahan warna kuku atau diskromasi, penebalan kuku, onikolisis, dan debris subungual. Onikomikosis yang paling sering ditemukan adalah tinea unguium.⁵ Onikomikosis mempengaruhi kualitas hidup penderitanya, akibat dari masalah yang timbul baik secara fisik, fungsi dan psikis, antara lain beberapa kasus merasakan nyeri, kesulitan memakai sepatu dan melakukan pekerjaan, infeksi sekunder, hingga masalah penampilan secara kosmetik. Oleh karena itu, penderita onikomikosis berusaha mengobati keluhannya hingga sembuh.^{4,6}

Terapi onikomikosis bertujuan untuk menghilangkan jamur dan menghasilkan kuku yang normal.⁶ Hingga saat ini terapi onikomikosis masih merupakan tantangan karena secara umum memakan waktu yang lama, membutuhkan biaya yang mahal serta memiliki angka kegagalan yang cukup tinggi.⁷ Beberapa modalitas terapi yang telah dikenal meliputi obat antijamur sistemik yaitu , terbinafin, itrakonazol, flukonazol, obat antijamur topikal antara lain amorolfin dan siklopiroks, terapi bedah yaitu avulsi kuku, terapi alternatif lainnya seperti laser, fotodinamik, iontoforesis dan *ultrasound*, serta kombinasi antara modalitas terapi tersebut.^{3,4}

Manifestasi Klinis dan Klasifikasi

Manifestasi klinis onikomikosis dipengaruhi oleh pola invasi jamur terhadap kuku, dandikenal menjadi 5 klasifikasi onikomikosis sebagai berikut:^{3,9,10}

1. Onikomikosis Subungual Distal dan Lateral (OSDL)

Merupakan tipe yang paling banyak ditemukan. Pada onikomikosis subungual distal dan lateral jamur melakukan invasi melalui hiponikium di bagian distal atau lipat kuku lateral lalu menuju ke lempeng kuku yang menyebar ke bagian proksimal. Secara klinis, kuku

tampak kusam dan perubahan warna (diskromasi) menjadi putih kekuningan, coklat hingga hitam di bagian distal maupun lateral, onikolisis dan hiperkeratosis subungual. OSDL juga sering disertai dengan dermatofitoma yaitu penebalan kuku bentuk longitudinal atau oval berwarna kekuningan atau putih yang berisi jamur.

2. Onikomikosis Subungual Proksimal (OSP)

Infeksi jamur dimulai dari lipatan kuku proksimal melalui kutikula yang meluas ke distal, tampak area berwarna putih di bawah lipatan kuku proksimal, onikolisis, hiperkeratosis, dan bercak atau garis transversal.

3. Onikomikosis Superfisial (OS)

Varian klinis ini jarang ditemukan dan sering terdapat pada pasien imunokompromais. OS terjadi apabila jamur menginvasi langsung lapisan superfisial lempeng kuku, ditandai dengan bercak atau garis transversal berwarna putih keruh berbatas tegas dan dapat berkonfluens.

4. Onikomikosis Endoniks (OE)

Pada onikomikosis endoniks, jamur menginfeksi lapisan superfisial lempeng kuku dan berpenetrasi hingga lapisan dalam. Secara klinis, kuku tampak berwarna putih seperti susu dan adanya pelepasan kuku secara lamelar.

5. Onikomikosis Total Distrofik (OTD)

Terbagi menjadi dua varian, antara lain onikomikosis total distrofik primer yang ditemukan pada kandidiasis mukokutan kronik atau imunokompromais dan onikomikosis total distrofik sekunder merupakan kondisi lanjut dari keempat bentuk onikomikosis sebelumnya. Pada OTD, kuku tampak penebalan difus, warna kuning kecoklatan, disertai pembengkakan falangs distal.

Diagnosis Onikomikosis

Anamnesis dan gambaran klinis saja pada umumnya sulit untuk memastikan diagnosis, maka diperlukan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis dan mengetahui penyebab onikomikosis. Pemeriksaan penunjang tersebut yaitu pemeriksaan mikroskopik langsung dan pemeriksaan dengan biakan atau kultur untuk identifikasi jamur penyebab, pemeriksaan dengan dermoskopi dan histopatologi.^{3,9}

Pemeriksaan mikroskopik langsung diperlukan bahan dari kerokan kuku pada sediaan KOH 20-30% dalam air atau dalam dimetilsulfoksida (DMSO) 36-40% untuk mempermudah lisis keratin sehingga dapat melihat adanya hifa, pseudohifa, spora, dan blastospora.^{3,10} Pada

gambaran mikroskopik langsung bila penyebabnya elemen jamur dermatofita maka akan terlihat sebagai dua garis lurus sejajar yang transparan (*double contour*) tersusun atas hifa bersepta maupun bercabang, kadang ditemukan deretan spora di ujung hifa. Kandida terlihat sebagai spora atau konidia yang bulat atau lonjong, bila bergerombol disebut blastospora atau blastokonidia, kadang ada yang menonjol di dinding spora seperti angka 8 (*budding yeast*). Juga terlihat sebagai pseudohifa sebagai untaian sosis.¹¹

Pemeriksaan biakan atau kultur menggunakan media Agar Sabouraud, juga dikenal sebagai *gold standard* dalam menengakkan diagnosis onikomikosis. Agar Sabouraud merupakan media universal karena dapat digunakan untuk mengisolasi semua jenis jamur. Evaluasi pada media biakan adalah morfologi keseluruhan koloni (depan) yaitu warna, tekstur, topografi dan lamanya tumbuh, lalu bagian sebaliknya (*reverse*) untuk melihat ada atau tidaknya pigmen yang khas, dan morfologi mikroskopis yaitu ukuran, bentuk, topografi dan susunan spora atau konidia (makrokonidia, mikrokonidia), jenis tambahan seperti hifa.¹¹

Pemeriksaan dengan dermoskopi atau dikenal onikoskopi, prosedur yang mudah dan cepat, yang dapat membedakan onikolisis pada OSDL dengan onikolisis oleh trauma. Gambaran onikolisis ditandai dengan pinggir kuku yang iregular atau *spike* dan garis-garis longitudinal dari bagian proksimal kearah distal pada tepi onikolisis, dan perubahan warna pada kuku.¹²

Bila secara klinis kecurigaan onikomikosis besar, tetapi hasil sediaan mikroskopik langsung maupun biakan negatif, pemeriksaan histopatologi dapat membantu. Dapat dilakukan biopsi kuku atau *nail clippings* dengan pewarnaan *periodic acid-shiff (PAS)* untuk membantu memastikan bahwa jamur terdapat didalam lempeng kuku dan bukan komensal atau kontaminan diluar lempeng kuku.^{9,11}

Terapi Onikomikosis

Terapi onikomikosis bertujuan untuk mengeradikasi jamur dari kuku yang dibuktikan dengan sediaan mikroskopis maupun biakan dan mencapai kesembuhan secara klinis.³

Beberapa prinsip dalam pemilihan terapi onikomikosis, antara lain tipe onikomikosis, keterlibatan matrik kuku, lokasi kuku (jari tangan atau jari kaki), jumlah kuku yang terlibat, agen penyebab, derajat keparahan, efek samping obat, interaksi obat, kemudahan penggunaan obat dan harga obat.^{1,3,13}

Modalitas terapi yang telah dikenal meliputi obat antijamur sistemik yaitu terbinafin, itrakonazol, flukonazol, obat antijamur topikal antara lain amorolfin dan siklopiroks, terapi

bedah seperti avulsi kuku, terapi alternatif lainnya yaitu laser, fotodinamik, iontoforesis dan *ultrasound*, serta kombinasi antara modalitas terapi tersebut.^{3,4} Pada beberapa studi melaporkan bahwa banyak kasus onikomikosis gagal dengan monoterapi, karena disebabkan oleh pertumbuhan kuku yang lambat dan konsentrasi obat yang suboptimal di kuku.¹⁴ Sedangkan terapi kombinasi obat antijamur sistemik dan topikal menunjukkan angka kesembuhan yang lebih tinggi dibandingkan hanya pemberian monoterapi, karena terapi kombinasi ini dapat meningkatkan aktifitas fungisidal, mengurangi resistensi obat, mencegah kekambuhan, meningkatkan toleransi dan keamanan obat.^{3,14} Selain itu, terapi kombinasi juga efektif pada kasus onikomikosis jari kaki derajat berat.¹⁴

Obat Antijamur Topikal

Penetrasi obat topikal pada lempeng kuku dipengaruhi oleh kondisi keratin kuku yang keras dan padat, sehingga untuk meningkatkan penetrasi obat tersebut dibuat formulasi sediaan topikal *nail lacquer*. Bentuk sediaan ini mampu untuk memfasilitasi pengiriman obat secara transungual pada lempeng kuku, dan bila mengering akan membentuk suatu biofilm yang akan mendepositkan kandungan obat penetrasi ke kuku dan membantu hidrasi pada kuku.¹⁵ Penetrasi obat secara transungual dapat ditingkatkan melalui metode mekanik dengan cara abrasi kuku, metode kimia dengan menggunakan agen yang bersifat keratolitik, atau metode fisik dengan menggunakan laser, sinar UV, atau terapi fotodinamik.^{16,17,18}

Terapi antijamur topikal dalam sediaan *nail lacquer* antara lain efinaconazol, tavaborol, siklopiroks, dan amorolfin. Siklopiroks 8% *nail lacquer* diaplikasikan tiap 24 jam, sedangkan amorolfin 5% *nail lacquer* diaplikasikan tiap 48 jam, selama 6-12 bulan. Amorolfin memiliki angka kesembuhan mikologis sekitar 38%-54% lebih tinggi daripada siklopiroks setelah terapi 6 bulan.^{14,19}

Obat Antijamur Sistemik

Obat sistemik yang dapat digunakan untuk terapi onikomikosis adalah terbinafin, itrakonazol, flukonazol, dan memiliki spektrum luas yaitu dermatofita, kandida dan kapang. Berbagai penelitian dilakukan untuk menilai kelebihan dan kekurangan masing-masing obat. Terbinafin merupakan antijamur bersifat fungisidal, dan derivat azol bersifat fungistatik.^{3,14}

Terbinafin diberikan dengan dosis 250 mg/hari selama 6 minggu, untuk kuku jari tangan dan selama 12 minggu untuk kuku jari kaki. Sedangkan itrakonazol efektif diberikan dalam bentuk dosis denyut yaitu 400 mg/hari selama 7 hari dengan periode bebas obat selama 3 minggu (1 dosis denyut). Pemberian 2 dosis denyut efektif untuk infeksi kuku jari tangan dan 3 dosis denyut efektif untuk kuku jari kaki. Flukonazol digunakan sebagai alternatif

itraconazol dan terbinafin. Suatu analisis literatur menunjukkan dosis pemberian flukonazol 150 mg tiap minggu selama 12 minggu hingga 12 bulan memberikan hasil yang efektif untuk tinea unguium dan onikomikosis non dermatofita.^{3,14,19}

Terapi Bedah

Avulsi kuku dapat mengurangi massa jamur dan meningkatkan penetrasi terapi antijamur sehingga menjadi pilihan bagi lesi yang resisten terhadap antijamur topikal dan sistemik.²⁰ Avulsi kuku dengan tindakan bedah dapat dipertimbangkan bila kelainan hanya pada 1-2 kuku, terdapat kontra indikasi terhadap obat sistemik, dan telah resisten terhadap obat. Tindakan bedah ini sebaiknya tetap dikombinasi dengan obat antijamur sistemik.²¹

Terapi Alternatif

Belum adanya terapi dengan hasil yang memuaskan untuk onikomikosis, mendorong untuk dilakukannya berbagai penelitian mengenai modalitas lain yang dapat digunakan sebagai terapi alternatif, antara lain:^{22,23,24}

1. Terapi laser memanfaatkan energi cahaya menjadi energi panas dan mekanik untuk menghancurkan jamur tanpa merusak jaringan sekitar, mengganggu kemampuan replikasi dan pertahanan hidup melalui mekanisme apoptosis, denaturasi enzim-enzim yang penting dalam aktivitas jamur dan meningkatkan sirkulasi jaringan sehingga menstimulasi proses imunologis. Pada terapi laser ini, banyak dilaporkan keberhasilan untuk terapi onikomikosis yaitu laser panjang gelombang yang dekat dengan spektrum inframerah (780-3000 nm), salah satunya adalah laser *Long Pulse Neodymium: Yttrium-Aluminium-Garnet* 1064nm (*LP Nd-YAG* 1064nm).
2. Terapi fotodinamik menggunakan spektrum cahaya tampak untuk mengaktivasi photosensitizer yang menghasilkan spesies oksigen reaktif yang mematikan jamur.
3. Iontoforesis menggunakan arus listrik rendah untuk meningkatkan transpor obat pada lempeng kuku sehingga masuk ke bantalan kuku dan matrik kuku.
4. *Ultrasound* merupakan alat terakhir yang sedang dikembangkan dan diujikan untuk meningkatkan penetrasi obat antijamur kedalam kuku.

Prognosis

Beberapa faktor yang berhubungan dengan prognosis buruk dari onikomikosis, terbagi dalam tiga kategori yaitu karakteristik dan morbiditas penderita, gambaran klinis kuku dan organisme penyebab.²⁵

Karakteristik dan morbiditas pasien meliputi usia tua (> 60 tahun), trauma kuku sebelumnya, riwayat onikomikosis sebelumnya, kondisi imunokompromais, penyakit pembuluh darah perifer dan diabetes mellitus yang tidak terkontrol. Gambaran klinis kuku antara lain hiperkeratosis subungual > 2mm, dermatofitoma, keterlibatan kuku > 50%, pertumbuhan kuku yang lambat, keterlibatan ibu jari, onikolisis berat, paronikia, keterlibatan matriks kuku, onikomikosis total distrofik. Untuk organisme penyebabnya adalah ragi, kapang dan infeksi campuran antara jamur dan bakteri. Apabila terdapat beberapa faktor tersebut, maka prognosis onikomikosis dapat dikatakan buruk.^{19,25}

Ringkasan

Onikomikosis merupakan infeksi jamur pada kuku yang disebabkan oleh jamur dermatofita, ragi, atau kapang. Di Indonesia, penyebab yang banyak dilaporkan adalah *Candida spp.*, *T.rubrum* dan *T.mentagrophytes*. Manifestasi klinis onikomikosis antara lain perubahan warna kuku atau diskromasi, penebalan kuku, onikolisis, dan debris subungual. Anamnesis, gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang diperlukan untuk menegakkan diagnosis, dan mengetahui penyebab onikomikosis. Terapi onikomikosis bertujuan untuk mengeradikasi jamur dari kuku yang dibuktikan dengan sediaan mikroskopis maupun biakan dan mencapai kesembuhan secara klinis. Modalitas terapi yang telah dikenal meliputi obat antijamur sistemik dan topikal, avulsi kuku, terapi alternatif lainnya yaitu laser, fotodinamik, iontoforesis dan *ultrasound*, serta kombinasi antara modalitas terapi tersebut. Prognosis dari onikomikosis berhubungan dengan beberapa faktor, yaitu karakteristik dan morbiditas penderita, gambaran klinis kuku dan organisme penyebab.

Daftar Pustaka

1. Kaur B, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2008;26(2):108-16.
2. Schieke SM, Garg A. Superficial Fungal Infection. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Edisi 8. New York: McGraw Hill Companies; 2012, p.2277-97.
3. Bramono K. Onikomikosis. Dalam: Bramono K, Suyoso S, Indriatni W, Ramali LM, WIdaty S, Ervianti E, editor. *Dermatomikosis Superfisialis Pedoman untuk Dokter dan Mahasiswa Kedokteran*. Edisi 2. Jakarta: Badan Penerbit FKUI;2013.p.86-99.
4. Thomas J, Jacobson GA, Narkowicz CK, Peterson GM, Burnet H, Sharpet C. Toenail Onychomycosis: An Important Global Disease Burden. *JCPT*. 2010;35:497-519.
5. Zane LT, Chanda S, Coronado D, Rosso JD. Antifungal Agents for Onychomycosis: New Treatment Strategies to Improve Safety. *Dermatology Online Journal*. 2016;22(3):1.

6. Lipner SR, Scher RK. Prognostic Factors in Onychomycosis Treatment. *J.Infect Dis Ther.* 2015;3:1.
7. Hees H, Raulin C, Baumler W. Laser Treatment of Onychomycosis: An Invitro Pilot Study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(12):913-7.
8. Grover C, Khurana A. Onychomycosis: Newer Insights in Pathogenesis and Diagnosis. *IJDVL.* 2012;78(3):263-70.
9. Piraccini BM, Alessandrini A. Onychomycosis: A Review. *Journal of Fungi.* 2015;1:30-43.
10. Hay RJ, Baran R. Onychomycosis: A Proposed Revision of the Clinical Classification. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:1219-27.
11. Nugroho SA. Pemeriksaan Penunjang Diagnosis Dermatomikosis Superfisial. Dalam: Bramono K, Suyoso S, Indriatni W, Ramali LM, WIdaty S, Ervianti E, editor. *Dermatomikosis Superfisialis Pedoman untuk Dokter dan Mahasiswa Kedokteran.* Edisi 2. Jakarta: Badan Penerbit FKUI;2013.p.154-66.
12. Piraccini BM, Balestri R, Starace M, Rech G. Nail digital dermoscopy (onychscopy) in the diagnosis of onychomycosis. *JEADV.* 2013;27:509-513.
13. Tabara K, Szewczyk AE, Bienias W, Wojciechowska A, Pastuszka M, Oszukowska M, et al. Amorolfine vs. Ciclopirox-Lacquer for the Treatment of Onychomycosis. *Postepy Derm Alergol.* 2015;32(1):40-45.
14. Ameen M, Lear JT, Madan V, Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists's Guidelines for The Management of Onychomycosis 2014. *British Journal of Dermatology.* 2014;171:pp.937-958.
15. Mathew F, et all. Understanding Our Natural Nail-Antifungal Agents. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.*2014;6(2):67-73.
16. Bhapkar GMP, Puttewar MTY, Patil RY. Topic Name-Nail Lacquer in Nail Diseases. *IOSR Journal of Pharmacy.*2013;3(9):24-48.
17. Surender V, Renu S, Ashima. Transungual Drug Delivery a Pivotal Remedy in Onychomycosis. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.*2016;8(4):370-381.
18. Rajendra VB, et all. Transungual Drug Delivery: An Overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.*2012;2(1):203-209.
19. Schieke SM, Garg A. Superficial Fungal Infection. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Edisi 8. New York: McGraw Hill Companies; 2012, p.2277-97.
20. Eisman S, Sinclair R. Fungal nail infection: diagnosis and management. *BMJ.* 2014;348:g1800.
21. Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis:Part I. *Journal of Dermatological Treatment.* 2008;19:72-81.
22. Bristow IR. The effectiveness of lasers in the treatment of onychomycosis: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2014;7:34.
23. Shohat M, Goldbegr NE. QSW Nd:YAG 1064nm & pulsed Nd:YAG 1064nm ;asers for the treatment of nail fungus. *Alma Lasers.* 2012:1-2.
24. Gupta AK, Simpson F. Device-based therapies for onychomycosis treatment. *Skin Ther Lett.* 2012;17:4-9.
25. Lipner SR, Scher RK. Prognostic Factors in Onychomycosis Treatment. *J.Infect Dis Ther.* 2015;3:1.