

# Antijamur Sistemik

**Max Joseph Herman**

*Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan  
Departemen Kesehatan RI, Jakarta*

## PENDAHULUAN

Jamur yang penting secara medis dapat dikelompokkan menjadi 4 kelompok morfologis yaitu ragi tulen seperti *Cryptococcus neoformans*, jamur yang menghasilkan pseudomiselium seperti *Candida albicans*, jamur filamen yang menghasilkan miselium sejati seperti *Aspergillus fumigatus* dan jamur bentuk ganda (ragi maupun filamen) bergantung pada kondisi kultur seperti *Histoplasma capsulatum*. Infeksi jamur atau mikosis secara tradisional dapat dibedakan menjadi mikosis superfisial yang mungkin diatasi secara sistemik maupun topikal.

Berlainan dengan bakteri yang merupakan organisme prokaryotik, jamur bersifat eukaryotik dengan dua struktur sel yang penting secara medis yaitu chitin dinding sel (bukan peptidoglikan sehingga tidak peka terhadap antibiotika yang menghambat sintesis peptidoglikan) dan ergosterol serta zymosterol membran sel. Garis besar perbandingan antara jamur dan bakteri dapat dilihat dalam **Tabel 1**.

**Tabel 1. Perbandingan jamur dan bakteri**

Parameter	Jamur	Bakteri
Diameter Inti Sitoplasma	± 4 µm eukaryotik ada mitokondria, retikulum endoplasma	± 1 µm prokaryotik tidak ada
Membran sel	ada steril	tidak ada (kecuali <i>Mycoplasma</i> )
Spora	seksual dan aseksual untuk reproduksi ada (beberapa)	endospora untuk pertahanan tidak ada
Dimorfisme termal Metabolisme	butuh C organik, tidak da anaerob obligatif	banyak tidak butuh C organik, banyak anaerob obligatif

Untuk tujuan terapi mikosis dapat dikelompokkan menjadi dermatofitosis, infeksi mukokutan dan infeksi sistemik. Derma-

tofosis umumnya melibatkan kulit, rambut dan kuku yang disebabkan oleh spesies Epidermophyton, Trichophyton dan Microsporum yang adakalanya membutuhkan terapi jangka panjang. Infeksi mukokutan hanya melibatkan candidiasis yang pada manusia umumnya disebabkan oleh *C. albicans* atau kadang-kadang *C. tropicalis* atau *C. parapsilosis* yang mempengaruhi kulit yang lembab atau membran berlendir seperti rongga mulut, saluran pencernaan, perianal dan vulvovaginal. Sedangkan mikosis sistemik dapat dikelompokkan lagi menjadi infeksi subkutan dan infeksi dalam dengan organisme penyebab yang biasanya masuk ke badan melalui pernapasan dan infeksi mungkin tersebar melalui darah ke organ lain.

Di samping amfoterisin B yang merupakan obat antijamur pilihan sejak dikenalnya akhir tahun 1950 sampai sekarang, pemakaian ketokonazol yang dikenal tahun 1981, flukonazol tahun 1990 dan itrakonazol tahun 1992 terus meningkat. Meski pun belum ada perbandingan data efikasi langsung, untuk banyak mikosis sistemik kelompok antijamur azol efektif dan merupakan alternatif aman dan amfoterisin B dan dua antijamur lama lain yaitu flusitosin dan mikonazol.

## MIKOSIS SISTEMIK

Infeksi jamur patogen melalui pernapasan mungkin hilang dengan sendirinya. Histoplasmosis akut, *coccidioidomycosis* dan blastomikosis serta kasus subakut cryptococcosis yang terbatas pada paru orang yang awalnya normal mungkin tidak membutuhkan terapi. Kemoterapi akan dibutuhkan bila pneumonia hebat, infeksi kronis, terjadi penyebaran atau pada penderita dengan gangguan kekebalan tubuh. Mikosis sistemik juga mungkin berat, bersifat kronis dan sulit didiagnosis. Karena sebagian besar antijamur tidak aktif terhadap bakteri dan tidak selalu mungkin untuk membedakan antara infeksi jamur, bakteri atau campuran keduanya hanya berdasarkan pada tanda dan

gejala, organisme penyebab harus diidentifikasi sebelum terapi dimulai. Hal ini penting khususnya karena antijamur pilihan untuk mikosis sistemik memiliki potensi besar untuk reaksi yang tidak diharapkan, misalnya amfoterisin B, hidrokortikosteroid dan mikonazol yang digunakan per iv serta flusitosin, KI dan ketokonazol yang digunakan per oral.

### Aspergilosis

Aspergilosis paru invasif terjadi pada penderita dengan kekebalan tubuh sangat menurun dan kurang memberikan respons terhadap terapi antijamur. Obat pilihan adalah amfoterisin B 0,5-1,0 mg/kg bobot badan per hari atau dalam kombinasi dengan rifampin maupun flusitosin yang sebaiknya diberikan saat infeksi dini.

### Blastomikosis

Obat pilihan sekarang adalah ketokonazol (400 mg sehari per oral selama 6-12 bulan) di samping itrakonazol (200-400 mg per hari) yang toleransinya lebih baik, sedangkan amfoterisin B (0,4 mg/kg bobot badan sehari selama 10 hari) dicadangkan bila ketokonazol tidak bisa digunakan, infeksi dalam dan progresif cepat atau blastomikosis dalam susunan saraf pusat.

### Candidiasis

Candidiasis saluran urine akibat kateter atau alat memerlukan terapi pada penderita batu ginjal, obstruksi saluran urine, transplantasi ginjal atau diabetes melitus yang tidak dikontrol. Selain invasi parenkim ginjal, irigasi amfoterisin B (50 µg/ml selama 5-7 hari) sudah mencukupi dan bila melibatkan parenkim dibutuhkan terapi per iv seperti halnya candidiasis organ dalam yang lain. Flusitosin digunakan dalam kombinasi dengan amfoterisin B khususnya pada *C.meningitis* karena difusi ke tempat infeksi tertentu lebih baik daripada amfoterisin B sehingga memungkinkan penurunan dosis amfoterisin B.

### Coccidiomycosis

Infeksi kronis oleh *Coccidioides immitis* kadang tidak memberikan respons terhadap kemoterapi dan memerlukan reseksi. Bila menyebar di luar paru amfoterisin B per iv bermanfaat sebagai terapi awal pada penderita sakit berat atau penurunan kekebalan tubuh, sedangkan ketokonazol berguna untuk supresi jangka panjang lesi kulit, tulang dan jaringan lunak penderita dengan kekebalan tubuh normal. Obat pilihan untuk infeksi meninge adalah amfoterisin B secara intratekal.

### Cryptococcosis

Amfoterisin B merupakan obat pilihan dengan dosis iv 0,4-0,5 mg/kg bobot badan dan lama terapi bergantung pada kecepatan kultur menjadi negatif. Penambahan flusitosin memungkinkan penurunan dosis amfoterisin B menjadi 0,3 mg/kg bobot badan. Toksisitas flusitosin dan kambuhan kerap kali terjadi pada kasus AIDS sehingga terapi supresif seumur hidup dengan amfoterisin B 1 mg/kg bobot badan per minggu dibutuhkan. Flukonazol juga terbukti bermanfaat untuk supresi pada kasus AIDS dan sebagai terapi primer untuk infeksi meningen ganas tertentu.

### Histoplasmosis

400 mg ketokonazol per hari dapat digunakan untuk

sebagian besar kasus histoplasmosis paru atau infeksi non meningen lain yang lebih ringan pada sistem kekebalan tubuh normal. Amfoterisin B juga dapat digunakan, dengan lama pengobatan 6-12 bulan untuk ketokonazol dan 10 minggu untuk amfoterisin B per iv. Pada kasus kambuhan dan AIDS dibutuhkan amfoterisin B iv mingguan setelah pengobatan intensif.

### Mukormikosis

Mukormikosis kraniofasial diatasi dengan amfoterisin B per iv, pembedahan dan kontrol diabetes melitus yang biasanya menyertainya. Mukormikosis paru-paru biasanya fatal meskipun diobati dengan amfoterisin B yang merupakan pilihan utama.

### Parakoksidiomikosis

Ketokonazol 400 mg per hari merupakan pilihan utama, untuk kasus berat dibutuhkan amfoterisin B awalnya dan pengobatan dilanjutkan paling tidak 6-12 bulan.

### Sporotrikosis

Larutan KI jenuh per orang merupakan pilihan utama untuk sporotrikosis limfokutan, sedangkan untuk paru dan tulang harus digunakan amfoterisin B meskipun sering gagal. Reseksi lokal lesi kecil dalam paru perlu dipertimbangkan. Pemakaian topikal antijamur biasanya tidak berhasil untuk mikosis kuku (onikomikosis), rambut (tinea capitis) serta mikosis subkutan seperti sporotrikosis dan kromomikosis yang membutuhkan terapi sistemik. Sebaliknya ada antijamur sistemik yang bisa digunakan untuk infeksi topikal seperti beberapa dan kelompok imidazol dan triazol yang digunakan untuk candidiasis mukokutan dan tinea versicolor.

Tabel 2. Terapi Antijamur untuk Mikosis Sistemik

Infeksi	Terapi dianjurkan	Terapi alternatif	Keterangan
Aspergilosis	amfoterisin B iv		imunopresi dosis 1 mg/kg/hari
Blastomikosis	amfoterisin B iv		
Kandidiasis	amfoterisin B iv	flusitosin po amfoterisin B iv	kombinasi
Koksidiomikosis	amfoterisin B iv	mikonazol iv ketokonazol po	tidak untuk kasus diseminasi
Cryptococcosis	amfoterisin B iv	flusitosin po amfoterisin B iv	kombinasi
Histoplasmosis	amfoterisin B iv	ketokonazol po	alternatif untuk kasus yang ringan
Parakoksidiomikosis	amfoterisin B iv atau ketokonazol po	mikonazol iv sulfonamid po	amfoterisin B untuk kasus serius
Sporotrikosis	amfoterisin B iv KI po		KI untuk limfatik
Mukormikosis			
Phykomikosis	amfoterisin B iv		
Zygomikosis			

### Profilaksis antijamur pada neutropenia

Pemakaian antijamur makin meningkat dalam pencegahan mikosis sistemik pada penderita neutropenia, khususnya mikonazol, flukonazol dan itrakonazol. Pada penerima transplantasi sumsum tulang flukonazol menurunkan frekuensi kolonisasi sebagian besar jamur, frekuensi mikosis sistemik dan mortalitas, sedangkan pada leukemia akut dosis yang sama

(400 mg per hari) tidak menurunkan frekuensi mikosis invasif tetapi menurunkan penggunaan empiris amfoterisin B dan tingkat mortalitas.

### AMFOTERISIN B

Amfoterisin B yang ditemukan dan diisolasi dan *strain Str. nodosus* pada tahun 1956 merupakan antibiotika kelompok makrolida poliena yang memiliki 7 ikatan rangkap konyugasi pada posisi trans dan 3-amino-3,6-dideoksimanosa yang berhubungan melalui ikatan glikosida. Sesuai dengan namanya sifat amfoter diberikan oleh gugus karboksil pada cincin utama dan gugus amino pada mikosamin. Kelarutannya dalam air yang kecil pada pH netral menyulitkan pemberian per iv hingga perlu solubilisasi melalui dispersi koloid dalam deoksikolat atau pembentukan derivat N-asil maupun ester dan gugus karboksi.

#### Aktivitas

Amfoterisin B aktif terhadap *Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Torulopsis glabrata*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides braziliensis*, *Aspergillus sp.* dan hanya aktif terbatas terhadap protozoa, *Leishmania braziliensis* dan *Naegleria fowleri* serta tidak memiliki aktivitas anti bakteri.

Aktivitasnya sebagian bergantung pada ikatannya pada lingkungan steroid, khususnya ergosterol, yang ada dalam membran sel jamur yang peka sehingga meningkatkan permeabilitas membran dan pada oksidasi sel-sel jamur; sedangkan resistensi umumnya terjadi karena mutan yang terbentuk memiliki kadar ergosterol yang berkurang dalam membran selnya dan strain tertentu memiliki kadar prazat ergosterol yang meningkat tetapi dengan afinitas lebih rendah terhadap antibiotika poliena. Kepekaan bervariasi antar spesies tetapi hampir seragam dalam suatu spesies dan MIC yang tepat bergantung pada metoda penetapannya.

#### Absorpsi, distribusi dan ekskresi

Absorpsi amfoterisin B dan saluran pencernaan hampir tidak ada, infus iv 0,5 mg/kg bobot badan berulang menghasilkan kadar plasma 1-1,5 µg/ml pada akhirnya dan kemudian menurun menjadi 0,5-1,0 µg/ml dalam 24 jam berikutnya. Obat dilepaskan dan bentuk kompleks dengan deoksikolat dalam aliran darah dan dalam plasma lebih dan 90% terikat pada protein khususnya B-lipoprotein. 2-5% dosis dikeluarkan dalam urine pada terapi harian dan eliminasi tidak berubah pada penderita anefrik atau hemodialisis. Kadar dalam cairan tubuh lebih kurang 2/3 kadar plasma dengan waktu paruh eliminasi I.k. 15 hari. Setelah terapi dihentikan amfoterisin B masih ada dalam serum selama 7-8 minggu karena dilepaskan perlahan dari depot jaringan. Dosis efektif bergantung pada tipe dan berat infeksi, biasanya dosis uji 1 mg/20 ml dextrosa 5% per iv selama 20-30 menit. Sementara itu suhu, denyut jantung, laju respirasi dan tekanan darah harus direkam. Bila fungsi jantung dan paru baik serta tidak ada reaksi samping yang berarti, maka dosis dapat dinaikkan menjadi 0,3 mg/kg bobot badan per iv selama 2-24 jam.

#### Efek samping

Sejumlah besar efek tidak diharapkan bisa timbul dan yang paling umum adalah demam (biasanya berkurang meskipun pemakaian dilanjutkan) dan azotemia serta didahului oleh dyspnea dan takikardia. Kemampuannya untuk membebaskan interleukin-1 dan faktor nekrosis tumor dari monosit dan makrofag murine invitro dapat menerangkan mekanisme pirogenitasnya. Azotemia terjadi pada 80% kasus mikosis dalam yang diberikan amfoterisin B dan toksisitas bergantung pada dosis, bersifat sementara dan meningkat pada pemakaian bersama obat nefrotoksik lain seperti aminoglikosida atau siklosporin. Meskipun demikian gangguan fungsional permanen tidak lazim pada fungsi ginjal yang awalnya normal, kecuali dosis melebihi 3-4 g untuk dewasa. Selama dan beberapa minggu setelah terapi mungkin terjadi asidosis tubular dan ekskresi ion kalium dan magnesium, sehingga biasanya dibutuhkan suplemen tambahan pada terapi jangka panjang serta pemantauan elektrolit serum minimal 2 x seminggu. Heparin 10 mg sering ditambahkan ke dalam infus dalam upaya mengurangi flebitis.

Amfoterisin B dapat berinteraksi dengan glikosida digitalis sehingga menimbulkan keracunan digitalis melalui mekanisme penurunan kalium darah.

#### Penggunaan

Terapi sistemik hanya diberikan untuk penderita di bawah pengawasan ketat dengan mikosis fatal progresif yang disebabkan oleh jamur yang peka dan harus dilanjutkan untuk waktu yang cukup, biasanya 2-4 bulan, untuk mencegah kekambuhan. Sedangkan pemakaian dalam kehamilan harus sangat berhati-hati meskipun belum ada bukti teratogenitas.

Cara penyimpanan, penyiapan dan pemakaian amfoterisin B harus diperhatikan benar-benar karena ketidak-stabilannya terhadap misalnya panas dan pH rendah, sedangkan dosis harus diindividualisasi atas dasar beratnya penyakit dan toleransi penderita.

Pemakaian iv utama untuk penatalaksanaan mukormikosis, aspergillosis invasif, sporotrikosis ekstrakutan dan kriptokokosis. Meskipun imidazol dan triazol bermanfaat pada blastomikosis, histoplasmosis, koksidioidomikosis dan parakoksidioidomikosis, lebih disukai amfoterisin B bila perkembangan penyakit sangat cepat seperti pada kasus imunitas menurun atau bila menyangkut susunan saraf pusat. Amfoterisin B juga dapat digunakan untuk neutropenia dan demam yang tidak memberikan respons terhadap antibakteri spektrum lebar dan pemakaian topikal hanya bermanfaat pada kandidiasis kulit.

### IMIDAZOL DAN TRIAZOL

Berbeda dengan amfoterisin B yang diproduksi secara alamiah, kelompok antijamur azol merupakan senyawa sintetik yang diklasifikasi sebagai imidazol (mikonazol dan ketokonazol) atau triazol (ittrakonazol dan flukonazol) bergantung kepada jumlah kandungan atom nitrogennya ada 2 atau 3. Struktur kimia dan profil farmakologis ketokonazol dan ittrakonazol sama, flukonazol unik karena ukuran molekulnya yang kecil dan lipofilisitasnya yang lebih kecil.

Efek antijamur azol terutama ditujukan pada ergosterol yang merupakan sterol utama dalam membran sel jamur. Inhibisi sin-

tesis sterol melalui interaksi dengan demetilase C<sub>14A</sub> suatu enzim yang bergantung pada sitokrom P-450 yang dibutuhkan untuk perubahan lanosterol menjadi ergosterol. Kekurangan ergosterol menyebabkan fluiditas membran sehingga menurunkan aktivitas enzim yang berkaitan dengan membran dan mengakibatkan peningkatan permeabilitas serta hambatan pertumbuhan dan perbanyakan sel. Efek antijamur lain dan azol mencakup inhibisi respirasi endogen, interaksi toksin dengan fosfolipia membran dan transfer morfogenetik ragi menjadi bentuk misel. Sebagai perbandingan amfoterisin B terikat irreversibel pada ergosterol dan flusitosin menghambat sintesis protein.

Interaksi azol dengan demetilase C<sub>14A</sub> dalam sel jamur juga menyokong efek toksis utama azol pada sel mammalia, misalnya secara klinis ketokonazol menyebabkan kelainan endokrin pada manusia karena inhibisi enzim sitokrom P-450 yang dibutuhkan untuk sintesis hormon steroid adrenal dan gonad. Akan tetapi efek tidak diharapkan ini malah dimanfaatkan untuk mengurangi produksi hormon steroid pada sindroma Cushing atau kanker prostat. Suatu perbedaan penting antara imidazol dan triazol adalah afinitas triazol yang lebih besar terhadap enzim sitokrom P-450 dan jamur dibandingkan dengan manusia.

### Farmakologi

Ketokonazol dan itraconazol hanya tersedia per oral dan merupakan basa lemah yang membutuhkan lingkungan asam untuk solubilisasi dan absorpsi yang optimal (penggunaan penyekat reseptor histamin H<sub>2</sub> menurunkan absorpsi). Variabilitas makanan mengurangi absorpsi dan ketersediaan-hayati ketokonazol, sebaliknya untuk itraconazol malah meningkat 2 sampai 3 kali bila bersama makanan dibandingkan dengan perut kosong. Variasi ambang plasma puncak setelah dosis tunggal 200 mg ketokonazol dan itraconazol lebih kurang 0,3-3,0 µg/ml. Kadar plasma puncak itraconazol, tetapi tidak ketokonazol, 3-5 x lebih besar setelah 7-14 hari terapi dibandingkan dengan setelah pemakaian dosis tunggal. Untuk mempersingkat waktu mencapai keadaan setimbang pada infeksi serius dianjurkan dosis 200 mg 3 dd itraconazol; absorpsinya tidak berubah oleh adanya makanan atau keasaman lambung. Kadar plasma puncak hampir sama dengan dosis dicapai dalam 2-4 jam setelah pemakaian oral serta 2-2,5 kali lebih besar pada keadaan setimbang (yang dicapai dalam 6-10 hari setelah terapi dimulai) dibandingkan setelah dosis tunggal.

Ketokonazol dan itraconazol terikat kuat pada protein plasma (>99%) tetapi obat yang bebas terdistribusi baik ke semua jaringan. Karena lipofilisitasnya kadar keduanya, khususnya itraconazol, dalam urine dan cairan serebrospinal lebih kecil dan 1,0 µg/ml. Kadar itraconazol dalam tulang, hati, eksudat radang, sputum dan jaringan adiposa serta keratin mencapai 5 µg/ml pada pemakaian 200-400 mg sehari. Flukonazol mirip dengan non-azol, flusitosin, dalam hal kelanutannya yang besar dalam air, sedikit terikat pada protein plasma dan volume distribusi mendekati air tubuh total. Kadar flukonazol dalam hampir semua jaringan dan cairan > 50% kadar plasmanya dan khususnya tinggi dalam urine dan cairan otak. Kadar puncak dalam cairan serebrospinal pada meningitis fungal mendekati

70-90% kadar puncak plasma, demikian pula kadarnya dalam urine mungkin > 100 µg/ini dan jauh lebih tinggi dan pada oral azol lainnya.

Metabolisme ketokonazol dan itraconazol terutama di hati dan dikeluarkan hampir seluruhnya dalam feces dan urine. Dari lebih 30 metabolit itraconazol yang diketahui, hanya hidroksi-itraconazol yang memiliki aktivitas antijamur dan dikeluarkan lebih cepat dan pada itraconazol sendiri meskipun kadar plasma metabolit ini pada keadaan setimbang hampir dua kali lipat dari senyawa induknya. Oleh karena itu kadar plasma itraconazol yang diukur dengan cara spesifik seperti HPLC jauh lebih rendah dibandingkan dengan cara biologis. Waktu paruh terminal ketokonazol dan itraconazol pada keadaan setimbang 7-10 jam dan 24-42 jam serta akan meningkat dengan naiknya dosis dari 100 menjadi 400 mg sehari yang menunjukkan bahwa jalur metabolisme dalam hati sudah jenuh dalam rentang dosis terapi. Karena hanya sedikit itraconazol dan ketokonazol dikeluarkan dalam urine, maka diperlukan penyesuaian dosis pada gagal ginjal. Berbeda halnya pada metabolisme flukonazol yang sedikit, 80% dosisnya dikeluarkan dalam bentuk utuh dalam urine dengan waktu paruh eliminasi terminal meningkat dari 1.k. 30 jam pada fungsi ginjal normal menjadi 98 jam pada gagal ginjal serius (kecepatan filtrasi glomerulus <20 ml/mt).

### Aktivitas dan resistensi

Baik imidazol maupun triazol aktif terhadap *Cryptococcus neoformans*, *C. albicans*, dan jamur dimorf yang umum seperti *Coccidioides brasiliensis* dan *Sporothrix schenckii*. Kecuali-an yang nyata adalah ketidak-aktifan mikonazol terhadap *B. dermatidis*. Itraconazol lebih aktif dan yang lain terhadap *Aspergillus sp.*

Sampai saat ini timbulnya resistensi terhadap azol yang klinis penting meskipun setelah terapi jangka panjang jarang, tetapi kegagalan terus meningkat pada kasus HIV.

### Efek samping

Ketokonazol, flukonazol dan itraconazol lebih ditolerir daripada antijamur yang lebih tua. Gejala gastrointestinal yang berkaitan dengan dosis paling umum, tetapi hingga dosis 400 mg sehari jarang sampai mengharuskan penghentian terapi. Meskipun sebagian besar penderita dengan induksi kenaikan kadar aminotransferase plasma bersifat asimtomatik, ketokonazol dan lebih jarang lagi triazol mungkin menimbulkan hepatitis yang klinis penting atau fatal. Studi fungsi hati, khususnya penentuan aminotransferase plasma, harus dilakukan sebelum pengobatan dan secara berkala sesudahnya dan karena umumnya kasus hepatitis akibat azol terjadi dalam beberapa bulan tahap awal terapi, waktu ini pemantauan sangat penting. Terapi selalu harus dihentikan bila hepatitis simptomatik atau ada bukti lab disfungsi hati yang persisten atau progresif. Ruam kulit eksfoliatif termasuk sindrom Steven Johnson yang fatal dijumpai pada penerima flukonazol yang menderita AIDS dan *multiple drug therapy*.

Perbedaan utama toksisitas potensial antara ketokonazol dan triazol yang lebih baru adalah efeknya terhadap steroidogenesis. Pada dosis > 400 mg sehari ketokonazol secara reversibel menghambat sintesis testosteron (dan karena itu estradiol)

dan kortisol yang mengakibatkan berbagai gangguan endokrin seperti ginekomastia, oligospermia, berkurangnya libido, impotensi, ketidak-teraturan menstruasi dan kadang insuffisiensi adrenal. Sebaliknya flukonazol dan itrakonazol dalam dosis yang dianjurkan tidak menghambat steroidogenesis.

### Interaksi obat

Interaksi azol dengan obat lain seperti fenobarbital, HCT, metilprednisolon, klordiazepoksid dan karbamazepin tidak begitu penting dan diketahui jelas. Sebagian besar interaksi terjadi melalui mekanisme inhibisi absorpsi azol yang menyebabkan penurunan ketersediaan hayati atau interferensi aktif enzim mikrosom hati yang mengubah metabolisme dan kadar plasma azol atau obat yang berinteraksi atau keduanya. Tingkat interaksi dengan enzim hati bervariasi antar penderita, dosis azol dan obat yang bersangkutan. Ketokonazol invitro memiliki efek inhibisi jauh lebih besar daripada flukonazol dan itrakonazol terhadap sitokrom P450 katalis perubahan siklosporin menjadi metabolit utamanya, tetapi ketiga azol tersebut meningkatkan nyata kadar plasma siklosporin pada transplantasi organ sehingga pemberian bersama obat lain yang dapat berinteraksi membutuhkan pemantauan cermat kadar plasma azol maupun obat yang berkaitan.

### Penggunaan

Sampai kini peran azol oral dalam penatalaksanaan kandidemia atau kandidiasis yang menyebar belum jelas, tetapi hasil penelitian menunjukkan bahwa flukonazol dan amfoterisin B sama efektifnya untuk terapi kandidemia (khususnya infeksi karena kateter) pada penderita tanpa neutropenia. Untuk kandidiasis ginjal atau kandiduria karena kadarnya dalam bentuk aktif yang tinggi dalam urine, flukonazol sangat bermanfaat dan lebih disukai daripada flusitosin yang juga dikeluarkan cepat melalui saluran urine karena lebih ditolerir dan jarang menimbulkan resistensi. Flukonazol juga merupakan alternatif efektif dan aman dan amfoterisin B untuk penatalaksanaan kandidiasis serius pada penerima transplantasi organ, khususnya yang menggunakan siklosporin.

Flukonazol merupakan azol paling baik untuk meningitis akibat kriptokokus karena penetrasinya yang tinggi ke dalam cairan serebrospinal dan sebanding dengan amfoterisin B sebagai terapi primer termasuk pada kasus AIDS yang membutuhkan terapi pemeliharaan seumur hidup untuk mencegah kambuhan. Setelah perbenihan cairan serebrospinal negatif, flukonazol lebih unggul daripada amfoterisin B karena kambuhan dan efek samping yang lebih sedikit.

Sejak dikenalnya ketokonazol tahun 1981, antijamur azol makin penting perannya dalam penatalaksanaan mikosis endemik (blastomikosis, koksidiomikosis, histoplasmosis). Untuk blastomikosis maupun histoplasmosis dibutuhkan 400-800 mg ketokonazol atau 200-400 mg itrakonazol sehari sebagai alternatif dari amfoterisin B, sedangkan untuk koksidiomikosis yang relatif paling sulit diatasi azol yang lebih baru memberikan keuntungan dalam hal toleransi yang lebih baik, khususnya untuk pemakaian jangka panjang dibandingkan dengan amfoterisin B atau mikonazol yang harus digunakan per iv dengan dosis total

tinggi. Sediaan parenteral mikonazol dalam minyak jarak polietoksi per iv atau intratekal sudah jarang digunakan dengan berkembangnya obat yang lebih baru.

**Tabel 3. Sifat Farmakologis Antijamur Sistemik**

Parameter	Amfoterisin B	Flusitosin	Mikonazol	Ketokonazol	Itrakonazol	Flukonazol
Bioavail. (%)	< 5	> 80	25	75*	> 70	> 80
Ik. protein (%)	91-95	4	91-93	99	> 99	11
Vol. dist. (l/kg)	4.0	0.6-0.7	-	-	-	0.7-0.8
Puncak plasma (pg/ml)	1.2-2.0	30-45	1.2-2.5	1.5-3.1	0.2-0.4	10.2
dosis (mg)	50 iv	2000 po	400 iv	200 po	200 po	200 po
Waktu puncak (jam)	-	2	-	1-4	4-5	2-4
t <sub>1/2</sub> elim.	15 hr	3-6 j	20-24 j	7-101	24-42 j	23-31 j
Obat utuh dalam urine (%)	3	> 75	1	2-4	< 1	80
Kadar dalam cairan otak/plasma (%)	2-4	> 75	5-10	< 10	< 1	> 70
pKa	5.5;10.0	-	6.65	-	-	-

\* Relatif terhadap larutan oral pada subyek normal

### GRISEOFULVIN

Pertama kali diisolasi dan *Penicillium griseofulvum* tahun 1939 dan tidak aktif terhadap bakteri sehingga diabaikan saja. Baru tahun 1946 setelah dikenalnya griseofulvin dan *Penicillium janczewski* yang aktif terhadap jamur, melalui berbagai penelitian akhirnya tahun 1958 uji klinik dimulai serta dikembangkan sebagai antijamur.

Griseofulvin praktis tidak larut dalam air, bersifat termotabil dan aktif invitro terhadap berbagai spesies *Microsporum*, *Epidermophyton* dan *Trichophyton* serta inaktif terhadap bakteri atau jamur lain, ragi, *Actinomyces* atau *Nocardia*. Griseofulvin mematikan sel jamur muda yang metabolismenya aktif tetapi hanya menghambat pertumbuhan sel jamur yang lebih tua. Manifestasi morfologis yang menonjol dan kerja griseofulvin adalah produksi sel-sel inti ganda saat obat menghambat mitosis jamur. Griseofulvin menyebabkan pemutusan berkasmitotik melalui interaksi dengan mikrotubulus terpolimerisasi.

### Farmakologi

Per oral 0,5 g griseofulvin menghasilkan kadar puncak plasma lebih kurang 1 µg/ml dalam 4 jam dengan variasi lebar karena ketidak-larutannya. Absorpsi dapat ditingkatkan bila digunakan bersama makanan berlemak dan karena disosiasi serta disagregasi menentukan ketersediaan-hayati maka digunakan bentuk mikro atau ultramikro. Waktu paruh plasma ± 1 hari dan sekitar 50% dosis dijumpai dalam urine dan waktu 5 hari terutama dalam bentuk metabolit yaitu 6-metil-griseofulvin. Griseofulvin terdepositasi dalam prekursor sel keratin dan saat diferensiasi tetap terikat sehingga bersifat resisten terhadap invasi jamur yang ditunjukkan oleh pertumbuhan baru rambut atau kuku yang pertama kali bebas jamur.

**Aktivitas**

Aktif terhadap sp. *Microsporum*, *Trichophyton* atau *Epidermophyton* yang menimbulkan infeksi pada kulit. Infeksi yang segera dapat ditangani dengan griseofulvin meliputi infeksi rambut (tinea capitis) akibat sp. *Microsporum* dan *Trichophyton*, ringworm kulit, tinea cruris dan corporis.

**Efek samping dan interaksi obat**

Insiden reaksi samping serius jarang, biasanya sakit kepala yang kadang berat tetapi sementara terjadi. Manifestasi sistem saraf lain adalah neuritis tepi, letargi, konfusi, vertigo, pandangan kabur dan peningkatan efek alkohol; sedangkan terhadap saluran pencernaan antara lain mual, muntah, diare, flatulen, mulut kering dan stomatitis. Efek hematologis yang mungkin adalah leukopenia, neutropenia, monositosis yang sering kali hilang bila terapi dihentikan (uji darah harus dilakukan minimal 1 x seminggu selama bulan pertama terapi). Efek terhadap ginjal yang umum albuminuria dan cylindruria tanpa gagal ginjal serta terhadap kulit berupa ruam kulit, eritema, fotosensitivitas dan erupsi vesicular.

Griseofulvin menginduksi enzim mikrosom hati sehingga meningkatkan kecepatan metabolisme warfarin dan kadang dibutuhkan penyesuaian dosis warfarin, sebaliknya barbiturat dapat menurunkan absorpsi griseofulvin dalam saluran pencernaan.

**Penggunaan**

Griseofulvin tersedia dalam berbagai dosis (125, 250 dan 500 mg), untuk dewasa 0,5-1,0 g dan anak-anak 10 mg/kg bobot badan sehari. Dosis lebih besar dapat digunakan untuk jangka pendek pada infeksi luas dan serius, kemudian diturunkan bila

sudah ada respons. Hasil terbaik akan diperoleh bila terapi dalam interval 6 jam dan harus dilanjutkan sampai kulit, rambut atau kuku yang bebas infeksi tumbuh menggantikan jaringan yang terinfeksi, setidaknya-tidaknya 1 bulan untuk infeksi kulit kepala dan rambut, 6-9 bulan untuk infeksi kuku tangan serta 1 tahun untuk kuku kaki.

**FLUSITOSIN**

**Aktivitas dan resistensi**

Merupakan senyawa pirimidin terflorinasi sintesis yaitu 5-floro-sitosin yang mulanya dikembangkan sebagai antikanker tetapi ternyata secara klinis aktif terhadap jamur nonfilamen seperti *Cryptococcus neoformans*, sp. *Candida*, *Torulopsis glabrata* dan penyebab kromomikosis. Aktivitasnya bergantung pada pengubahannya menjadi 5-floro-urasil dengan melepaskan amin dan kemudian dimetabolisme pertama kali oleh enzim pyrofosforilase UMP menjadi asam 5-floro-uridilat yang berkaitan dengan RNA jamur (melalui sintesis 5-floro-uridin trifosfat) yang penting dalam sintesis nukleoprotein atau dimetabolisme menjadi asam 5-floro-deoksi-uridilat (inhibitor poten sintetase timidilat) yang mengganggu sintesis DNA. Dalam hal ini sel mammalia tidak mengubah flusitosin menjadi 5-floro-urasil.

Resistensi mudah timbul dan kadang selama dalam waktu pengobatan karena kemungkinan hilangnya permease yang dibutuhkan untuk transport sitosin atau penurunan aktivitas pyrofosforilase UMP dan deaminase sitosin. Oleh karena itu sering digunakan dalam kombinasi dengan amfoterisin B yang memberikan keuntungan tambahan dalam hal penurunan dosis amfoterisin B yang dibutuhkan dan diduga amfoterisin B dengan

**Tabel 4. Efek Samping Antijamur Sistemik**

Organ/Sistem	Amfoterisin B	Flusitosin	Mikonazol	. Ketokonazol	Flukonazol	Itrakonazol
Saluran pencernaan	mual, muntah, anoreksia	mual, muntah, diare, nyeri abd.	mual, muntah	mual, muntah, anoreksia, nyeri abd.	mual, muntah	mual, muntah
Kulit	-	ruam	ruam, pruritus	ruam, pruritus	ruam eksfol.	ruam, pruritus
Hati	-	> amino-transferase hepatitis	-	> amino-transferase hepatitis	> amino-transferase hepatitis	> amino-transferase hepatitis
Sumsum tulang	anemia	anemia, leukopenia	anemia, leukopenia	-	-	-
Ginjal	azotemia, asidosis tubular, hipokalemia, hipomagnesia	trombositopenia	trombositopenia	-	-	-
Sistem endokrin	-	-	hiperlipidemia, hiponatremia	insuff. ginjal, impotensi, gynecomastia < libido, gg. menstruasi	-	hipokalemia hipertensi edema, impotensi
Lainnya	tromboflebitis, sakit kepala, demam	konfusi, sakit kepala	flebitis, demam, psikosis	sakit kepala, demam, fotofobia	sakit kepala, seizure	sakit kepala, pusing

mengganggu permeabilitas membran jamur memudahkan masuknya flusitosin ke dalam sel jamur.

### Farmakologi

Per oral absorpsi dan saluran pencernaan baik dan ambang puncak plasma 70-80 µg/ml dicapai dalam waktu 1-2 jam setelah dosis oral 37,5 mg/kg bobot badan dengan distribusi ke seluruh tubuh serta ambang dalam cairan otak dan saraf pusat mendekati 80% ambang plasma. Ikatan dengan protein plasma kecil dan eliminasi terutama dalam bentuk utuh melalui urine (63-84%) dengan bersihan ± 75% dan bersihan kreatinin dan waktu paruh 3-6 jam pada orang normal atau mungkin mencapai 200 jam pada gagal ginjal. Oleh karena itu pada insufisiensi ginjal perlu pemantauan kadar obat dalam darah dan dipelihara antara 50-100 µg/ini. Pada fungsi ginjal normal biasanya dosis total 50-150 mg/kg bobot badan per hari dalam dosis terbagi dengan selang waktu 6 jam dan bila dalam kombinasi dengan amfoterisin B dosis lazim amfoterisin B 0,3 mg/kg bobot badan per hari dan flusitosin 150 mg/kg bobot badan per hari dalam 4 dosis. Farmakokinetika obat pada orang normal dan pada insufisiensi ginjal menjadi dasar untuk modifikasi dosis pada gagal ginjal.

### Efek samping

Meskipun tidak setoksik amfoterisin B, flusitosin dapat menyebabkan ruam kulit, mual, muntah dan diare serta enterocolitis. Efek samping serius yang umum adalah penekanan fungsi sumsum tulang berupa leukopenia atau trombositopenia, khususnya pada gangguan hematologis yang dirawat dengan radiasi atau obat yang merusak sumsum tulang. Toksisitas lebih sering terjadi pada kasus AIDS atau azotemia dan bila kadar plasma > 100 µg/ml akibat perubahan flusitosin menjadi 5-floro-urasil oleh flora mikroba dalam intestin penderita.

### Penggunaan

Amfoterisin B tetap merupakan yang paling efektif untuk mengatasi infeksi jamur dan ragi, sedangkan flusitosin digunakan terutama dalam kombinasi dengannya. Kecuali untuk kromblastomikosis timbulnya resistensi membatasi penggunaan flusitosin dalam bentuk tunggal. Pemakaian 100-150 mg/kg bobot badan per hari bersama dengan amfoterisin B 0,3 mg/kg bobot badan per hari merupakan pilihan utama untuk meningitis akibat cryptococcus dan candida. Pemakaian harus hati-hati

**Tabel 5. Beberapa Sediaan Antijamur Sistemik yang Beredar di Indonesia**

Obat	Dosis	Bentuk Sediaan	Contoh nama dagang
Itrakonazol	100 mg	kapsul	Forcanox, Sporacid, Sporanox, Petrazol
Ketokonazol	200 mg	tablet	Fungazol, Formyco, Interzol, Mycoral, Nizoral
Flukonazol	2% 50,150 mg	krim, sol, gel kapsul	Ketomed Diflucon
Griseofulvin	2 mg/ml injeksi	injeksi	
	125, 250, 330, 500 mg	tablet	Fungistop, Grivin, Fulcin, Griseofort, Mycostop
Amfoterisin B	50 mg	injeksi	Fungizone

pada depresi sumsum tulang dan tidak boleh untuk penderita lewat peka, sedangkan pada kehamilan hanya untuk infeksi jamur sistemik serius karena keamanannya belum terbukti.

### HIDROKSISTILBAMIDIN ISETIONAT

Bersifat fungisid dengan mekanisme tidak jelas dan pernah digunakan per iv untuk blastomikosis tetapi tidak efektif amfoterisin B sehingga jarang digunakan lagi. Ketersediaan hayati per oral kecil sekali dan efek samping serius seperti hipotensi serta takikardia mungkin diperkecil dengan infus larutan encer perlahan-lahan. Efek samping yang umum adalah anoreksia, mual, muntah, malaise dan sakit kepala.

### KESIMPULAN

Meskipun obat pilihan untuk penatalaksanaan mikosis dalam tiga dekade terakhir meningkat jauh, prinsip farmakologis terapi antijamur hanya sebagian dimengerti, antara lain karena kesulitan utama dalam uji invitro resistensi primer maupun sekunder tidak memberikan informasi klinis yang berarti dan adanya variasi lebar dalam hasil uji kepekaan dengan berbagai metoda serta antar laboratorium sehingga tanpa mengetahui kadar obat yang dibutuhkan untuk inhibisi pertumbuhan jamur *invitro* tentu saja sulit memperkirakan kadar obat terapeutik. Hasil yang didapat dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk media pertumbuhan yang digunakan, pH, suhu dan ukuran inokulum. Korelasi distribusi jaringan dan antijamur dengan hasil secara klinis bervariasi misalnya penatalaksanaan sistemik jamur kulit dengan griseofulvin dan ketokonazol dimungkinkan oleh terkonsentrasinya obat dalam stratum korneum karena partisi ke dalam lemak kulit ataupun ikatan dengan keratinosit. Dalam hal ini penggunaan umum antijamur bebas tanpa konsultasi dokter merupakan pertimbangan penting dalam penatalaksanaan mikosis superfisial.

Azol oral merupakan kemajuan besar dalam terapi antijamur sistemik dan di antaranya flukonazol yang mempunyai profil farmakologis paling menarik termasuk kemampuannya untuk memberikan kadar obat aktif yang tinggi dalam cairan otak dan urine. Azol oral I, ketokonazol, tidak begitu ditolerir dibandingkan dengan flukonazol atau itrakonazol dan berhubungan dengan efek toksik yang secara klinis penting seperti hepatitis dan inhibisi sintesis hormon steroid. Meskipun demikian harganya lebih murah sehingga patut dipertimbangkan untuk pengobatan jangka panjang. Azol oral merupakan alternatif efektif dan amfoterisin B dan flusitosin pada terapi mikosis tertentu. Ketokonazol dan itrakonazol efektif pada mikosis endemik kronis termasuk blastomikosis, koksidioidomikosis dan histoplasmosis; sedangkan itrakonazol juga efektif pada penderita dengan sporotrikhosis dan aspergillosis. Flukonazol bermanfaat pada bentuk umum meningitis jamur yang disebabkan oleh coccidioides dan cryptococcus di samping pada kandidemia.

### KEPUSTAKAAN

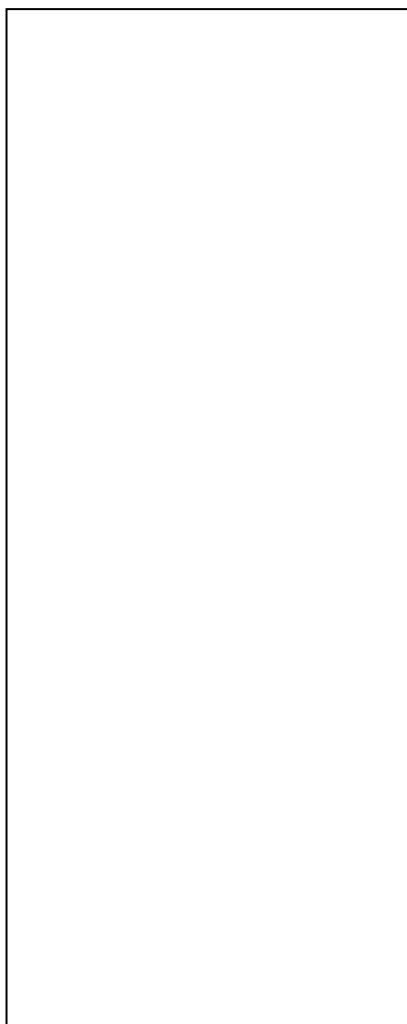
1. American Medical Association, AMA Drug Evaluations, 6th ed. Philadel-

- phia: WB. Saunders Company, 1986: 1491, 1497, 1514-1516, 1553-1562.
2. Avery GS. Drug Treatment, 2nd ed. Sydney: Adis Press, 1980 : 126 1137-8. 1217, 1236, 1300.
  3. Cocabo SC et al. IIMS vol. 23 : 3, 1994.
  4. Como JA. Dismukes WE. Oral Azol Drugs as Systemic Antifungal Therapy, N. Engl. J. Med. 1994; 330: 263-70.
  5. Gilman AG et al. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., vol. II. Singapore: Pergamon Press, Inc., 1991 : 1165-1175.
  6. Greenwood D. Antimicrobial Therapy. London: Bailliere Tindall, 1983 50-3.
  7. Levinson WE, Jawetz E. Medical Microbiology & Immunology, 2nd ed., Prentice Hall International Inc., 1992 : 225-38.
  8. Osol Act al. Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed. Pennsylvania: Mack Publ. Co., 1975 : 1164-69.

---

## Kalender Peristiwa

---



- Mei 20 – 31, 1996 – PELATIHAN DOKTER PEMERIKSA KESEHATAN TENAGA KERJA**  
 Gedung Tripartit Depnaker  
 Jl. Gatot Subroto, Jakarta  
 Sekr.: Wisnu  
 PP IDM Gedung Mochtar It. 2  
 Jl. Cikini (Pegangsaan Timur) 16  
 Jakarta 10320  
 Tel. 021 315 3115  
 Fax 021 310 2913
- Juni 10 – 15, 1996 – PELATIHAN MANAJEMEN KESEHATAN PERNAFASAN OKUPASI**  
 Gedung Tripartit Depnaker  
 Jl. Gatot Subroto, Jakarta  
 Sekr.: Wisnu  
 PP IDKI Gedung Mochtar It. 2  
 Jl. Cikini (Pegangsaan Timur) 16  
 Jakarta 10320  
 Tel. 021 315 3115  
 Fax 021 310 2913
- 16 – 20 Juni, 1996 – KONGRES NASIONAL ILMU KESEHATAN ANAK (KONIKA) X**  
 Bukittinggi, 16–20 Juni 1996  
 Sekr.: Bagian Ilmu Kesehatan Anak  
 RSUP Dr. M. Djamil  
 Jl. Perintis Kemerdekaan  
 Padang  
 INDONESIA  
 Tel./Fax: (0751) 37913