

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kuku

2.1.1 Anatomi Kuku

Kuku adalah struktur unik yang membungkus aspek dorsal falang terminal jari tangan dan kaki pada manusia.¹¹ Kuku mempunyai bagian komponen secara kolektif yang disebut sebagai unit kuku. Unit kuku terdiri dari lempeng kuku, matriks kuku, palung kuku, lipatan kuku proksimal dan lateral, hiponikium, *onychodermal band*, lunula, kutikula.¹²

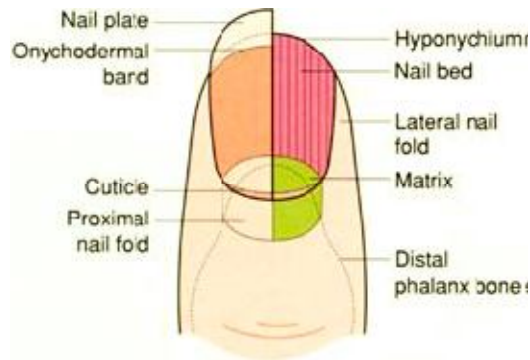
Lempeng kuku (*corpus unguis*) adalah struktur keratin sepenuhnya yang diproduksi oleh epitel germinatif dari matriks kuku.¹¹ Lempeng kuku terdiri dari tiga lapisan dasar yaitu lamina dorsal yang tipis, lamina tengah yang tebal dan lapisan ventral dari palung kuku. Lempeng kuku membentuk bahan yang fleksibel dan kuat terbuat dari sel skuamosa mati yang diratakan dengan erat dan melawan antara satu sama lain.¹³ Lempeng kuku muncul merah muda karena mendasari kapiler yang terdapat pada palung kuku. Ujung distal lempeng kuku berwarna putih karena ia sudah terlepas bagian palung kuku yang memberikan penampilan warna muda akibat kapiler. Bentuk kukunya transversal akan ditentukan dengan bentuk tulang *phalangeal* yang mendasari.¹¹ Lempeng kuku muncul dari lipatan kuku proksimal dan berkembang secara distal, berpegangan secara ketat pada palung kuku. Setelah lempeng kuku mendekati ujung digit, akan melepaskan dari jaringan di bawahnya, membentuk hiponikium.¹⁴ Kekerasan kuku disebabkan oleh ikatan disulfida yang ditemukan di keratin pada lempeng kuku. Lempeng kuku mengandung 0,1% kalsium, meskipun kalsium berkontribusi sedikit terhadap kekerasan lempeng kuku.¹²

Matriks kuku (sinonim : matriks unguis, membran keratogenous, *onychostroma*) adalah jaringan (matriks germinal) di mana merupakan bagian dari palung kuku yang membentang di bawah akar kuku dan berisi dengan saraf, getah bening dan pembuluh darah.¹¹ Seperti epidermis kulit, matriks memiliki lapisan pemisah basal yang menghasilkan keratinosit tanpa pembentukan lapisan granular

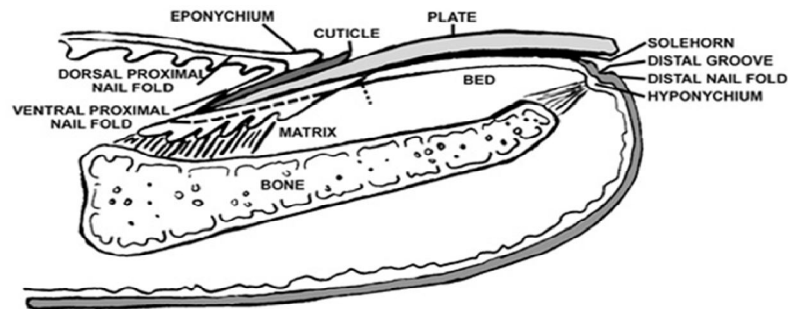
(keratohialin).¹³ Keratinisasi matriks kuku terjadi di sepanjang aksis oblik, mencerminkan gerakan atas dan distal sel selama proses pematangan dan diferensiasi. Untuk alasan ini, bagian proksimal matriks kuku menghasilkan bagian ventral.¹⁴ Bagian proksimal matriks terletak di bawah lipatan kuku dan distal yang tepi melengkung biasanya dapat dilihat melalui lempeng kuku yang transparan sebagai lunula putih.¹² Lunula berbentuk bulan sabit yang terbesar di ibu jari dan sering absen di jari kelingking.¹¹

Palung kuku terletak di bawah lempeng kuku dan berasal dengan warna merah muda yang kaya dengan pasukan vaskular. Palung kuku kadang-kadang disebut sebagai matriks steril dan mungkin kontribusi beberapa sel pada permukaan bawah dari lempeng kuku, sehingga kuku tumbuh terus menerus dan berlekak pada palung kuku.¹² Palung kuku adalah kulit di bawah lempeng kuku. Seperti semua kulit, palung kuku terdiri dari dua jenis jaringan yaitu dermis yang lebih dalam; jaringan hidup tetap di tulang yang mengandung kapiler dan kelenjar, dan epidermis superfisial; lapisan hanya di bawah lempeng kuku yang bergerak maju dengan lempeng. Epidermis melekat pada dermis oleh puncak matriks (kristamatrikis unguis).¹¹ Meskipun terdapat sel-sel lemak dermal yang tersebar, tidak ada lapisan lemak subkutan pada palung kuku.¹³

Lempeng kuku dikelilingi oleh lipatan kuku proksimal dan lateral. Lipatan kuku ini mengelilingi, mendukung dan melindungi kuku. Kutikula adalah produk akhir distal terangsang dari lipatan kuku proksimal.¹² Kutikula terdiri dari stratum korneum yang dimodifikasi dan berfungsi untuk melindungi struktur di lempeng kuku, khususnya matriks germinatif dari penghinaan lingkungan seperti iritasi, alergi, bakteri patogen dan jamur.¹³ Hiponikium adalah epitel yang terletak di bawah lempeng kuku pada simpangan antara tepi bebas dan kulit ujung jari. Ini memiliki lapisan granular, berdekatan dengan kulit volar digit dan melindungi kuku. *Onychodermal band* adalah penutup antara lempeng kuku dan hiponikium tersebut. Hal ini ditemukan hanya di bawah tepi bebas, di bagian kuku yang dimana palung kuku berakir.¹¹



Gambar 1: Pandangan anterior struktur kuku ¹²



Gambar 2: Pandangan lateral struktur kuku. ¹¹

2.1.2 Pertumbuhan Kuku

Kuku tangan tumbuh lebih cepat dibanding kuku kaki dengan pertumbuhan 3mm per bulan untuk kuku tangan dan 1mm per bulan untuk kuku kaki. Regenerasi kuku membutuhkan sekitar 100 sampai 180 hari (6 bulan) untuk kuku tangan dan sampai 18 bulan untuk kuku kaki. Tebal kuku tangan bervariasi 0,5mm-0,75mm, sedangkan tebal kuku kaki dapat mencapai 1 mm. Dikatakan trauma kecil atau operasi, dibutuhkan waktu sekitar 40 hari untuk kuku baru tumbuh dari lipatan kuku proksimal. Setelah 120 hari lagi, kuku akan mencapai ujung jari. ¹⁵

Kuku mulai bertumbuh dari epitel lempeng kuku yang muncul dari matriks kuku. Sel-sel matriks berpisah, bergeser ke arah distal dan akhirnya menyebabkan kornifikasi yang membentuk bagian proksimal lempeng kuku. Lempeng kuku

kemudian bergeser ke depan di atas palung kuku dan ujung distal terlepas keluar dari palung kuku.¹⁶

Kuku panjang dikatakan apabila ujung distal terlepas keluar dari palung kuku dan menampilkan dengan warna putih karena tidak mendasari palung kuku. Daerah subungual adalah bagian kuku yang panjang selalu dihuni oleh mikroorganisma. Pertumbuhan mikroorganisma pada kuku menyebabkan kuku tidak sehat, berinfeksi dan tipis.¹⁷

2.1.3 Fungsi Kuku

Sebuah kuku jari yang sehat memiliki fungsi melindungi ujung jari dan jaringan lunak di sekitarnya dari cedera. Kuku juga berfungsi untuk meningkatkan gerakan halus tepat distal digit melalui kontra tekanan yang diberikan pada pulp jari. Kuku kemudian bertindak sebagai penangkis ketika akhir sentuhan jari pada sebuah objek sehingga meningkatkan sensitivitas jari, meskipun tidak ada saraf di kukunya.¹¹

2.2 Flora Normal

Tubuh manusia mengandung berbagai macam mikroba, kebanyakannya melakukan peranan penting untuk kehidupan manusia. Mikroba yang dari suasana normal tidak menyebabkan penyakit, dengan disebut flora normal. Diperkirakan bahwa 5,000 sampai 10,000 spesies yang berbeda dari mikroba menetap pada tubuh manusia. Sel mikroba jauh lebih kecil dari sel manusia dan ada sekitar 1,000 triliun (10^{15}) mikroba, sepuluh kali sebanyak sel-sel manusia dalam tubuh (10^{14}). Flora normal ditemukan pada semua permukaan yang terkena dengan lingkungan seperti kulit, kuku, mata, hidung, mulut, usus kecil, usus besar, urogenital dan sebagainya.⁴

Flora normal dibagi kepada dua kelompok yaitu flora tetap (*resident flora*) dan flora sementara (*transient flora*). Flora tetap terdiri dari mikroorganisma tertentu dan selalunya ditemukan pada bagian tubuh tertentu dan pada usia tertentu. Jika diganggu mikroorganisma tersebut segera membangun kembali seperti sebelumnya. Flora sementara pula terdiri dari mikroorganisma non-patogenik atau

berpotensi patogen yang mendiami di kulit atau selaput lendir (mukosa) selama beberapa jam, hari atau minggu. Flora sementara tidak akan menghasilkan penyakit, dan tidak membangun sendiri pada permukaannya secara tetap. Flora sementara umumnya hanya sedikit asalkan flora tetap masih utuh ada di permukaannya. Namun jika flora tetap diganggu, maka flora sementara dapat berkembang biak dan menghasilkan penyakit.²

Flora normal pada kuku umumnya sama dengan kulit. Partikel debu dan bahan asing lainnya mungkin terjebak di bawah kuku, tergantung pada kontak kuku. Selain flora tetap, partikel debu dan benda asing tersebut dapat membawa jamur dan basil. Jamur yang termasuk flora normal adalah *Candida albicans*. Jamur seperti *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Acremonium*, *Aspergillus spp.*, *Scopulariopsis*, *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Fusarium spp.*, *Cladosporium* dan yeast jenis *Rhodotorula* adalah jamur yang berkolonisasi pada kuku.⁴

2.3 Onikomikosis

2.3.1 Definisi Onikomikosis

Onikomikosis (kata Yunani *Onyx* = kuku, *Mykes* = jamur) dengan nama lain (*Tinea Unguium*) didefinisikan secara tradisional sebagai infeksi jamur kuku.¹⁸ Onikomikosis merupakan satu sepertiga dari infeksi jamur integumentari dan satu setengah dari semua kasus penyakit kuku.¹⁹ Jamur yang menginfeksi adalah dermatofita, non dermatofita dan yeasts pada bagian kuku seperti palung kuku, matriks kuku atau lempeng kuku. Onikomikosis ini mempengaruhi 80% pada kuku kaki dan 20% pada kuku tangan.²⁰

2.3.2 Epidemiologi Onikomikosis

Onikomikosis adalah salah satu infeksi kuku yang paling umum pada orang dewasa dengan melaporkan 15-40% dari semua penyakit kuku.²¹ Meskipun infeksi ini jarang mengancam jiwa tetapi insiden tinggi dan morbiditas terkait membuat masyarakat menganggap masalah kesehatan yang penting.²² Diperkirakan bahwa Onikomikosis terjadi sekitar 3% dari populasi orang dewasa di U.K.²¹ Terdapat laporan tentang prevalensi Onikomikosis yaitu perkiraan

berkisar antara 2 sampai 3% dari umum populasi U.S bertentangan dengan 13% dari populasi laki-laki Finlandia. Dalam survei *cross sectional* yang meliputi 1,038 orang, 8,7% dari total telah dikonformasi menderita Onikomikosis.²² Banyak penelitian di India juga telah melaporkan kejadian Onikomikosis sekitar 0,5-5% pada populasi umum.²³

Tingkat prevalensi Onikomikosis ditentukan oleh usia, faktor predisposisi, pekerjaan, iklim, lingkungan hidup dan frekuensi perjalanan.⁸ Beberapa studi telah menunjukkan bahwa prevalensi Onikomikosis meningkat dengan usia. Sebagai contoh, tidak ada dari 200 subjek Finlandia yang lebih muda dari 20 tahun memiliki Onikomikosis tetapi hampir 24% dari mereka yang berusia 70 tahun atau lebih tua memiliki infeksi tersebut. Para anggota Ohio kohort berusia 60 tahun atau lebih tua menginfeksi Onikomikosis dengan 28,1% dibandingkan 1,1 dan 2,9% untuk mereka yang berusia 10 hingga 18 tahun dan 19 sampai 30 tahun masing-masing.²² Prevalensi yang lebih tinggi yaitu 25% pada pasien dengan infeksi *humanimmunodeficiencyvirus* (HIV).⁸

2.3.3 Etiologi Onikomikosis

Ada tiga kelompok yang merupakan penyebab Onikomikosis :

- a) Dermatofita merupakan sebagian besar penyebab lebih dari 90% kasus pada kuku kaki dan lebih kurang 50% kasus pada kuku.²⁰
 - *Trichophyton rubrum*
 - *Trichophyton mentagrophytes*
 - *Epidermophyton floccosum*

- b) Nondermatofita menyebabkan 1.5-6% pada kasus Onikomikosis.⁸
 - *Acremonium species*
 - *Alternaria species*
 - *Aspergillus species*
 - *Botryodiplodia theobromae*
 - *Fusarium species*
 - *Onychochloa canadensis*

- *Scytalidium dimidiatum*
 - *Scytalidium hyalinum*
 - *Geotrichum canadidum*
 - *Cladosporium carrionii*
 - *Scopulariopsis brevicaulis*
- c) *Yeasts*
- *Candida albicans*

2.3.4 Faktor Risiko Onikomikosis

a) Usia dan Jenis Kelamin

Bertambahnya usia dan jenis kelamin merupakan faktor risiko meningkatnya prevalensi Onikomikosis. Kebanyakan studi telah melaporkan bahwa prevalensi Onikomikosis lebih tinggi pada laki-laki dibanding dengan wanita.²¹ Jelas bahwa Onikomikosis jarang pada pasien pediatrik, sedangkan prevalensi pada populasi geriatrik adalah diperkirakan setinggi 60%.²⁴ Alasan untuk peningkatan terkait usia mungkin termasuk cedera kuku, trauma kuku berulang, ketidakmampuan untuk memotong kuku kaki dan mempertahankan perawatan kaki yang baik, perifer sirkulasi yang turun, diabetes, imunitas tubuh subungual dan tidak aktif.²²

b) Olahraga

Aspek tertentu dari atletik menyebabkan prevalensi lebih tinggi untuk Onikomikosis pada atlet, seperti trauma, infeksi tinea pedis sebelumnya, berkeringat meningkat dan peningkatan paparan dermatofita. Sebuah studi meliputi perenang Islandia melaporkan peningkatan tiga kali ganda terjadinya Onikomikosis pada perenang 23% dibandingkan dengan populasi umum 8%. Jamur yang menyerang kuku dapat menyebar ke kaki menyebabkan tinea pedis ketika aktivasi masa kehangatan dan kelembaban atau gangguan imunitas.²¹

c) Kondisi Medis

Sejumlah kondisi medis juga berhubungan dengan peningkatan risiko untuk Onikomikosis, termasuk beberapa kondisi seperti penyakit kencing manis, penyakit pembuluh darah perifer, tinea pedis, penyakit yang mempengaruhi imunitas tubuh. Antaranya penyakit kencing manis yang paling umum; sepertiga

dari pasien dengan penyakit ini memiliki Onikomikosis.²² Penderita kencing manis (biasanya sirkulasi yang kurang baik pada ekstremitas bawah, neuropati dan gangguan penyembuhan luka) mengembangkan komplikasi Onikomikosis. Kuku yang sakit, dengan tebal tepi tajam, bisa melukai jaringan kulit sekitarnya dan mengakibatkan erosi tekanan kuku. Cedera mungkin bertindak sebagai titik masuk bagi bakteri dan jamur atau patogen lainnya; menyebabkan ekstremitas bawah mengancam atau mungkin harus dilakukan amputasi ekstremitas.²¹ Pasien dengan psoriasis juga berada pada peningkatan risiko untuk Onikomikosis. Dalam satu kajian literatur, telah dilaporkan bahwa sekitar 18% dari pasien dengan psoriasis memiliki Onikomikosis.²⁴

d) Imunodefisiensi

Individu yang terinfeksi dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) memiliki risiko meningkatkan Onikomikosis apabila jumlah T-limfosit mereka serendah 400 sel mm³ (normal 1200-1400) dan Onikomikosis mereka cenderung lebih luas, biasanya mempengaruhi semua kuku dan kuku kaki.²¹ Terdapat laporan yang dikatakan bahwa 25% pasien HIV memiliki Onikomikosis.⁸

2.3.5 Klasifikasi Onikomikosis

a) Onikomikosis Subungual Distal dan Lateral (DLSO)

Onikomikosis subungual distal dan lateral merupakan sebagian besar dari kasus Onikomikosis dan hampir sering karena infeksi jamur dermatofita.¹⁹ Hal ini ditandai dengan invasi palung kuku dan lempeng kuku mulai dari hiponikium.²² Hal ini digambarkan sebagai “*nail bed dermatofitosis*”.⁸ Organisma yang menginfeksi bermigrasi secara proksimal melalui matriks kuku yang mendasari. Peradangan ringan berkembang, sehingga menyebabkan parakeratosis fokal dan hiperkeratosis subungual, dengan dua konsekuensi : onikolisis (terlepasnya lempeng kuku dari palung kuku) dan penebalan daerah subungual. Ruang subungual ini kemudian dapat berfungsi sebagai tempat untuk bakteri dan jamur, menyebabkan lempeng kuku menampilkan cokelat kekuningan.²² Akhirnya lempeng kuku menjadi rapuh dan mungkin patah, sering karena trauma, meskipun kerusakan kuku mungkin berhubungan dengan invasi lempeng oleh dermatofita

yang memiliki sifat keratolitik.¹⁹ Spesies umum dari dermatofita yang menyebabkan jenis Onikomikosis ini adalah *T.rubrum* diikuti oleh *T.mentagrophytes*, *T.tonsurans* dan *E.floccosum*. Onikomikosis tipe ini dapat berkembang pada kuku tangan, kuku kaki atau keduanya tetapi infeksi pada kuku kaki lebih umum dibanding infeksi kuku tangan.⁸



Gambar 3: Onikomikosis Subungual Distal dan Lateral²⁵

b) Onikomikosis Superfisialis Putih (WSO)

Onikomikosis superfisialis putih kurang umum dari DLSO; hanya sekitar 10% dari kasus Onikomikosis.¹⁹ WSO adalah infeksi jamur yang menyerang lapisan superfisial lempeng kuku secara langsung.⁸ Kemudian, infeksi mungkin menjalar melalui lempeng kuku menuju palung kuku dan hiponikium. Hal ini dapat dilihat dengan kehadiran buram “white islands” pada lempeng kuku yang menyatu dan dapat menutupi seluruh permukaan kuku. Pada tahap ini, kuku menjadi kasar, lembut dan rapuh. WSO terjadi terutama di kuku kaki.²² WSO disebabkan oleh *T.mentagrophytes* dan kadang-kadang karena jamur non dermatofita seperti *Acremonium spp*, *Aspergillus terreus* dan *Fusarium oxysporum*.⁸



Gambar 4: Onikomikosis Superfisialis Putih²⁵

c) Onikomikosis Subungual Proksimal (PSO)

Onikomikosis ini dikenal sebagai Onikomikosis Subungual Putih Proksimal (PWSO).⁸ Penyakit ini terjadi ketika jamur menyerang unit kuku melalui lipatan kuku proksimal melewati daerah kutikula, menembus lempeng kuku yang baru dibentuk dan bermigrasi secara distal.²² Kemudian mengakibatkan hiperkeratosis subungual, onikolisis proksimal, leukonikia dan penghancuran lempeng kuku proksimal. Invasi jamur pada lipatan kuku proksimal sering terlihat dengan perubahan warna kuning keputihan sedangkan unit kuku pada distal tetap dalam keadaan normal.⁸ Penyebab utama PSO adalah *T.rubrum* dan sering menginfeksi pasien AIDS.²²



Gambar 5: Onikomikosis Subungual Proksimal²⁵

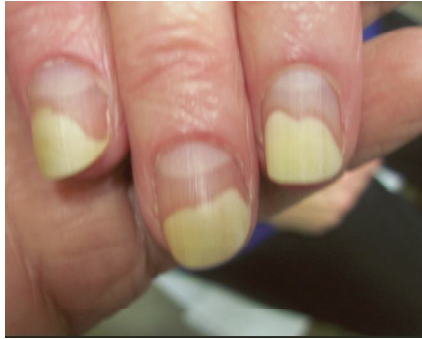
d) Onikomikosis Candida

Pasien dengan kandidiasis mukokutan dapat mengembangkan infeksi candida pada kuku yang disebabkan oleh *Candida spp.* Organisma ini dapat menyerang seluruh lempeng kuku yang sudah rusak oleh infeksi atau trauma.¹⁹ Sindroma ini terjadi lebih sering pada wanita dibandingkan pria dan sering mempengaruhi jari tengah, yang mungkin berkontak dengan organisma candida yang berada di usus atau vagina. Onikomikosis Candida dapat dibagi menjadi tiga kategori umum.²²:

- Candida paronikia ditandai dengan pembengkakan dan eritema pada lipatan kuku proksimal dan lateral, yang disebut “whitlow”. Setelah infeksi matriks kuku terjadi, garis melintang (garis Beau) mungkin muncul di lempeng kuku yang menjadi cembung dan kasar.⁸
- Candida granuloma menginfeksi pada pasien *immunocompromised* dan melibatkan invasi langsung pada lempeng kuku. Organisma ini menyerang lempeng kuku secara langsung dan dapat mempengaruhi seluruh ketebalan kuku,

menyebabkan pembengkakan lipatan kuku proksimal dan lateral sampai membentuk *pseudo-clubbing*.²²

- Candida onikolisis terjadi ketika lempeng kuku berpisah dari palung kuku. Distal hiperkeratosis subungual dapat dilihat sebagai massa kuning pada lempeng kuku.⁸



Gambar 6: Onikomikosis Candida²⁵

e) Onikomikosis Distrofik Total (TDS)

Jamur menginfeksi lempeng kuku sehingga mengalami kerusakan berat. Infeksi dimulai dengan lateral atau distal dan kemudian menginvasi seluruh kuku secara progresif. Kuku tampak berkerut dan hancur. Keluhan subjektif dirasakan sebagai nyeri ringan dan yang lebih berat dapat terjadi infeksi sekunder.⁸



Gambar 7: Onikomikosis Distrofik Total²⁵

Tabel 2.1: Gejala Klinis Onikomikosis²⁶

Klasifikasi Onikomikosis	Gejala Klinis
Onikomikosis Subungual Distal dan Lateral	Parakeratosis fokal dan onikolisis hiperkeratosis subungual.
Onikomikosis Superfisial Putih	Lesi putih pada permukaan kuku yang paling umum pada anak-anak.
Onikomikosis Subungual Proksimal	Infeksi dimulai pada lipatan kuku proksimal dan bagian distal; perubahan warna putih; permukaan lempeng kuku normal pada awalnya.
Onikomikosis Candida	
- Paronikia	Kulit periungual bengkak, nyeri, superinfeksi bakteri atau penyakit lempeng kuku.
- Onikolisis	Onikolisis dan hiperkeratosis subungual, kuku atau kelainan vaskular.
Onikomikosis Distrofik Total	Kehancuran seluruh lempeng kuku.

2.3.6 Patogenesis Onikomikosis

Invasi kuku oleh jamur masih kurang dipelajari. Namun, faktor yang terlibat dalam invasi jamur pada kulit telah dipelajari dengan baik dan terjadi dalam beberapa tahap. Keterlibatan kuku terjadi dengan penetrasi elemen jamur dan sekresi enzim yang menurunkan komponen kulit. Jamur dermatofita memiliki keratinolitik, proteolitik dan kegiatan lipolitik. Hidrolisis keratin oleh proteinase tidak hanya memudahkan invasi ke dalam jaringan, tetapi juga menyediakan nutrisi untuk jamur. Kuku menjadi pelengkap kulit dengan menjalani pola yang sama dari invasi pada dasar. Secara struktural, aparat kuku terkena lingkungan yang keras; patogen mudah masuk melalui lipatan kuku proksimal dan distal dan cenderung terhadap kerusakan dan invasi. Namun, kutikula melindungi kuku secara fisik.²³

Unit kuku memiliki perbedaan imunologi tertentu dibandingkan dengan kulit. Unit kuku diisolasi dari *cell mediated immunity* (CMI). Akibat rendahnya ekspresi MHC (*Major histocompatibility*) antigen Kelas 1a, produksi lokal agen immunosupresif kuat, disfungsi *antigen presenting cells* (APC) dan penghambatan aktivitas *Natural Killer* (NK). Dermatofita juga merupakan organisme keratinofilik

karena mempunyai kemampuan untuk membentuk perforasi organ supaya cepat mencerna keratin. Unit kuku telah terbukti memiliki imun bawaan yang kuat. Peningkatan ekspresi lokal peptida antimikroba (human cathelicidin LL-37) telah ditunjukkan dalam studi oleh Dorschner et al. Cathelicidin LL-37 sangat diekspresikan pada unit kuku tetapi tidak diekspresikan dalam kulit manusia dalam keadaan normal, tetapi akan diinduksi setelah terpapar infeksi atau peradangan.²³

Cathelicidin LL-37 menjadi antimikroba larut dan memiliki aktivitas kuat terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Candida albicans*. Selain itu, distribusi sel imun yang berbeda telah diamati di berbagai bagian kuku. Terdapat kepadatan tinggi CD4 + sel dalam lipatan kuku proksimal dan kepadatan sangat rendah dalam matriks kuku proksimal. Sel CD8+ T jarang terlihat di sekitar lipatan kuku proksimal, palung kuku dan matriks kuku proksimal. Kepadatan sel Langerhans lebih tinggi pada epitel lipatan kuku proksimal dan palung kuku dibanding dengan matriks kuku. Sel-sel Langerhans dan makrofag dalam matriks kuku terganggu dengan kemampuan presentasi antigen mereka.²³

Singkatnya, karena kurangnya imunitas selular yang efektif, aparat kuku cenderung terhadap invasi oleh organisme jamur, terkena karena berbagai faktor predisposisi. Lempeng kuku adalah tempat yang baik untuk jamur dapat bertahan untuk jangka waktu yang lama. Faktor predisposisi lainnya termasuk penyakit pembuluh darah, atopi, obesitas, diabetes dan olahraga.²³

2.3.7 Diagnosis Onikomikosis

a) Anamnesis

Pasien dengan Onikomikosis mungkin hadir dengan hal-hal seperti keluhan tentang penampilan kuku tanpa gejala fisik, gangguan berdiri, berjalan dan berolahraga, Paresthesia, nyeri, ketidaknyamanan, riwayat trauma, riwayat pengobatan nonresponsif terhadap antimikotik sistemik dan inflamasi periungual.²⁷

b) Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik harus meliputi perhatian pada semua kuku dan kuku kaki. Jumlah kuku yang terinfeksi dan persentase setiap unit kuku yang terinfeksi harus dicatat. Gejala klinis Onikomikosis meliputi palung kuku hiperkeratosis dengan pemisahan berikutnya pada lempeng kuku dari palung kuku (Onikolisis), kehadiran debris subungual dan diskromia lempeng kuku. Individu dengan Onikomikosis juga mungkin mengalami peradangan dan nyeri dari palung kuku atau jaringan periungual. Seiring infeksi tinea pedis (juga disebabkan oleh *T.rubrum*) sangat umum pada pasien dengan kuku Onikomikosis.²⁵

c) Pemeriksaan laboratorium

Teknik diagnostik lini pertama untuk Onikomikosis adalah langsung melihat mikroskop dengan hati-hati pada spesimen yang disiapkan dengan subungual jaringan yang terinfeksi dengan 10% sampai 20% kalium hidroksida (KOH). Untuk lebih diagnosis yang definitif yaitu, identifikasi organisma yang menginfeksi dengan teknik histopatologi *periodicacid-Schiff* (PAS) *stain* atau *polymerase chain* (PCR) *testing* dapat dipertimbangkan.²⁵

d) Kultur

Kultur adalah penting untuk mengkonfirmasi diagnosis dan memastikan jamur yang tepat. Kultur jamur kurang sensitif dan mengambil masa yang lama tetapi merupakan *gold standard* untuk identifikasi organisma. Setengah dari spesimen harus dikirim untuk dikultur walaupun hasil mikroskop menunjukkan negatif. Media yang digunakan untuk kultur spesimen kuku meliputi:²⁸

- Media utama yang mengandung *cycloheximide* yang bertentangan dengan nondermatofita dan bakteri, misalnya *dermatophytetestmedia* (DTM), mikosel (BBL) dan , mikobiotik (DIFCO)²⁸
- Media sekunder seperti Sabouraud glukosa agar (SGA), media Oxgall Littman dan Potato dextrose agar (PDA) yang bebas dari *cycloheximide* dan memungkinkan isolasi jamur nondermatofita dan *yeasts*. Antibiotik seperti kloramfenikol dan gentamisin dapat ditambahkan ke SGA atau PDA untuk menghilangkan kontaminasi bakteri. Spesimen harus diinkubasi pada 25-30°C.²⁸

Nondermatofita dan *yeasts* tumbuh lebih cepat dari dermatofita dan menghasilkan koloni yang terbentuk dalam waktu 1 minggu. Koloni dermatofita biasanya dibedakan secara lengkap dalam 2 minggu. Semua kultur harus disimpan selama minimal 2 minggu dan kalau tidak adanya pertumbuhan setelah 3-6 minggu harus ditafsirkan sebagai negatif. Hasil negatif palsu dapat dilihat pada pengambilan sampel kuku yang tidak cukup dan tidak tepat.²⁷

2.3.8 Diagnosa Banding Onikomikosis

Meskipun Onikomikosis adalah penyakit kuku umum, penting untuk dicatat bahwa 50% dari kasus penyakit kuku dapat dikaitkan dengan penyebab selain dari infeksi jamur atau *moulds*. Terdapat kondisi lain yang mirip dengan Onikomikosis, termasuk infeksi lain atau penyakit dan trauma. Perubahan warna, kerapuhan, tanda lain dari distrofi kuku adalah gejala klinis yang paling umum dan mirip dengan gejala klinis Onikomikosis. Inspeksi visual saja tidak cukup untuk menegakkan diagnosis Onikomikosis; tujuan teknik diagnostik harus digunakan.²³ Diagnosa banding Onikomikosis dengan gejala klinisnya adalah:²⁶

a) Psoriasis

- seperti Onikomikosis: onikolisis, hiperkeratosis subungual, perdarahan splinter, leukonikia, distrofi
- *pitting* (tanda tetes minyak; perubahan warna kuning-merah tembus terlihat pada kuku)

b) *Lichenplanus*

- penyakit kutaneus pada tempat lain
- lempeng kuku tipis dan *ridging*
- dorsal ptergium = bekas luka pada aspek proksimal kuku trauma

c) Trauma

- lempeng kuku dan palung kukumuncul normal
- kuku tunggal terpengaruh, bentuk kuku berubah, perubahan homogeni pada warna kuku

d) Eksim

- kuku tidak rata dengan *ridging*

- tanda-tanda kutaneus eksim
- e) Sindroma kuku kuning
 - lempeng kuku berubah warna hijau-kuning
 - kuku keras dengan lengkungan yang memanjang
 - kuku dapat jatuh dan sakit
 - asosiasi dengan bronkiektasis, limpoedema dan sinusitis kronis
- f) Lamellar *onychoschizia*
 - riwayat perendaman berulang dalam air
 - bagian biasanya distal kuku
- g) Periungual karsinoma sel skuamosa/ *BowensDisease*
 - kuku tunggal, perubahan berkutil pada lipatan kuku, cairan dari tepi kuku
- h) Melanona ganas
 - perubahan warna ke hitam pada lempeng kuku atau palung kuku
 - pigment dapat memperpanjang ke lipatan kuku
 - bisa berlaku perdarahan
- i) Kista *Myxoid* (mukosa)
 - kista pada dasar kuku, alur di kuku meningkatkan panjang kuku
- j) Alopecia areata
 - *pits, ridging* longitudinal, kerapuhan
 - rambut rontak

2.3.9 Penatalaksanaan Onikomikosis

a) Terapi topikal

- Amorolfine

Amorolfine 5% lacquer memiliki spectrum fungisida yang luas dan aktivitas fungistatik yang baik. Obat ini digunakan untuk penyakit Onikomikosis yang infeksi pada daerah distal dan lateral sampai dua kuku dan tidak terinfeksi pada matriks kuku. Amorolfine digunakan sekali atau dua kali mingguan selama enam sampai 12 bulan.²⁶

- Ciclopirox

Ciclopirox mempunyai spectrum luas aktivitas antifungi terhadap *T.rubrum*, *S.brevicaulis* dan *Candida spp.* Ini tersedia sebagai lacquer 8% digunakan sekali sehari. Durasi yang dianjurkan untuk pengobatan adalah 24 minggu pada kuku tangan dan 48 minggu pada kuku kaki. Periongual dan eritema lipatan kuku yang paling umum efek samping Ciclopirox.²¹

- Tioconazole

Tioconazole adalah antijamur imidazol yang tersedia dengan solusi 28%. Dalam sebuah studi dari 27 pasien dengan Onikomikosis diobati dengan tioconazole, penyembuhan mikologi dan klinis dicapai pada 22% dari pasien. Alergi kontak dermatitis ke tioconazole tidak luar biasa.²¹

b) Terapi Sistemik

- Itraconazole

Itraconazole adalah inhibitor poten CYP3A4 dan dapat mengakibatkan kejadian kardiovaskular serius jika digunakan bersamaan dengan cisapride, pimozine, quinidine atau levomethadyl. Obat ini harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gagal jantung kongestif atau disfungsi ventrikel lainnya.²⁵

- Terbinafine

Terbinafine adalah agen antijamur allylamine yang aktif terhadap dermatofita dan kurang efektif terhadap nondermatofita, *yeasts* dan *moulds*. Efek samping termasuk sakit kepala, ruam dan gangguan pencernaan lebih sering untuk obat ini. Terbinafine harus dihentikan jika tingkat SGPT meningkat lebih dari normal. Dosis terbinafine adalah 250mg per hari diberikan terus menerus selama 12 minggu untuk mengobati infeksi kuku kaki dan selama enam minggu untuk mengobati infeksi kuku tangan.¹⁹

- Griseofulvin

Griseofulvin umumnya menjadi aktif terhadap pertumbuhan hifa dan mempengaruhi sintesis asam nukleat. Obat ini bertoleransi dengan efek yang paling umum yaitu yang berkaitan dengan hipersensitivitas (ruam kulit, urtikaria, edema angioneurotik dan epidermal toksik).²⁹

- Fluconazole

Fluconazole meskipun tidak berlisensi untuk Onikomikosis, tetap menjadi pengobatan lini ketiga. Obat ini murah dan memiliki tingkat kepatuhan yang baik karena dosis mingguan dan memiliki beberapa interaksi obat. Obat ini sangat efektif terhadap dermatofita, nondermatofita dan *Candida spp* dan dosisnya 150mg mingguan selama lebih dari enam bulan.²⁶

Tabel 2.2 Terapi Sistemik pada Orang Dewasa²⁶

Pengobatan dan Dosis	Kontraindikasi	Anjuran	Pemantauan Darah
Lini pertama Itraconazole: 200 mg/hari: 6 minggu utk kuku, 12 minggu utk kuku kaki; 400 mg/hari utk satu minggu per bulan .(pulse): dua pulses utk kuku dan tiga pulses utk kuku kaki	Penyakit hati kronis; gagal jantung kongestif atau disfungsi ventrikel; bersamaan dgn benzodiazepin, pimozide; kehamilan (kategori C)	Ambil dengan makanan	Tes fungsi hati hanya untuk pengobatan terus menerus dan ulangi 4-6 mingguan;
Lini pertama Terbinafine: 250 mg/hari: 6 minggu utk kuku dan 12-16 minggu utk kuku kaki	Penyakit hati kronis; kehamilan (kategori C)	Berhenti jika AST / ALT meningkat menjadi 2 × normal; jika kreatinin <50 mL / menit atau kreatinin> 300 µmol / L beri setengah dosis normal	Tes fungsi hati dan hitung darah lengkap sebelum perawatan; monitoring setiap 4-6 minggu
Fluconazole (unlicensed): 150 mg/minggu: 6-9 bulan utk kuku, 9-18 bulan utk kuku kaki	Gangguan ginjal dan hati; benzodiazepin ; terfenadin, cisapride, astemizol, pimozide, quinidine, atau eritromisin; kehamilan (kategori C)	Banyak interaksi obat	Dasar tes fungsi hati dan hitung darah lengkap; tes fungsi hati jika dosis tinggi diberikan, pengobatan jangka panjang, obat hepatotoksik bersamaan
Griseofulvin: 500-1000 mg/hari: 6-9 bulan utk kuku, 12-18 bulan utk kuku kaki	Gangguan hati yang berat; porfiria; kehamilan (kategori C)	Ambil dengan makanan berlemak; interaksi obat (kontrasepsi oral, antikoagulan, fenobarbital)	Monitor dengan tes fungsi hati secara teratur jika kerusakan hati ringan

c) Onikomikosis pada Anak

Griseofulvin dilisensikan untuk anak- anak tetapi tidak lagi direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama karena durasi pengobatan yang panjang dan kurang efikasi. Terbinafine dilisensikan di beberapa negara untuk digunakan pada anak-anak lebih dari 2 tahun dan dengan berat badan lebih dari 12kg. Mereka boleh melanjutkan pengobatan terbinafine, itraconazole atau fluconazole dengan dosis menyesuaikan sesuai dengan berat badan usia jika tidak ada kontraindikasi.²⁶

d) Terapi laser

- Nd: YAG

Penggunaan laser telah meningkat sebagai sarana mengobati Onikomikosis tanpa efek samping. A1064 neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG), laser yang disebut Pinpointed Foot Laser dipasarkan untuk pengobatan Onikomikosis. YAG mampu menembus jaringan dan menargetkan pertumbuhan jamur.³⁰

- Laser karbon dioksida

Laser karbon dioksida (CO₂) adalah salah satu terapi laser yang tertua yang digunakan untuk mengobati Onikomikosis. Laser CO₂ menyebabkan rasa sakit dan menembus jauh ke dalam jaringan, yang dapat menyebabkan jaringan parut dan cacat.³⁰

2.3.10 Komplikasi Onikomikosis

Luka pada kulit yang berdekatan dengan kuku memungkinkan mikroorganisma untuk berkolonisasi, sehingga meningkatkan risiko komplikasi infeksi. Terdapat laporan tentang komplikasi pada orang tua dan pasien penyakit kencing manis antaranya selulitis, osteomielitis, sepsis dan nekrosis jaringan.³¹

2.3.11 Prognosis Onikomikosis

Tujuan terapi antijamur adalah untuk perawatan mikologi dan kelihatan sebagai kuku normal. Perawatan mikologi dapat dievaluasi pada akhir pengobatan, sedangkan perawatan klinis memerlukan beberapa bulan lagi karena pertumbuhan kuku yang lambat. Uji klinis yang telah berulang kali menunjukkan kemanjuran yang lebih tinggi untuk Terbinafine dibandingkan dengan perawatan antijamur lainnya.³²

Garis-garis kuning sepanjang margin lateral kuku dan/ atau adanya daerah *onycholytic* kuning di bagian tengah kuku (dermatophytoma) berhubungan dengan respon yang buruk terhadap pengobatan. Onikomikosis disebabkan oleh *Fusarium spp.* sering tidak responsif terhadap terapi sistemik. Kekambuhan (relaps atau reinfeksi) Onikomikosis tidak jarang, dengan dilaporkan nilai berkisar antara 10-53%. Infeksi jamur pada kuku tangan memiliki prognosis yang lebih menguntungkan dibanding infeksi kuku kaki.³²

2.4 Identifikasi Jamur

2.4.1 Dermatofita

a) *Trichophyton rubrum*

Trichophyton rubrum adalah jamur antropofilik yang paling umum menyebabkan infeksi kronis pada kulit dan kuku manusia. Jamur ini berwarna kuning-cokelat atau anggur merah. Pada media Agar Lactritmel, Agar *Potato Dextrose* atau Agar *Trichophyton* dapat dilihat koloninya datar, berwarna putih krem dengan gambaran mikroskopis yang mempunyai mikrokonidia priformis.³³

b) *Trichophyton mentagrophytes*

Trichophyton mentagrophytes adalah jamur antropofilik yang koloninya datar dan berwarna putih kekuningan dengan permukaan seperti tumpukan kapas. Jamur ini berwarna kekuningan dan merah muda pigmen atau cokelat. Morfologi mikroskopis pada Agar *Dextrose Sabouraud* dan/ atau Agar Lactritmel terdapat mikrokonidia priformis dengan hifa spiral dan bola *chlamydo-spores*.³³

c) *Epidermophyton floccosum*

Epidermophyton floccosum adalah jamur dermatofita antropofilik yang koloninya lambat tumbuh dengan pinggiran datar dengan warna kehijauan-cokelat dan bentuk seperti beludru. Morfologi mikroskopis menunjukkan makrokonidia yang halus dan berdinding tipis dan tidak terdapat mikrokonidia.³³

2.4.2 Non dermatofita

a) *Acremonium species*

Koloni biasanya lambat tumbuh, sering padat dan lembab pada awalnya, berwarna putih, abu-abu, merah muda atau oren. Konidia biasanya bersel satu, hialin atau jarang berpigmen, bersilinder dan sebagian besar dikumpulkan di kepala pada puncak setiap *phialide*. Agar *Sabouraud* adalah media yang digunakan untuk pembiakkan jamur jenis ini.³⁴

b) *Aspergillus species*

Koloni biasanya cepat tumbuh, berwarna putih, kuning-cokelat, cokelat-kehitaman dengan sebagian besar terdiri dari konidia padat. Konidia berakhir pada vesikel yang ditutupi dengan *metulae*. Isolat biasanya diinokulasi pada tiga

titik Agar *Czapek Dox* dan 2% Agar Ekstrak Malt dan inkubasi pada 25°C untuk identifikasi morfologi.³⁴

c) *Fusarium species*

Koloni biasanya cepat tumbuh, pucat atau berwarna cerah. Warna *thallus* adalah keputihan ke kuning, merah muda, merah atau ungu. Jamur ini biasanya menghasilkan makro dan mikrokonidia yang halus dari *phialides* ramping. Makrokonidia berhialin, dua ke beberapa sel, fusiform berbentuk sabit manakala mikrokonidia satu atau dua sel, berhialin, lebih kecil dari makrokonidia.³⁴

d) *Scopulariopsis breviaecaulis*

Koloni mempunyai pertumbuhan yang cukup pesat, mencapai kematangan dalam waktu sekitar satu minggu. Jamur ini terdapat dalam warna putih, krem, abu-abu, coklat kehitaman; namun sebagian besar adalah coklat muda. Konidia berbulat piriform dengan bagian distal bulat, halus sampai kasar dan hialin dalam warna coklat.³⁴

2.4.3 Yeasts

a) *Candida albicans*

Candida albicans adalah jamur patogen oportunistik dengan menimbulkan penyakit pada pasien *immunocompromised* dan mempunyai bentuk sel-sel lonjong atau bulat. Koloninya sedikit timbul, halus, licin atau berkerut pada permukaan medium pada Agar Sabouraud. Pertumbuhannya yang cepat dan matang dalam tiga hari pada suhu 25°C sampai 37°C.³⁵