

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Tinjauan Tanaman

Dalam penelitian ini yang digunakan adalah daun dari tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* [Burm.f.] Ness).

1.1.1. Klasifikasi tanaman sambiloto

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Class : Dicotyledoneae
Ordo : Solanales
Famili : Acanthaceae
Genus : *Andrographis*
Spesies : *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness

(Ratnani, *et al*, 2012:6)

Nama Daerah : ki oray, ki peura, takilo (Sunda), bidara, sadilata, sambilata, takila (Jawa), pepaitan (Sumatera)
(Dalimartha, 1999:120).

1.1.2. Morfologi tumbuhan sambiloto

Sambiloto tumbuh liar ditempat terbuka, seperti dikebun tepi sungai, tanah kosong yang agak lembab, atau dipekarangan. Tumbuh di dataran rendah sampai ketinggian 700 meter dpl (Dalimartha, 1999:120).

Tumbuhan sambiloto merupakan tumbuhan semusim, dengan tinggi 50-90 cm, batang yang disertai dengan banyak cabang berbentuk segi empat. Daun tunggal, bertangkai pendek, letak berhadapan bersilang, bentuk lanset, pangkal runcing, ujung meruncing, tepi rata, permukaan atas daun berwarna hijau tua, bagian bawah daun berwarna hijau muda, panjang 2-8 cm, lebar 1-3 cm. Bunga tumbuh dari ujung batang atau ketiak daun, berbentuk tabung, kecil-kecil, warnanya putih bernoda ungu. Memiliki buah kapsul berbentuk jorong, panjang sekitar 1,5 cm, lebar 0,5 cm, pangkal dan ujung tajam, bila masak akan pecah membujur menjadi 4 keping. Biji gepeng, kecil-kecil, warnanya coklat muda. Tumbuhan ini dapat dikembang biakkan dengan biji atau stek batang (Dalimartha, 1999:121).

1.1.3. Kandungan kimia sambiloto

Sifat-sifat kimia yang dimiliki tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* [Burm.f.] Ness) antara lain rasa pahit, dingin, masuk meridian paru, lambung, usus besar dan usus kecil. Daun dan percabangannya mengandung lakton yang terdiri dari deoksiandrografolid, andrografolid (zat pahit), neoandrografolid, 14-deoksi-11-12-didehidroandrografolid, dan homoandrografolid, flavonoid, alkena, keton, aldehid, mineral (kalium, kalsium, natrium), asam kersik, dan damar. Flavonoid terbanyak diisolasi dari akar yaitu polimetatoksivaflavon

dan andrografin. Mono-O-metilwhitin dan apigenin-7,4 dimetileter (Dalimartha, 1999:121).

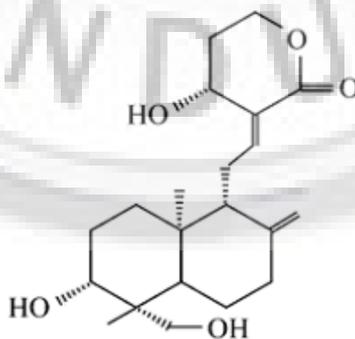
Daun dan batang tumbuhan ini rasanya sangat pahit karena mengandung senyawa yang disebut andrografolid yang merupakan senyawa diterpen lakton. Kadarnya dalam daun antara 2,5 – 4,8 % dari berat kering (Harianja, 2011).



Gambar I.1 Sambiloto (*Andrographis paniculata* [Burm.f.] Ness)

1.1.4. Andrografolid

Andrografolid merupakan senyawa yang masuk dalam kelompok trihidroksilakton memiliki rumus molekul $C_{20}H_{30}O_5$ dengan berat molekul 350,46.



Gambar I.2 Struktur Molekul Andrografolid (<http://www.chemnet.com>)

Andrografolid merupakan komponen utama daun sambiloto dapat mudah larut dalam methanol, etanol, pyridine, asam asetat, dan aseton sukar larut air dan

tidak larut dalam etil eter. Kelarutan andrografolid dalam air pada suhu 25°C adalah 60 mg/L. Sifat fisika dari andrografolid adalah:

- a. Memiliki titik leleh 228-230°C
- b. Memiliki spektrum ultraviolet dalam etanol λ maksimal 223 nm.

Stabilitas andrografolid dalam fase padat sangat mudah dipengaruhi oleh bentuk kristal. Kristal andrografolid stabil pada suhu 70°C selama periode 3 bulan dan dalam bentuk amorf mudah mengalami degradasi membentuk 14-deoxy-11,12-dihidroandrografolid (Rosidah, 2010; Ratnani, 2012).

1.1.5. Khasiat

Herba ini berkhasiat untuk mengatasi anti bakteri, anti radang, mengontrol reaksi imunitas (imunomodulator), penghilang nyeri (analgesik), pereda demam (antipiretik), menghilangkan panas dalam, dan penawar racun (Dalimartha, 1999: 121).

Secara klinis efek dari infusa herba sambiloto mempunyai daya anti jamur terhadap *Microsporum canis*, *Tripchophyton mentagrophytes*, *Tripchophyton rubrum*, *Candida albicans*, dan *Epidermophyton floccosum* (Dalimartha, 1999: 122).

1.1.6. Efek samping sambiloto

Minum rebusan sambiloto ini dalam dosis besar dapat menimbulkan rasa tidak enak di lambung dan hilangnya nafsu makan. Rasa pahit andrografolid dapat menimbulkan rasa mual. (Dalimartha, 1999:125).

Selain itu sambiloto memiliki efek anti-fertilitas yaitu dapat mengakhiri kehamilan. Direkomendasikan untuk tidak mengonsumsi sambiloto pada wanita hamil dan menyusui (Zhang, 1999).

1.2. Tinjauan Jamur

Jamur yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Malassezia* sp. dan *Candida albicans*.

1.2.1. *Malassezia* sp.

Malassezia sp. adalah spesies utama yang ditemukan pada pitiriasis versicolor.

a. Taksonomi

Kingdom : Fungi

Filum : Basidiomycota

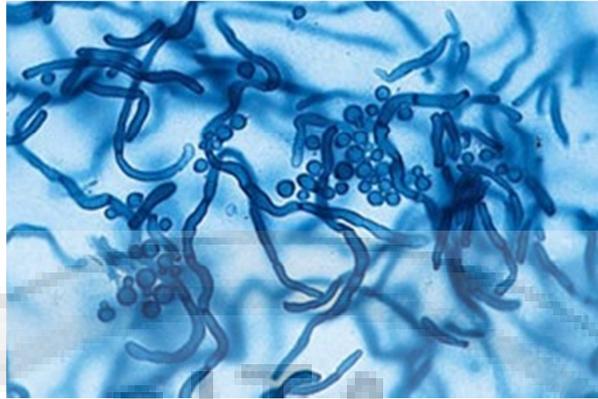
Kelas : Hymenomycetes

Ordo : Tremellales

Famili : Filobasidiaceae

Genus : *Malassezia*

Spesies : *Malassezia* sp. (Weiss, 2000:69)



Gambar I.3 *Malassezia* sp. (<http://www.reviberoammicol.com>)

b. Morfologi

Malassezia sp. dapat berada dalam bentuk ragi (terdapat pada kulit normal) atau bentuk miselial. *Malassezia* sp. mengalami reproduksi aseksual melalui pembentukan tunas enteroblastik yang monopolar dengan dasar yang luas. Sel induk dan sel anak terpisah oleh septum, dan berkembang biak dengan membelah diri. Dinding sel dari genus *Malassezia* sp. bentuknya tipis dibandingkan dengan dinding sel ragi yang lain dan sulit terkarakterisasi. Komponen utama dinding selnya terdiri dari gula (70%), protein (10%), lipid (15-10%), serta sejumlah kecil nitrogen dan sulfur. *Malassezia* sp. menggunakan lipid sebagai sumber karbon, metionin atau sistein sebagai sumber sulfur, asam amino sebagai sumber nitrogen, serta tidak membutuhkan vitamin, dan elektrolit. *Malassezia* sp. dapat tumbuh dengan normal secara in vitro dengan lingkungan aerobik, anaerobik, atau mikroaerofilik. *Malassezia* sp. tidak dapat membentuk asam lemak rantai panjang sehingga kebutuhan asam lemak ini diperoleh dari lingkungan. Lemak pada kulit kepala orang normal mampu memenuhi lemak dari *Malassezia* sp. (Cahyono, 2008:11-12).

c. Habitat dan biakan

Malassezia sp. memiliki sifat lipofilik, yaitu hanya dapat hidup di daerah yang berlemak. Jamur ini dapat tumbuh subur di daerah-daerah dengan kelembaban tinggi, dan memproduksi banyak keringat. Jamur ini dapat tumbuh pada kisaran pH 5.6 pada suhu 37°C (Adillah, 2012).

Malassezia sp. akan tumbuh dengan baik pada media Sabouraud Dextrose Agar yang mengandung minyak zaitun dengan masa inkubasi 3-5 hari pada suhu 30-37°C, namun akan kurang baik bila pada suhu kamar karena pertumbuhannya akan berlangsung lambat. *Malassezia* sp. dapat membentuk rantai asam lemak yang panjang untuk pertumbuhannya, karena itu jamur ini akan sangat mudah tumbuh pada media yang mengandung minyak zaitun (Figueras, 2000:144). Selain itu perlu ditambahkan kloramfenikol sebanyak 50 µL untuk menghambat pertumbuhan mikroba lain (Chua, 2005:99-105).

d. Patogenitas

Malassezia sp. adalah jamur flora normal yang menyebabkan mikosis superfisial non dermatofitosis yang menyerang pada kulit paling luar manusia. Hal ini disebabkan jenis jamur ini tidak dapat mengeluarkan zat yang dapat mencerna keratin kulit dan tetap hanya menyerang lapisan kulit yang paling luar. Jamur ini menjadi penyebab terjadinya infeksi kulit seperti pitiriasis versikolor (panu), *seborrhoeic* dermatitis, ketombe, *Malassezia* folliculitis, atopik dermatitis dan folliculitis (Cahyono, 2008:15).

e. Gejala klinis

Pitiriasis versikolor merupakan infeksi superficial ringan kronik pada stratum korneum yang disebabkan oleh *Malassezia* sp.. Invasi pada kulit berkeratin dan respons pejamu bersifat minimal. Hiperpigmentasi yang berkelok-kelok dan diskret, timbul di kulit, biasanya di dada, punggung bagian atas, lengan, atau abdomen. Lesi bersifat kronik dan muncul dalam bentuk bercak, macula di atas kulit yang mengalami perubahan warna, yang dapat membesar dan menyatu, tetapi pembentukan sisik, peradangan, iritasi bersifat minimal. Tentu saja ini merupakan gangguan masalah kosmetik (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2004:640).

f. Pengobatan dan diagnosa

Selain mengenal kelainan-kelainan yang khas yang disebabkan oleh *Malassezia* sp. diagnosa pitiriasis versikolor harus dibantu dengan pemeriksaan-pemeriksaan sebagai berikut :

- 1) Pemeriksaan langsung dengan KOH 10%.

Bahan-bahan kerokan kulit di ambil dengan cara mengerok bagian kulit yang mengalami lesi. Sebelumnya kulit dibersihkan dengan kapas alkohol 70%, lalu dikerok dengan skalpel steril dan jatuhnya ditampung dalam lempeng-lempeng steril pula. Sebagian dari bahan tersebut diperiksa langsung dengan KOH% yang diberi tinta Parker Biru Hitam, Dipanaskan sebentar, ditutup dengan gelas penutup dan diperiksa di bawah mikroskop. Bila penyebabnya memang jamur, maka kelihatan garis yang memiliki indeks bias lain dari sekitarnya dan jarak-jarak tertentu dipisahkan oleh

sekat-sekat atau seperti butir-butir yang bersambung seperti kalung. Pada pitiriasis versikolor hifa tampak pendek-pendek, lurus atau bengkok dengan disana sini banyak butiran-butiran kecil bergerombol.

2) Pemiakan

Organisme penyebab pitiriasis versikolor belum dapat dibiakkan pada media buatan.

3) Pemeriksaan dengan sinar wood

Dapat memberikan perubahan warna pada seluruh daerah lesi sehingga batas lesi lebih mudah dilihat. Daerah yang terkena infeksi akan memperlihatkan fluoresensi warna emas sampai orange.

Pengobatan dapat dilakukan dengan mencuci berbagai pakaian, kain sprei, handuk harus dengan air panas. Kebanyakan pengobatan akan menghilangkan bukti infeksi aktif (skuama) dalam waktu beberapa hari, tetapi untuk menjamin pengobatan yang tuntas pengobatan ketat ini harus dilanjutkan beberapa minggu.

Perubahan pigmen lebih lambat hilangnya. Daerah hipopigmentasi belum akan tampak normal sampai daerah itu menjadi coklat kembali. Sesudah terkena sinar matahari lebih lama daerah-daerah yang hipopigmentasi akan coklat kembali. Meskipun terapi nampak sudah cukup, bila kambuh atau kena infeksi lagi merupakan hal biasa, tetapi selalu ada respon terhadap pengobatan kembali. Pitiriasis versikolor tidak memberi respon yang baik terhadap pengobatan dengan griseofulvin.

Obat-obat anti jamur yang dapat menolong misalnya salep whitefield, salep 2-4, salisil spiritus, tiosulfatnatrikus (25%). Obat-obat baru seperti selenium

sulfida 2% dalam shampo, derivat imidazol seperti ketokonazol, isokonazol, toksilat dalam bentuk krim atau larutan dengan konsentrasi 1-2% sangat berkhasiat baik (Boel, 2003:3).

g. Pencegahan dan prognosis

Untuk pencegahan dapat disarankan pemakaian 50 % propilen glikol dalam air atau sistemik ketokonazol 400 mg / hari sekali sebulan. Pada daerah endemik untuk pencegahan penyakit dapat disarankan pemakaian ketokonazol 200 mg sekali sebulan atau pemakaian shampoo selenium sulfid sekali seminggu. Dapat juga untuk pencegahan digunakan lotion yang mengandung selenium sulfid dipakai di bagian leher hingga pinggang setiap hari (Partogi, 2008).

1.2.2. *Candida albicans*

Candida albicans adalah spesies utama yang ditemukan pada kandidiasis.

a. Taksonomi

Kingdom : Fungi
 Filum : Ascomycota
 Subfilum : Saccharomycotina
 Kelas : Saccharomycetes
 Ordo : Saccharomycetales
 Famili : Saccharomycotaceae
 Genus : *Candida*
 Spesies : *Candida albicans* (Sen dan Baksi, 2009:164)



Gambar I.4 *Candida albicans* (<http://www.doctorfungus.org>)

b. Morfologi

Candida albicans secara mikroskopis berbentuk oval dengan ukuran 2-5 x 3-6 mikron. Biasanya dijumpai *chlamydospora* yang tidak ditemukan pada spesies *Candida* yang lain dan merupakan pembeda pada spesies tersebut, hanya *Candida albicans* yang mampu menghasilkan *Chlamydospora* yaitu spora yang dibentuk karena hifa, pada tempat-tempat tertentu membesar, membulat, dan dinding menebal, letaknya di terminal, lateral (Jawetz., Melnick. dan Adelberg, 2004:658).

c. Habitat dan biakan

Morfologi koloni *Candida albicans* pada medium padat agar Sabouraud Dekstrosa, umumnya berbentuk bulat dengan permukaan sedikit cembung, halus, licin dan kadang-kadang sedikit berlipat-lipat terutama pada koloni yang telah tua. Umur biakan mempengaruhi besar kecil koloni. Warna koloni putih kekuningan dan berbau asam seperti aroma tape. Dalam medium cair seperti *glucose yeast, extract pepton*, *Candida albicans* tumbuh di dasar tabung.

Pada medium tertentu, di antaranya agar tepung jagung (*corn-meal agar*), agar tajin (*rice-cream agar*) atau agar dengan 0,1% glukosa terbentuk khamidospora terminal berdinding tebal dalam waktu 24-36 jam.

Pada medium agar eosin metilen biru dengan suasana CO₂ tinggi, dalam waktu 24-48 jam terbentuk pertumbuhan khas menyerupai kaki laba-laba atau pohon cemara. Pada medium yang mengandung faktor protein, misalnya putih telur, serum atau plasma darah dalam waktu 1-2 jam pada suhu 37°C terjadi pembentukan kecambah dari blastospora (Hedrawati, 2008).

Candida albicans dibiakan pada media *Sabaroud Glukosa Agar* selama 2-4 hari pada suhu 37° C atau suhu ruang akan tampak koloni berbentuk bulat, warna krem, diameter 1-2 mm, konsistensi lembut, mengkilat, bau seperti ragi. Besar koloni tergantung pada umur biakan, tepi koloni terlihat hifa semu sebagai benang-benang halus yang masuk ke dalam media, pada media cair biasanya tumbuh pada dasar tabung (Setiawati, 2006).

Pembentukan kecambah dari blastospora sebagai perpanjangan filamentosa (Germ Tube Test) dalam waktu inkubasi 1-2 jam pada suhu 37°C dijumpai pada media yang mengandung faktor protein misalnya putih telur, serum atau plasma darah (Setiawati, 2006). Pembentukan klamidospora yaitu spora aseksual pada bagian tengah atau ujung hifa yang membentuk dinding tebal, dijumpai pada media *corn meal agar* (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2004:660).

d. Patogenitas

Candida albicans penyebab utama kandidiasis dan merupakan spesies yang paling patogen yang menyerang permukaan kulit, mukosa mulut dan vagina. Faktor-faktor yang menyebabkan jumlah *Candida albicans* meningkat antara lain proses kehamilan, diabetes melitus, penggunaan kontrasepsi oral, antibiotika (Setiawati, 2006).

e. Gejala klinis

Pada kandidiasis gejala tidak nyaman pada vagina berupa pruritus akut dan sekret vagina merupakan gambaran yang biasa ditemukan. Sekret digambarkan seperti susu, dapat bervariasi dari basah sampai sekret tebal yang homogen. Nyeri pada vagina, iritasi, perasaan terbakar pada vulva, dispareuni, dan disuria eksternal biasanya ditemukan. Dari pemeriksaan akan ditemukan vulva dan labia mayora yang bengkak dan eritem, seringnya dengan lesi diskret pustulopapular perifer. Gejala yang khas, biasanya timbul seminggu setelah masa haid (Paramita, 2012).

f. Pengobatan dan diagnosa

Untuk diagnosis digunakan spesimen berupa apusan dan kerokan dari lesi superfisial, darah, cairan spinal, biopsi jaringan, urin, eksudat, dan bahan dari kateter intravena yang telah dicabut. Untuk pemeriksaan pemeriksaan mikroskopik menggunakan biopsi jaringan, cairan spinal yang disentrifugasi, dan specimen lain dapat diperiksa pada apusan yang diberi pewarnaan Gram untuk mencari pseudohifa dan sel-sel tunas. Kerokan kulit atau kuku pertama-tama ditempatkan dalam tetesan kalium hidroksida (KOH) 10% atau *calcoflour white*.

Bentuk kandidiasis mukokutan lainnya biasanya diobati dengan nistatin topical, ketokonazol, atau flukonazol. Kandidiasis sistemik diobati dengan amfoterisin B, kadang-kadang bersama flusitosin, flukonazol, atau kaspofungin oral. Pembersihan lesi kutan dapat dipercepat dengan menghilangkan faktor kontribusi seperti obat antibakteri atau kelembapan yang berlebih. Kandidiasis mukokutaneus kronik berespons baik terhadap ketokonazol dan azol lain, tetapi pasien mempunyai defek genetik dan sering memerlukan pengobatan seumur hidup. Sering sulit menegakkan diagnosis kandidiasis sistemik secara dini. Tanda

klinis tidak definitif, dan biakan sering negatif. Lebih lanjut, tidak ada regimen profilaksis yang ditetapkan untuk pasien yang beresiko, meskipun diberikan pengobatan azol atau amfoterisin B dosis rendah untuk jangka pendek-sering diindikasikan untuk pasien imunokompromais yang lemah atau mengalami demam dan tidak berespons terhadap pengobatan antibakteri (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2004:660).

g. Pencegahan dan prognosis

Tindakan pencegahan yang paling penting adalah menghindari gangguan keseimbangan pada flora mikroba normal dan pertahanan pejamu intak. Kandidiasis tidak menular karena sebenarnya semua orang secara normal sudah mengandung organisme tersebut (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2004:660).

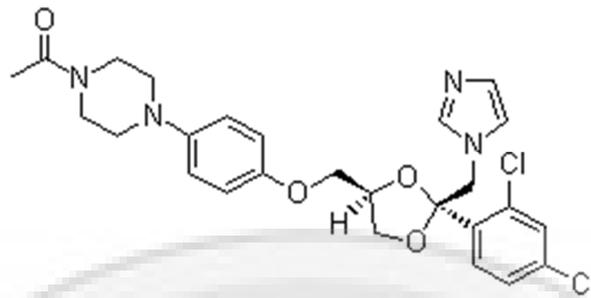
1.3. Ketokonazol

Antijamur yang digunakan adalah ketokonazol yang merupakan turunan imidazol dari golongan azol yang berguna dalam mengobati kandidiasis mukokutan kronik, pitiriasis versikolor, dermatofitosis, dan blastomikosis nonmeningeal, koksidioidomikosis, parakoksidioidomikosis, dan histoplasmosis. Ketokonazol merupakan antijamur golongan azol derivat imidazol dengan mekanisme kerja menghambat sintesis membrane (ergosterol) dan menghambat sitokrom P-450 dependen 14α -demetilasi lanosterol yang merupakan prekursor fungi dan kolesterol pada sel mamalia. Antijamur golongan azol bersifat sangat lipofil sehingga mencapai sitokrom p-450 retikulum endoplasma dan mitokondria fungi.

Antijamur golongan azol bekerja dengan mempengaruhi biosintesis ergosterol melalui pengikatan dengan enzim sitokrom P-450 termediasi yang dikenal dengan 14α -demetilasi (P-450_{DM}). Hal ini mengakibatkan pemblokiran formasi ergosterol melalui pencegahan metilasi lanosterol (suatu prekursor ergosterol) yang menghasilkan pengurangan sejumlah ergosterol dalam membran sel fungi, diikuti ketidakstabilan membrane, penghambatan pertumbuhan, dan kematian sel dalam beberapa kasus. Dapat pula terjadi pembentukan produk toksik intermediet yang berakibat fatal terhadap sel (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2004:667).

Ketokonazol mempunyai efek paling toksik dan dosis terapi dapat menghambat sintesis testosteron serta kortisol, yang dapat menyebabkan berbagai efek reversible seperti ginekomastia, penurunan libido, impotensi, ketidakaturan menstruasi, dan kadang-kadang insufisiensi adrenal. Karena antifungi azol berinteraksi dengan enzim P-450 yang juga berperan pada metabolisme obat, dapat terjadi beberapa interaksi obat yang penting. Peningkatan konsentrasi azol dapat terjadi bila isoniazid, fenitoin, atau rifampin digunakan. Pengobatan antijamur azol juga dapat menyebabkan kadar serum siklosporin, fetoin, hipoglikemi oral, antikoagulan, digoksin menjadi lebih tinggi daripada yang diharapkan dan mungkin juga pada obat lain (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2004:668).

Ketokonazol mempunyai rumus kimia $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, mempunyai berat molekul 531.4309, titik lebur $146^{\circ}C$, dan titik didih $753,4^{\circ}C$ pada 760 mmHg.



Gambar I.5 Struktur molekul ketokonazol (<http://www.chemnet.com>)

1.3.1. Farmakokinetik

Ketokonazol merupakan antijamur pertama yang dapat diberikan per oral. Ketokonazol diabsorpsi dengan baik melalui oral yang menghasilkan kadar yang cukup untuk menekan pertumbuhan berbagai jamur. Dengan dosis oral 200 mg, diperoleh kadar puncak 2-3 mg/ml yang bertahan selama 6 jam atau lebih. Absorpsi akan menurun pada pH cairan lambung yang tinggi atau bila diberikan bersama antasid atau antihistamin H₂. Setelah pemberian oral, obat ini dapat ditemukan dalam urin, kelenjar lemak, air ludah, kulit yang mengalami infeksi, tendon, dan cairan sinovial. Ikatan dengan protein plasma 84% terutama dengan albumin, 15% di antaranya berikatan dengan sel darah dan 1% terdapat dalam bentuk bebas. Sebagian besar obat ini mengalami metabolisme lintas pertama. Diperkirakan ketokonazol dieksresi ke dalam empedu, masuk ke usus dan sebagian kecil saja yang dieksresi melalui urin, semuanya dalam bentuk metabolit tidak aktif (Rahardjo, 2008:222).

1.3.2. Penggunaan klinis dan kontraindikasi

Ketokonazol terutama efektif terhadap histoplasmosis paru, tulang, sendi, dan jaringan lemak. Tidak dianjurkan untuk meningitis kriptokokus karena penetrasinya kurang baik.

Obat ini efektif untuk kriptokokosis nonmeningeal, parakoksidiodomikosis, beberapa bentuk koksidiodomikosis, dermatomikosis, dan kandidosis mukokutan, vaginal dan rongga mulut.

Ketokonazol tidak bermanfaat untuk kebanyakan infeksi jamur sistemik yang berat. Ketokonazol dikontra indikasikan pada penderita yang hipersnsitif, ibu hamil dan menyusui serta penyakit hepar akut (Rahardjo, 2008:223).

1.3.3. Efek samping dan toksisitas

Umumnya ditoleransi dengan baik. Efek samping yang paling sering ditemukan ialah mual, ginekomastia, pruritis, hepatitis kolestatik, blokade sintesis kortisol, dan testosteron (reversibel). Efek samping ini lebih ringan bila diberikan bersama makanan. Kadang-kadang dapat timbul muntah, sakit kepala, vertigo, nyeri epigastik, fotopobia, parestesia, gusi berdarah, erupsi kulit, dan trombositopenia. Ketokonazol dapat meningkatkan aktivitas enzim hati untuk sementara, dan dapat pula menimbulkan kerusakan hati. Frekuensi kejadian kerusakan hati adalah 1 : 10.000-15.000. Hepatotoksisitas berat sering dijumpai pada wanita 40 tahun ke atas untuk onikomikosis atau pada pemakaian yang lama (Rahardjo, 2008:223).

1.3.4. Sediaan dan dosis

Ketokonazol terdapat dalam bentuk tablet @200 mg untuk pemberian oral. Untuk indikasi lain cukup 1 tablet sekali sehari, dan lama pemberian bergantung pada jenis infeksi jamur. Dosis anak 5 mg/kg BB/hari. Tablet harus diberikan bersama makanan (Rahardjo, 2008:223)

