

**PENGARUH PEMBERIAN SINBIOTIK TERHADAP KADAR
SERUM TNF- α PADA WANITA HAMIL DENGAN VAGINOSIS
BAKTERRIAL**

*EFFECT OF SYNBIOTIC ON TNF- α SERUM LEVEL IN
PREGNANT WOMEN WITH BACTERIAL VAGINOSIS*

ADITYA ZULFIKAR



PROGRAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2018

**PENGARUH PEMBERIAN SINBIOTIK TERHADAP KADAR
SERUM TNF- α PADA WANITA DENGAN VAGINOSIS
BAKTERIAL**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik
Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan diajukan oleh

ADITYA ZULFIKAR

Kepada

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2017**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN SINBIOTIK TERHADAP KADAR SERUM
TNF- α PADA WANITA HAMIL DENGAN VAGINOSIS BAKTERIAL**

Disusun dan diajukan oleh :

ADITYA ZULFIKAR

Nomor Pokok : P1507213029

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 28 DESEMBER 2017

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**MENYETUJUI
KOMISI PENASEHAT**

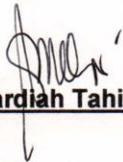


Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG(K)
Ketua



Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG(K)
Anggota

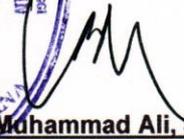
Ketua Program Studi Biomedik



Dr. dr. A. Mardiah Tahir, Sp.OG(K)



Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. Muhammad Ali, SE., M.S

KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Aditya Zulfikar
No. Pokok : P 1507213029
Program studi : Biomedik
Konsentrasi : Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar, 18 September 2017

Yang menyatakan

Aditya Zulfikar

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa, atas segala berkat karunia serta perlindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini dengan sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan spesialis pada Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid Sp.OG(K) selaku pembimbing I sekaligus pembimbing statistik, Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG(K) selaku pembimbing II, dan selaku pembimbing Mikrobiologi Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D dan penyangga atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan penelitiannya sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada dr. David Lotisna, Sp.OG (K) selaku penyanggah yang telah membantu saya dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Eddy R. Moeljono, Sp.OG(K) yang telah mendidik dan memberikan arahan dan bimbingan kepada saya selama pendidikan selaku penasehat akademik sejak awal masa studi.
2. Kepala Departemen, Ketua Program Studi, Sekertaris Program Studi dan seluruh staf di Bagian Obstetri dan Ginekologi. Rasa hormat dan penghargaan penulis haturkan atas pengajaran dan bantuan yang telah diberikan selama ini, kiranya dapat menjadi bekal hidup dalam mengabdikan ilmu di kemudian hari.
3. Ketua konsentrasi, Ketua Program studi Biomedik, beserta seluruh staf pengajar pada Konsentrasi pendidikan Dokter spesialis Terpadu (Combined Degree) Program Biomedik Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.
4. Kedua orang tua saya yang tercinta dr. H. Zuhuddin Kasim, MM dan dra. Anizar Iriyani serta Ayah saya Ir. H. Syarief Ridha, MM dan Ibu saya dr. Hj. Susiawaty Syarief, SpOG(K), M.Kes, Istri tercinta saya dr. Suci Amaliah Syarief, serta saudara-saudara saya Muh. Fajar Syarief dan Aziza Zulayka Dennisa Amalia yang selalu mengasihi, memanjatkan doa kepada Allah SWT, dan tak henti-hentinya memberikan dukungan serta arahan kepada penulis.
5. Semua pasien dan keluarganya yang bersedia ikut dalam penelitian ini.
6. Teman sejawat residen Obgin dan paramedis bagian obstetri dan Ginekologi FK UNHAS, teman angkatan saya periode Juli 2013, atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.

7. Terakhir penulis sampaikan juga ucapan terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhirnya penulis berharap, semoga tesis ini dapat berguna bagi perkembangan Ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa yang akan datang.

Makassar, 18 September 2017

Aditya Zulfikar

ABSTRAK

ADITYA ZULFIKAR. *Pengaruh Pemberian Sinbiotik terhadap Kadar Serum TNF- α pada Wanita Hamil dengan Vaginosis Bakterial* (dibimbing oleh St. Maisuri T. Chalid, Sharvianty Arifuddin, dan Muh. Nasrum Massi).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian sinbiotik pada pemberian terapi standar dengan melihat perubahan kadar serum TNF- α pada wanita hamil dengan vaginosis bakterial.

Penelitian ini diikuti oleh 44 wanita hamil yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang terbukti memiliki vaginosis bakterial berdasarkan kriterial Amsel. Kelompok sampel terdiri atas 22 wanita yang diberikan terapi standar disertai sinbiotik. *Follow up* dilakukan setelah dua minggu terapi. Kelompok kontrol terdiri atas 22 wanita yang diberikan terapi standar disertai plasebo. Rerata selisih perubahan kadar serum TNF- α pada kelompok sampel adalah $100,37 \pm 119,57$ dan pada kelompok kontrol $80,16 \pm 134,81$. Data dianalisis dengan menggunakan uji *Mann Whitney* dengan nilai $p=0,189$.

Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan yang bermakna pada kadar serum TNF- α sesudah terapi pada kedua kelompok. Meskipun kelompok senbiotik memberikan penurunan kadar serum TNF- α yang lebih besar dibandingkan kelompok plasebo, perubahan pada kedua kelompok ini tidak memiliki perbedaan yang bermakna.

Kata kunci: simbiotik, vaginosis bakterial, kehamilan, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α)



ABSTRACT

ADITYA ZULFIKAR. *The Effect of Synbiotic Treatment on the Serum Level of TNF- α in Pregnant Women with Bacterial Vaginosis* (supervised by **St. Maisuri T. Chalid, Sharvianty Arifuddin, and Muh. Nasrum Massi**)

This research aimed to investigate the effect of the treatment of synbiotics with the standard therapy treatment, and to find out the the change of the serum level of TNF- α in pregnant women with bacterial vaginosis.

The research involved 44 pregnant women who met the inclusive criteria and proved to have bacterial vaginosis based on Amsel criteria. The sample group consisting of 22 pregnant women was given the standard therapy with sinbiotics, and the Follow up was done after 2 weeks of therapy. The control group also consisting of 22 pregnant women was given the standard therapy with pasebo. The mean difference of the changes of the serum level of TNF- α in sample group was 100.37 ± 119.57 , while in the control group it was 80.16 ± 134.81 . The data were analyzed using Mann-Whitney test with the significance value of $p=0.189$.

The research results indicated that there was a significant decrease of serum level of TNF- α in both groups. However, the symbiotic group showed a greater decrease of serum level of TNF- α compared to the pasebo group, though the changes in both group did not show a significant difference.

Keywords: synbiotics, bacterial vaginosis, pregnancy, Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Hipotesis Penelitian	5
D. Tujuan Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Flora vagina	8
B. Lactobacillus spp	11

C.	Vaginosis Bakterial	14
D.	Respon imunitas pada saluran genital	20
E.	<i>Tumor Necrosis Factor</i> (TNF- α)	23
F.	Probiotik	28
G.	Prebiotik	34
H.	Sinbiotik	36
I.	Kerangka Teori	38
J.	Kerangka Konsep	39
K.	Hipotesis Penelitian	39
L.	Definsi Operasional	40
BAB IV. METODE PENELITIAN		
A.	Rancangan Penelitian	42
B.	Tempat dan Waktu Penelitian	42
C.	Populasi, Teknik dan Besar Sampel	43
D.	Kriteria Penelitian	44
E.	Alat dan Bahan	45
F.	Cara Kerja	45
G.	Alur Penelitian	47
H.	Pengolahan Data	48
I.	Penyajian Data	48
J.	Aspek Etis	48
K.	Personalia Penelitian	49
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		
A.	Hasil Penelitian	50

B. Pembahasan	54
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	73

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Karakteristik sampel Penelitian	51
Tabel 2.	Perbedaan rerata kadar serum TNF- α pada wanita hamil dengan vaginosis bakterial sebelum dan sesudah perlakuan	52
Tabel 3.	Perbedaan keefektifan pemberian obat pada kelompok sampel dengan kelompok kontrol	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Naskah Penjelasan Untuk Responden

Lampiran 2. Surat Persetujuan Mengikuti Penelitian

Lampiran 3. Formulir Penelitian

Lampiran 4. Rekomendasi Persetujuan Etik

Lampiran 5. Data Induk Hasil Penelitian

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/ Singkatan	Arti dan Keterangan
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
BV	<i>Bacterial Vaginosis</i>
VB	Vaginosis Bakterial
H ₂ O ₂	<i>Hydrogen Peroxide</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
IL	<i>Interleukin</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
Th1	<i>T Helper type-1</i>
TH 2	<i>T Helper type-2</i>
MMP-9	<i>Matrix Metallo-Protease 9</i>
PPROM	<i>Premature Preterm Rupture Of the Membrane</i>
SCFA	<i>Short Chain Fatty Acids</i>
GOS	<i>Galacto-oligosakarida</i>
FOS	<i>Fructo-oligosakarida</i>
ASI	Air Susu Ibu

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Komposisi mikrobiom vagina merupakan suatu kombinasi yang dinamis sepanjang kehidupan seorang wanita. Dimana, selama masa pubertas komposisi ini didominasi oleh bakteri anaerob (SiwenYang et al., 2015). Kehamilan merupakan suatu perubahan fisiologis dan daya tahan tubuh dalam rangka menyesuaikan terhadap janin yang berkembang, dimana selama kehamilan terjadi pula perubahan pada flora usus dan juga pada mikrobiom vagina. Saat ini hanya ada sedikit penelitian mengenai mikrobiom pada kehamilan di luar saluran gastrointestinal (Cao et al., 2014).

Secara umum, tidak ada yang menjadi flora normal vagina secara definitif, proporsi terbesar dari mikrobiom vagina terdiri dari spesies *Lactobacillus*, yang diduga bertanggung jawab dalam menciptakan lingkungan mikro yang sehat pada vagina dengan memproduksi asam laktat sehingga menjadi lingkungan yang kurang ramah bagi bakteri yang bersifat patogen (SiwenYang et al., 2015).

Selama kehamilan, terjadi peningkatan ekspresi dari spesies *Lactobacillus*, sehingga diduga peningkatan ekspresi ini juga

meningkatkan kualitas dari sistem imun terhadap invasi patogen (Braundmeier et al., 2015). Katalog gen 16s RNA menunjukkan dominansi dari spesies *Lactobacillus* (*Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus cripatus*, *Lactobacillus gasseri* dan *Lactobacillus jensenii*) dan 22 jenis Phylotypes dengan yang jumlahnya lebih rendah pada wanita hamil, dimana pada wanita yang tidak hamil terdapat dominasi yang lebih tinggi dari *Clostridiales* dan *Bacteroidales* (Arango et al., 2014).

Selama beberapa dekade terakhir ini, terjadi peningkatan pada penelitian yang tertarik pada kesehatan wanita, memberikan berbagai informasi mengenai ekologi mikrobiom dari saluran genital wanita (Ravel et al., 2010). Ketidak-seimbangan flora vagina yang disebabkan oleh penurunan proporsi *Lactobacillus* dapat memicu pertumbuhan bakteri anaerob yang berlebihan dan menyebabkan vaginosis bakterial, infeksi saluran kemih, infeksi saluran genital, kandidiasis vulvovaginalis dan infeksi menular seksual sehingga dapat memberikan komplikasi pada kehamilan (Baekalia, 2011).

Vaginosis bakterial merupakan infeksi vagina yang paling sering ditemukan pada wanita usia reproduksi, yaitu sebesar 19 – 24 persen. Sekitar 10 – 30 persen wanita hamil menunjukkan gejala yang sesuai untuk vaginosis bakterial, tetapi setengah diantaranya tanpa gejala (Hodiwala and Koli, 2015).

Perubahan flora vagina yang merugikan memiliki hubungan yang kuat terhadap peningkatan risiko persalinan preterm dan ketuban pecah dini, yang diduga melalui mekanisme infeksi. Beberapa penelitian menunjukkan adanya suatu peningkatan persalinan prematur pada wanita dengan vaginosis bakterial, suatu perubahan dari mikrobiom vagina endogen dihubungkan dengan penurunan jumlah *Lactobacillus* yang menghasilkan hidrogen peroksida, walaupun mekanisme secara pastinya belum diketahui, diduga melalui jalur imunoseluler (Vitali et al., 2012).

Pengobatan infeksi pada vagina hingga saat ini masih kurang adekuat, dimana terdapat angka kekambuhan pasca terapi yang tinggi, yang diduga karena pengobatan yang ada saat ini tidak bertujuan untuk mengembalikan lingkungan vagina yang asam dan tidak memicu proliferasi bakteri penghasil asam laktat (Baekalia, 2011).

Konsumsi makanan yang mengandung komponen probiotik menurunkan risiko persalin preterm spontan dan penyakit alergi pada anak-anak. Sejumlah penelitian telah menguji kapasitas *Lactobacillus* dalam probiotik secara efektif mencegah rekurensi kolonisasi bakteri (Baekalia, 2011). Penelitian saat ini menunjukkan bahwa sinbiotik, suatu jenis suplemen nutrisi berupa gabungan probiotik dan prebiotik, mampu menurunkan konsentrasi penanda inflamasi pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 yang pada akhirnya mampu menurunkan risiko kejadian penyakit jantung (Kooshki et al., 2015). Penelitian lain juga menunjukkan adanya perbaikan lingkungan mikrobiom saluran cerna dan peningkatan

sistem imun dengan pemberian sinbiotik (Bandyopadhyay and Mandal, 2014).

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup (pada umumnya bakteri) yang memiliki kemiripan terhadap mikroorganisme yang menguntungkan, yang secara alamiah ditemukan di usus. Probiotik tersedia dalam berbagai bentuk sebagai suplemen makanan (Elias et al., 2011). Berdasarkan studi literatur yang dilakukan oleh Dugoua JJ dkk terhadap 11 penelitian studi acak terkontrol bahwa pemberian *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* dan *Saccharomyces spp* tidak menunjukkan adanya insiden malformasi ataupun keguguran. Pemberian *Lactobacillus acidophilus* dalam bentuk yogurt supositoria terbukti aman dan efektif untuk pengobatan vaginosis bakterial pada kehamilan (Dugoua et al., 2009).

Pada suatu penelitian uji klinis acak menunjukkan pemberian *Lactobacillus* yang terdapat dalam probiotik memberikan perubahan ke arah yang lebih baik pada flora vagina, terutama pada mereka dengan vaginosis bakterial (Krauss-Silva et al., 2010), dimana rute pemberian probiotik secara oral menunjukkan rekurensi yang lebih rendah dibandingkan dengan pemberian secara pervaginam (Schwiertz et al., 2015).

Pada wanita dengan vaginosis bakterial ditemukan kadar *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) yang meningkat dibandingkan pada wanita

tanpa vaginosis bakterial. Ditemukan juga perubahan TNF- α pada wanita dengan vaginosis bakterial sebelum dan sesudah diberikan terapi antibiotik, dimana kadar TNF- α lebih rendah setelah pemberian terapi antibiotik. Hal ini menunjukkan beberapa bakteri spesifik terkait vaginosis bakterial mensekresi TNF- α (Zariffard et al., 2005). Pada suatu penelitian yang dilakukan oleh Hedges dkk tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna antara kadar TNF- α serum dengan kadar TNF- α sekret vagina pada wanita dengan flora intermediet dan vaginosis bakterial (Hedges et al., 2006).

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan pengaruh pemberian terapi standar disertai sinbiotik terhadap perubahan kadar serum TNF- α pada wanita hamil dengan Vaginosis bakterial.

B. Rumusan Masalah

Apakah pemberian terapi standar disertai sinbiotik lebih baik dalam menurunkan kadar serum TNF- α dibandingkan dengan yang hanya diberikan terapi standar pada wanita hamil dengan vaginosis bakterial?

C. Hipotesis Penelitian

Pemberian terapi standar disertai sinbiotik lebih baik dalam menurunkan kadar serum TNF- α dibandingkan dengan yang hanya

diberikan terapi standar tanpa sinbiotik pada wanita hamil dengan vaginosis bakterial

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian terapi standar disertai sinbiotik terhadap perubahan kadar serum TNF- α yang dibandingkan dengan pemberian terapi standar tanpa sinbiotik pada wanita hamil dengan vaginosis bakterial

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar serum TNF- α pada wanita hamil dengan vaginosis bakterial sebelum dan setelah diberikan terapi standar disertai sinbiotik
- b. Mengetahui kadar serum TNF- α pada wanita hamil dengan vaginosis bakterial sebelum dan setelah diberikan terapi standar tanpa disertai sinbiotik
- c. Membandingkan kadar serum TNF- α pada wanita hamil dengan vaginosis bakterial antara yang telah diberikan terapi standar dengan sinbiotik dengan terapi standar tanpa sinbiotik

E. Manfaat Penelitian

1. Bidang keilmuan

Dengan diketahuinya manfaat penambahan sinbiotik pada terapi standar terhadap kadar serum TNF- α pada wanita hamil dengan vaginosis bakterial, dapat menjadi strategi tambahan dalam menghadapi vaginosis bakterial

2. Bidang pelayanan

Dengan mengetahui peranan sinbiotik pada flora vagina ibu hamil melalui perubahan penanda inflamasi TNF- α dapat menjadi salah satu rekomendasi untuk memberikan terapi dalam rangka peningkatan kesehatan vagina wanita hamil sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi kehamilan

3. Bidang penelitian

Sebagai data dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya terutama mengenai peranan sinbiotik dalam mencegah komplikasi kehamilan maupun persalinan khususnya persalinan preterm dan ketuban pecah dini.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Flora Vagina

Komposisi flora vagina mengalami perubahan yang dinamis selama periode kehidupan dari sejak lahir, masa pubertas dan menopause. Sebelum masa pubertas, flora vagina didominasi oleh bakteri anaerob. Meningkatnya kadar estrogen pada masa pubertas mengarah kepada peningkatan produksi glikogen pada mukosa yang menjadi substrat yang akan dimetabolisme oleh kolonisasi pendukung vagina yaitu *Lactobacillus*, hal ini yang menjelaskan mengapa pada vagina ditemukan kolonisasi *Lactobacillus* yang tinggi selama masa reproduksi wanita dan kehamilan (SiwenYang et al., 2015).

Mikrobiota vagina pada wanita yang sehat terdiri dari berbagai jenis bakteri aerobik dan anaerobik, didominasi oleh *Lactobacillus* yang bersifat fakultatif, mikroaerofilik anaerob, yang terdapat pada permukaan vagina (Vitali et al., 2012). Walaupun tidak ada istilah untuk flora normal vagina, tetapi hampir semua wanita sehat yang sedang hamil didominasi oleh *Lactobacillus* pada vagina mereka (SiwenYang et al., 2015).

Suatu penelitian besar yang dilakukan oleh Ravel dkk pada wanita usia reproduksi, asimtomatik, dan sedang tidak hamil menemukan

bahwa flora vagina dapat dibagi ke dalam 5 komunitas yang dibedakan berdasarkan tipe dan kekayaan mikrobiota yang ditemukan. 4 dari 5 komunitas itu memiliki *Lactobacillus* sebagai spesies yang paling dominan (*iners*, *crispatus*, *jensenii* dan *gasseri*), dan satu komunitas tidak didominasi oleh *Lactobacillus*. Penelitian oleh Ravel dan ini menunjukkan bahwa flora normal vagina tidak harus didominasi oleh *Lactobacillus*, mungkin ada perbedaan ras pada mikrobiota vagina. Ras Asia adalah ras yang flora vaginanya didominasi oleh *Lactobacillus inners* dan *Lactobacillus crispatus* (Ravel et al., 2010).

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa *Lactobacillus* (sebagai bakteri yang mendominasi flora vagina) memiliki fungsi kontrol terhadap pertumbuhan spesies bakteri aerob dan anaerob yang terdapat pada vagina. *Lactobacillus* memainkan peran kontrolnya ini dengan melakukan dominasi secara numerik terhadap komposisi flora vagina dan juga dengan mempertahankan lingkungan yang bersifat asam sehingga melindungi mukosa vagina dari spesies yang patogen (Lamont et al., 2011b). Secara umum, kolonisasi *Lactobacillus* paling banyak ditemukan pada epitel vagina, saluran cerna dan mukosa oral (Baekalia, 2011).

Aktivitas dari *Lactobacillus* dalam mempertahankan keseimbangan flora vagina sangatlah penting terutama selama kehamilan (Vitali et al., 2012). Komposisi mikroorganisme vagina berbeda selama kehamilan dengan kondisi tidak hamil. Perubahan hormonal pada kehamilan yaitu adanya kadar estrogen yang meningkat akan diikuti dengan deposit

glikogen vagina yang meningkat juga, sehingga menjadi kondisi yang baik untuk proliferasi *Lactobacillus*, sehingga selama kehamilan ditemukan ekspresi *Lactobacillus* yang meningkat bila dibandingkan dengan kondisi tidak hamil (Cao et al., 2014).

Peran *Lactobacillus* ini merupakan metode alamiah untuk mencegah terjadinya invasi bakteri patogen di saluran reproduksi. Flora vagina yang tidak abnormal selama kehamilan yang dikarenakan ketidakseimbangan flora vagina dapat mengarah pada infeksi saluran reproduksi seperti vaginosis bakteri, vaginitis oleh bakteri aerobik, infeksi saluran kemih, infeksi saluran genital dan infeksi menular seksual. Berbagai penelitian telah menganggap hal tersebut bertanggung jawab terhadap patomekanisme persalinan preterm dan komplikasi neonatal. Berbagai penelitian menunjukkan terjadi peningkatan persalinan prematur pada wanita dengan vaginosis bakterial (Vitali et al., 2012).

Mikroorganisme anaerob vagina yang paling sering dihubungkan dengan vaginosis bakterial adalah *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma hominis*, *Pophyromonas* dan *Fusobacterium*, dimana mikroorganisme ini juga ditemukan pada cairan amnion wanita dengan ketuban pecah dini sehingga diasumsikan bahwa mikroorganisme ini bertanggung jawab dalam mekanisme yang menginduksi persalinan preterm (Cao et al., 2014, Charbonneau et al., 2016). Bukti menunjukkan bahwa patogen ini sampai ke cavum uteri melalui mekanisme asenden yang akhirnya akan melakukan invasi ke

dalam kavitas amnion dan berakhir dengan persalinan preterm. Suatu penelitian metaanalisa menunjukkan pada pemberian antibiotik pada wanita hamil yang disertai vaginosis bakterial terjadi penurunan insiden persalinan preterm (Mendz et al., 2016).

B. *Lactobacillus spp*

Lactobacillus spp yang merupakan bakteri fakultatif anaerob memiliki fungsi dalam menjaga kesehatan vagina. Terdapat lebih dari 120 jenis spesies *Lactobacillus* dengan 20 diantaranya ditemukan pada vagina (Lamont et al., 2011b). Dengan filotip utama yang mendominasi adalah *Lactobacillus crispatus* dan *Lactobacillus jensenii* atau *Lactobacillus gasseri* dan *Lactobacillus iners*. Jenis *Lactobacillus* lainnya seperti *Lactobacillus vaginalis* dan *Lactobacillus gallinarum* juga ditemukan pada kolonisasi vagina pada beberapa wanita (Ravel et al., 2010, Mendz et al., 2016).

L. Inners merupakan jenis *Lactobacillus* yang paling sering ditemukan baik pada wanita dengan skor Nugent yang normal maupun pada mukosa vagina wanita yang sehat. *L. Inners* juga merupakan jenis spesies *Lactobacillus* yang paling sering ditemukan pada wanita dengan atau tanpa vaginosis bakterial, dan bahkan pada beberapa penelitian merupakan satu-satunya spesies *Lactobacillus* yang ditemukan pada wanita dengan vaginosis bakterial (Vitali et al., 2012).

Seperti yang telah dikemukakan di awal bahwa *Lactobacillus* memegang peranan penting dalam menjaga kesehatan vagina. *Lactobacillus* memiliki beberapa sifat untuk melindungi mukosa vagina dari kolonisasi bakteri patogen, sehingga mampu mencegah terjadi infeksi. Kemampuan untuk memproduksi berbagai metabolit sehingga membatasi pertumbuhan bakteri lainnya yang hidup bersama di mukosa vagina merupakan sifat dari *Lactobacillus*. Sehingga, *Lactobacillus* mampu mempengaruhi pertumbuhan bakteri patogen dengan beberapa mekanisme seperti : inhibisi pertumbuhan, pengurangan beberapa nutrisi esensial, melakukan adesi pada permukaan sel epitel dan pengucilan bakteri patogen dan juga memodulasi respon imun inang (Witkin, 2014).

Untuk menjaga kesehatan ekosistem vagina pada wanita reproduktif, kebanyakan spesies *Lactobacillus* yang dominan adalah penghasil asam laktat. Dengan memanfaatkan kekayaan glikogen vagina (sesuai dengan stimulasi estrogen) asam laktat diproduksi sehingga menjaga pH vagina tetap berada pada level < 4,5. Kondisi yang bersifat asam ini membatasi daya bertahan hidup bakteri komensal lainnya di vagina dan juga menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang patogen. Suatu penelitian yang dilakukan oleh Aroutcheva dkk menunjukkan bahwa asam laktat mempunyai efek menghambat pertumbuhan *Gardnerella vaginalis* dan anaerob lainnya (Witkin, 2014).

Secara garis besar, *Lactobacillus* menghasilkan *hydrogen peroxide* (H₂O₂). Senyawa metabolik ini menunjukkan kemampuan untuk

menghambat pertumbuhan mikroba vagina baik secara langsung ataupun melalui sistem yang dimediasi peroksidase. *Lactobacillus* yang menghasilkan H₂O₂ juga ditemukan bersifat toksik (bakterisidal) pada mikroorganisme vagina seperti *Gardnerella vaginalis*, *bacteroides* dan *Prevotella bivia* serta *Neisseria gonorrhoeae* yang dibuktikan dari berbagai penelitian in vitro (Turovskiy et al., 2011). Dipercaya bahwa kurangnya atau hilangnya *Lactobacillus* yang menghasilkan H₂O₂ mengarah pada perubahan kondisi kesehatan vagina sehingga menghasilkan vaginosis bakterial (Witkin, 2014, Hodiwala and Koli, 2015).

Biosurfaktan merupakan senyawa yang diproduksi dan dilepaskan oleh *Lactobacillus* yang terakumulasi pada permukaan sel epitel dan membantu mikroorganisme untuk terikat pada kolagen di permukaan sel epitel (Turovskiy et al., 2011). Biosurfaktan mencegah adesi patogen yang terlibat dalam infeksi saluran urogenital (Witkin, 2014).

Lactobacillus vagina juga menunjukkan kemampuan untuk melekat pada epitel vagina sehingga menciptakan suatu barrier yang bersifat proteksi pada permukaan epitel vagina (Turovskiy et al., 2011). Suatu penelitian oleh Boris dkk menemukan bahkan kemampuan melekat strain *Lactobacillus* pada dinding epitel vagina berasal dari bagian glikoprotein dan karbohidrat yang terdapat pada dinding bakteri. *Lactobacillus* memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap reseptor dinding vagina dibandingkan dengan *Gardnerella vaginalis* dan *candida albicans* dalam hal perlekatan.

Oleh karena itu, patogen digantikan melalui mekanisme pengikatan reseptor permukaan (Hodiwala and Koli, 2015).

Salah satu mekanisme yang khas dari vaginosis bakterial adalah pembentukan biofilm pada permukaan dari epitel vagina. Biofilm merupakan kumpulan mikroorganisme yang mensekresi substansi polimerik ekstraselular yang terbuat dari polisakarida, protein dan asam nukleat. Perlekatan *G. Vaginalis* pada sel epitel yang terkelupas membentuk *clue cell* merupakan indikasi pembentukan biofilm. Struktur biofilm ini meningkatkan resistensi bakteri terhadap antimikroba, tingkat pH yang ekstrim dan pertahanan imunitas inang (Turovskiy et al., 2011).

C. Vaginosis Bakterial

Vaginosis bakterial pertama kali dilaporkan oleh Duke dan Gardner sebagai suatu kondisi klinis yang mempengaruhi wanita usia reproduktif yang dikenal sebagai vaginitis Gardnerella dan diduga disebabkan oleh mikro-organisme tunggal yaitu *Gardnerella vaginalis* (Menard, 2011). Tetapi, pada tahun 1983, vaginosis bakterial didefinisikan sebagai sindrom polimikroba berdasarkan perubahan kompleks dari mikroflora normal vagina, menghasilkan peningkatan jumlah dari bakteri anaerob (Hodiwala and Koli, 2015).

Bakteri anaerob vagina yang paling banyak dihubungkan dengan vaginosis bakterial adalah *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Prevotella*

spp, *Mobiluncus spp*, *Mycoplasma hominis*, *Porphyromonas* dan *Fusobacterium spp*. *Gardnerella vaginalis* ditemukan pada sekitar 95 persen kasus vaginosis bakterial tetapi dapat juga ditemukan pada sekitar 30 – 40 persen wanita normal (Fredricks et al., 2005).

Perubahan flora normal vagina berupa berkurangnya atau tidak adanya strain *Lactobacillus* yang menghasilkan *hydrogen peroxide* dan terjadinya peningkatan pH vagina dari 3,5 – 4,5 menjadi 7,0 sehingga menjadi tempat yang baik bagi pertumbuhan bakteri komensal anaerob. Lingkungan vagina yang semakin basa menguntungkan bakteri anaerob untuk menghasilkan enzim proteolitik karboksilase sehingga menyebabkan terjadinya pengelupasan sel skuamous dan cairan vagina yang berbau tidak sedap dengan disertai inflamasi (Brotman, 2011).

Sekitar 40 – 50 persen duh vagina pada wanita usia reproduksi disebabkan oleh vaginosis bakterial (Menard, 2011). Wanita dengan gejala vaginosis bakterial memberikan gambaran pelepasan cairan dari vagina yang berbau amis ikan yang sangat tajam. Tetapi, hampir 50 persen pasien dengan vaginosis bakterial tanpa gejala atau asimtomatik. Secara luas, prevalensi vaginosis bakterial adalah 11 – 48 persen pada wanita usia reproduksi (CDC, 2015).

Vaginosis bakterial dihubungkan juga beberapa faktor risiko seperti ras hitam, perokok, penggunaan cairan pembilas vagina, akseptor AKDR

dan aktifitas seksual seperti seks oral, jumlah pasangan seksual dan lesbian (Turovskiy et al., 2011).

Pada wanita hamil, bila dilakukan skrining, akan ditemukan sekitar 15 - 20 persen yang terinfeksi vaginosis bakterial. Vaginosis bakterial dikaitkan dengan berbagai komplikasi obstetri dengan hasil luaran yang merugikan yang serius seperti ketuban pecah dini, abortus spontan, persalinan kurang bulan dan endometritis postpartum, korioamnionitis dan infeksi luka bekas seksio sesaria, keguguran yang terjadi pada trimester kedua karena korioamnionitis dan infeksi intrauterin yang disebabkan oleh vaginosis bakterial hingga berat lahir rendah dan tingginya kematian janin (CDC, 2015).

Diagnosis vaginosis bakterial dapat ditegakkan dengan menggunakan dua metode yang paling luas digunakan yaitu kriteria Amsel dan skoring berdasarkan kriteria Nugent (Menard, 2011). Sensitifitas kriteria Amsel dalam menegakkan diagnosis vaginosis bakterial adalah lebih dari 90% dan spesifisitas sekitar 77%. Diagnosis bakterial vaginosis menggunakan sistem skoring Nugent merupakan pilihan dibandingkan kriteria Amsel karena sensitifitas yang lebih tinggi, selain itu kriteria Amsel sangat tergantung pada kemampuan klinisi. Walaupun demikian, diagnosis vaginosis bakterial menggunakan kriteria Amsel secara klinis lebih mudah diaplikasikan dan dapat segera memberikan hasil sehingga pemberian terapi dapat segera dilakukan (Money, 2005).

Pemeriksaan kultur untuk *G. vaginalis* sensitif tetapi tidak spesifik karena tetap dapat tumbuh pada kultur wanita yang asimtomatik sekitar 50%-60%. Sedangkan deteksi vaginosis bakterial dengan pemeriksaan PCR masih terbatas dalam konteks penelitian (Money, 2005).

Diagnosis vaginosis bakterial berdasarkan kriteria Amsel bila 3 dari 4 gejala berikut ditemukan yaitu : (CDC, 2015)

1. "fishy-odor" atau *ammon-like* saat diberikan KOH 10% atau setelah berhubungan seks (tes *whiff*)
2. Duh yang berwarna keabu-abuan atau putih dan homogen
3. Peningkatan pH (4,7 – 5,7)
4. Ditemukannya *clue cells* yaitu sel skuamous ditutupi oleh bakteri pada pemeriksaan menggunakan preparat basah. Pada vaginosis bakterial, *clue cell* dapat ditemukan pada lebih 20 persen kasus.

Untuk sistem skoring berdasarkan kriteria Nugent yaitu dengan kuantisasi morfotipe bakteri menggunakan mikroskop pada apusan vagina yang diberikan pewarnaan Gram. Skoring berkisar antara 0 - 10. Skor pewarnaan gram 0 - 3 dikategorikan normal, 4 - 7 masuk dalam kelompok intermediate dan skor ≥ 7 menunjukkan indikasi vaginosis bakterial (CDC, 2015).

Skor	<i>Large gram-positive rods (Lactobacillus morphotype)</i> per lapang pandang	<i>Small gram-variable rods (Gardnerella morphotype)</i> per lapang pandang	<i>Curved gram-variable rods (Mobiluncus, spp morphotype)</i> per lapang pandang
0	> 30	0	0
1	5 - 30	< 1	1 - 5
2	1 - 4	1 - 4	> 5
3	< 1	5 - 30	
4	0	> 30	

Tabel 1. Sistem skor Nugent (CDC, 2015).

Pemberian pengobatan direkomendasikan pada wanita hamil yang menunjukkan gejala vaginosis bakterial yang nyata (Nygren et al., 2008). Pada suatu meta-analisa dikemukakan bahwa vaginosis bakterial yang terjadi pada awal kehamilan merupakan faktor risiko yang kuat untuk terjadinya persalinan preterm dan abortus (Leitich et al., 2003).

Pemberian metronidazole 2 kali 500 mg dua kali sehari menunjukkan efektifitas yang sama dengan pemberian gel metronidazole intravagina dengan angka kesembuhan sekitar 70% berdasarkan kriteria Amsel (Yudin et al., 2003). Walaupun pemberian metronidazole baik secara oral maupun pervaginam terbukti mampu menurunkan kolonisasi bakteri terkait vaginosis bakterial pada awal kehamilan, pada penelitian yang lebih baru menunjukkan yang mencapai kriteria sembuh berdasarkan pewarnaan *Gram* hanya sebesar 33-34%, sehingga tidak efektif dalam mencapai penyembuhan terapeutik ataupun dalam mengembalikan *Lactobacillus* vagina yang sehat (Mitchell et al., 2009).

Berbagai penelitian uji klinis yang menggunakan metronidazole sebagai terapi vaginosis bakterial pada kehamilan telah secara luas diteliti dan menunjukkan angka keberhasilan yang beragam (58 – 100%). Hasil yang beragam ini disebabkan perbedaan flora vagina yang tidak normal, kriteria sembuh, definisi kegagalan terapi dan lamanya follow up pasca pemberhentian terapi (Menard, 2011).

Klindamisin merupakan antibiotik lini kedua pada vaginosis bakterial. Klindamisin yang merupakan golongan antibiotik *makrolide* dengan sediaan vagina (krim maupun ovula) dan oral yang banyak digunakan dalam terapi vaginosis bakterial, dimana pemberian klindamisin oral 450 mg tiga kali sehari dengan pemberian krim vagina klindamisin 2% 5 gr sehari selama masing-masing 7 hari menunjukkan tingkat penyembuhan yang sama (Menard, 2011). Pemberian klindamisin oral 300 mg dua kali sehari selama 5 hari menunjukkan angka kesembuhan hingga 93% berdasarkan skoring pewarnaan Gram (Ugwumadu et al., 2004). Pemberian klindamisin baik secara oral maupun topikal pada awal kehamilan (< 20 minggu) pada wanita dengan perubahan flora vagina yang abnormal terbukti mampu mengurangi risiko persalinan preterm (Lamont et al., 2011a).

Pemberian klindamisin ovula maupun metronidazole ovula menunjukkan perubahan profil mikrobiologis pada vaginosis bakterial yaitu penurunan *Gardnerella vaginalis* dan *Mycoplasma hominis* yang bermakna pada masing – masing kelompok antibiotik. Walaupun

perbedaan penurunan pada kedua kelompok secara statistik tidak berbeda, tetapi pada kelompok klindamisin ovula menunjukkan penurunan yang lebih besar dibandingkan kelompok mentronidazole ovula (Austin et al., 2005).

Penelitian meta-analisis menyimpulkan bahwa tidak ada antibiotik yang dapat mencegah persalinan preterm (dini atau lambat) pada wanita yang menderita vaginosis bakterial (simtomatik ataupun asimtomatik). Namun demikian ada satu penelitian yang melaporkan bahwa terapi vaginosis bakterial secara oral menurunkan risiko terjadinya abortus dan pada 2 penelitian lain melaporkan bahwa terapi seperti itu menurunkan risiko hasil luaran yang buruk pada kehamilan (Menard, 2011)

D. Respon Imunitas pada Saluran Genital Wanita

Fungsi utama dari sistem imunitas inang adalah proteksi terhadap infeksi. Sistem imun primer inang berupa respon non spesifik yang dikenal sebagai inflamasi terhadap infeksi atau cedera yang diikuti oleh migrasi sel imun yang bersifat fagosit untuk menghancurkan agen infeksius pada jaringan yang mengalami inflamasi. Makrofag sebagai *antigen presenting cell* (APC) mengalami stimulasi untuk menjadi matur dan melepaskan sitokin inflamasi setelah terekspos dengan patogen. Pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-8 dan TNF- α biasanya terjadi setelah adanya paparan awal terhadap produk

bakteri. Respon imun adaptasi melibatkan aktivasi sel-T oleh antigen yang terpajang pada permukaan APC yang diikuti oleh rangkaian stimulasi produksi antibodi oleh sel-B. Sel penolong CD4+ melepaskan sitokin yang akan mendorong respon TH1 (imunitas yang dimediasi oleh sel) ataupun respon TH2 terhadap sintesis antibodi (Vassiliadis et al., 1998).

Sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6 dan TNF- α dikenal sebagai mediator penting pada tahap awal inflamasi dan infeksi. 2 sitokin lainnya termasuk IL-8 disekresikan oleh makrofag dengan peran sebagai fagosit *chemo-attractant* pada lokasi infeksi dan IL-12 juga diproduksi oleh makrofag sebagai respon terhadap benda asing. Dilain pihak, produksi sitokin anti-inflamasi seperti tumor growth factor beta 1 (TGF- β 1) dan IL-10 terlibat dalam inhibisi dari sitokin pro-inflamasi (Beigi et al., 2007).

Sel epitel vagina yang pertama kali bersentuhan dengan flora vagina dan memegang peranan penting dalam mekanisme inflamasi. Sel tidak hanya memberikan barrier fisik terhadap mikroba yang bersifat infeksi tetapi juga mengenal molekul mikroba melalui *Toll-like receptor* (TLR) yang akan menginduksi sitokin proinflamasi seperti Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-8 dan TNF- α serta β -defensin, suatu peptida antimikroba (Beigi et al., 2007, Hedges et al., 2006, Imseis et al., 1997).

Pada suatu penelitian dilaporkan bahwa cairan vagina dan lendir serviks pada wanita hamil dengan vaginosis bakterial menunjukkan kadar endotoksin yang tinggi. Endotoksin sendiri merupakan faktor

inflamatorik yang kuat yang memicu makrofag untuk melepaskan prostaglandin dan sitokin seperti IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α (Zariffard et al., 2005, Sturm-Ramirez et al., 2000).

Zariffard dkk pada penelitiannya mereka membuktikan kemampuan bakteri terkait vaginosis bakterial dalam menginduksi TNF- α . Mereka mengambil sekret vagina wanita dengan vaginosis bakterial yang kemudian diinkubasikan pada sel mononuklear darah tepi yang terdapat pada suatu medium, setelah 48 jam melalui pemeriksaan ELISA mereka menemukan peningkatan kadar TNF- α (Zariffard et al., 2005)

Pada penelitian lanjutan, yang dilakukan dengan pengambilan cairan vagina dan serum pada wanita dengan perubahan flora vagina terkait vaginosis bakterial, ditemukan terdapat peningkatan sitokin pro-inflamasi. Tidak ada perbedaan bermakna pada kadar sitokin pro-inflamasi yang ditemukan pada serum dengan pada cairan vagina (Hedges et al., 2006, Sturm-Ramirez et al., 2000). Pada penelitian yang dilakukan oleh Arsyad et al., 2013 yang membandingkan kadar IL-10 sistemik dan lokal pada wanita hamil dengan vaginosis bakterial menunjukkan kadar IL-10 yang lebih tinggi pada sekret vagina dibandingkan pada serum, walaupun pada temuan ini tidak dilakukan pengujian secara statistik untuk menunjukkan nilai kemaknaannya (Arsyad et al., 2013).

E. Tumor Necrosis Factor (TNF- α)

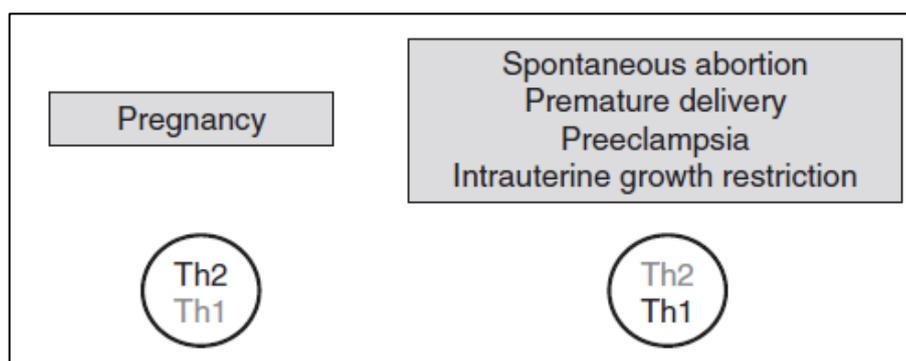
TNF- α , interleukin 1-beta (IL-1 β) dan IL-6 memiliki aksi proinflamasi yang jelas. TNF- α sangat penting dalam orkestrasi kaskade sitokin, dan telah dijadikan target terapeutik pada banyak penyakit inflamasi (Moreli et al., 2012).

TNF- α merupakan sitokin inflamasi yang termasuk sub-populasi Limfosit Th tipe 1 yang dikodekan pada kromosom 6. Sitokin ini mengatur sejumlah fungsi sel, termasuk proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis. Makrofag adalah produsen utama TNF- α dan juga sangat responsif terhadap kadar TNF- α itu sendiri (Bradley, 2008). Peningkatan produksi TNF- α banyak dikaitkan dengan patogenesis berbagai penyakit, termasuk *rheumatoid arthritis*, penyakit Crohn, aterosklerosis, psoriasis, sepsis, diabetes mellitus, dan obesitas (Moreli et al., 2012).

Salah satu peran utama TNF- α adalah pertahanan inang terhadap infeksi bakteri, virus dan parasit. Secara fisiologis, peran TNF- α penting dalam memberikan respon terhadap infeksi, namun apabila terjadi produksi yang berlebihan dapat memberikan efek yang berbahaya (Bradley, 2008).

Telah dihipotesiskan bahwa selama kehamilan yang normal, ditemukan adanya sedikit pergeseran imunologis yaitu respon sitokin limfosit Th tipe-2 yang menekan efek potensial yang berbahaya dari sistem kekebalan yang dimediasi oleh sel limfosit Th tipe 1. Sehingga

dalam kehamilan yang normal, limfosit Th-2 yang memegang peranan. Ketidakseimbangan dalam respons sitokin Th1 / Th2 dengan peningkatan sitokin Th 1 dikaitkan dengan hasil kehamilan yang merugikan (Gambar. 1) (Challis et al., 2009)



Gambar 1. Keseimbangan Th1 dan Th2 pada kehamilan yang normal dan abnormal (Challis et al., 2009)

Pada suatu penelitian yang membandingkan perbedaan kadar sitokin pada cairan amnion dan serum pada wanita hamil pada midtrimester awal tanpa adanya bukti infeksi menunjukkan ditemukan kadar TNF- α yang lebih tinggi pada serum dibandingkan pada cairan amnionnya. Pada penelitian ini, hanya 79% wanita hamil yang terdeteksi kadar serum TNF- α , dimana pada penelitian ini rerata kadar serum TNF- α adalah 52,73 ng/L (Chow et al., 2008).

Pada suatu penelitian uji klinis yang dilakukan pada primata yang sedang hamil, dimana IL-1 β dan TNF- α diberikan secara infus ke dalam amnion ditemukan peningkatan sitokin IL-8, prostaglandin, MMP-9 dan

leukosit yang bermakna dan memicu terjadi kontraksi. Pada penelitian ini onset persalinan mulai terjadi sejak 1 hari pemberian awal TNF- α . Penelitian ini menyimpulkan bahwa TNF- α dan IL-1B mempunyai peran terhadap terjadinya persalinan preterm baik melalui jalur inflamasi maupun melalui jalur infeksi (Sadowsky et al., 2006).

Dalam kasus keguguran dan persalinan preterm, TNF- α dan sitokin pro-inflamasi lainnya telah terbukti mampu menstimulasi uterus untuk berkontraksi dan pematangan serviks dengan memproduksi prostaglandin dan kortisol, dan menurunkan matriks ekstraseluler pada membran amnion-korion melalui MMP-2 dan MMP-9. Peradangan intra-amniotik dapat menyebabkan apoptosis, sehingga memperlemah selaput janin dan mengarah ke *Premature Preterm Rupture Of the Membrane* (PPROM) (Calleja-Agius et al., 2012).

Stres oksidatif dan sitokin inflamasi merupakan pemicu apoptosis dan nekrosis yang kuat. TNF- α , bersama dengan sitokin pro-inflamasi lainnya seperti IL-1 β , IL-6, IL-8 ditemukan meningkat pada cairan amnion wanita dengan persalinan prematur dan / atau PPRM, bahkan jika tanpa adanya infeksi (Christiaens et al., 2008).

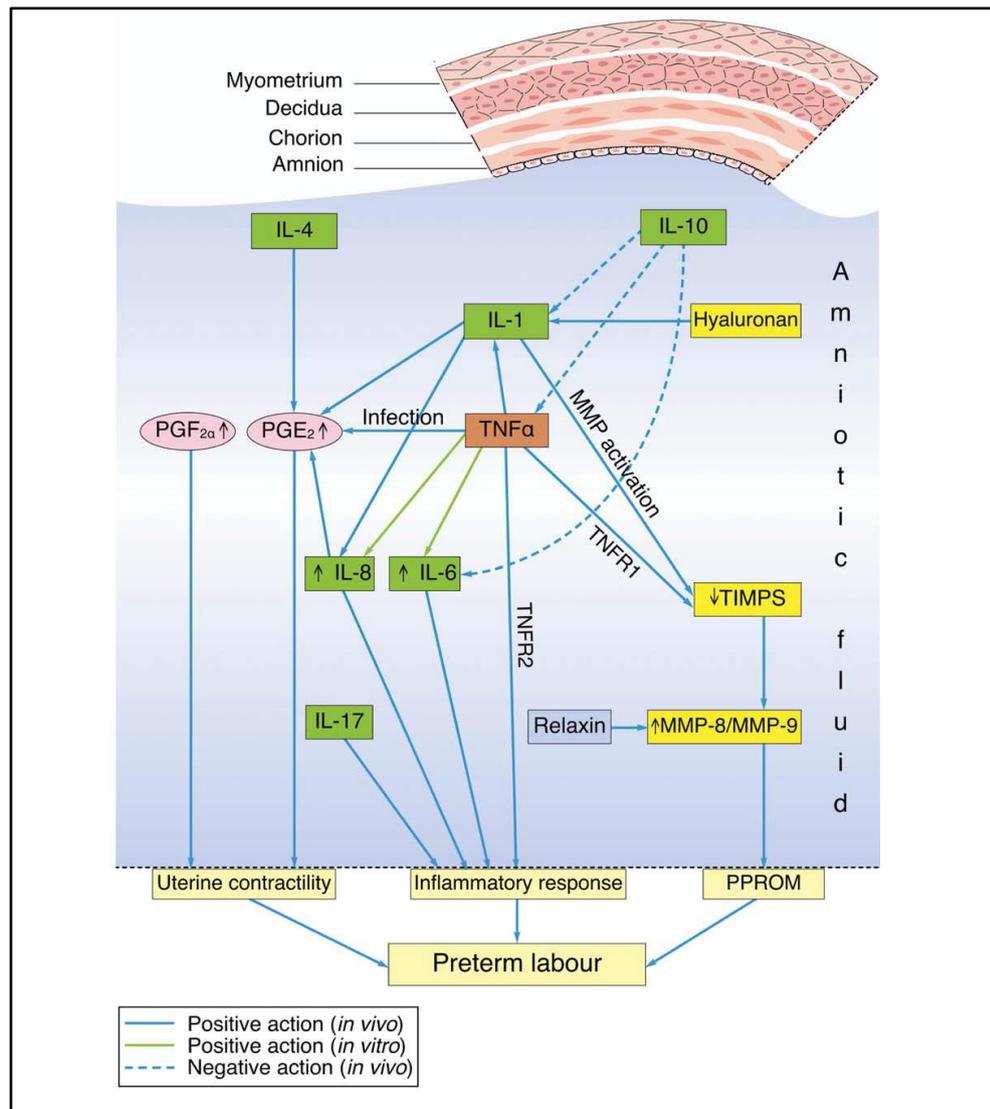
Adanya infeksi intrauterin akan menginduksi produksi TNF- α ke dalam cairan amnion, sehingga memperkuat dugaan bahwa TNF- α memiliki peran dalam terjadinya persalinan preterm yang terkait dengan infeksi. TNF- α merupakan sitokin inflamasi yang pertama akan terdeteksi

pada cairan amnion setelah terjadi kolonisasi bakteri, mendahului IL-1 dan IL-6. TNF- α juga terlibat dalam aktivasi sintesis prostaglandin dimana terjadi peningkatan produksi PGE₂ ke dalam cairan amnion selama persalinan preterm terkait infeksi (Vrachnis et al., 2012).

Aksi dari TNF- α dimediasi melalui reseptor yang terdapat pada permukaan membran yaitu TNFR1 dan TNFR2. Aktivasi dari TNFR1 memicu produksi berbagai MMP, sedangkan TNFR2 menginisiasi respon imun yang bersifat pro-inflamasi. MMP merupakan kelompok enzim yang banyak dihasilkan pada kondisi inflamasi dan memiliki kemampuan dalam memecah jaringan ikat terutama jaringan kolagen. MMP memainkan peran utama dalam memecah dan mencerna matriks ekstraselular, dan melalui proses ini pula terjadinya ruptur membran amnion. Aktivasi dan fungsi dari MMP dikontrol oleh sitokin, terutama TNF- α (Vrachnis et al., 2012).

MMP-8 merupakan prediktor yang kuat terhadap kejadian inflamasi intra-amnion dan persalinan prematur bila ditemukan meningkat pada mid-trimester. Kadar MMP-8 yang meningkat dihubungkan dengan infeksi intra-amnion, persalinan preterm yang impending dan hasil luaran janin yang kurang baik pada pasien dengan PPRM. Demikian pula dengan MMP-9, dimana MMP-9 merupakan MMP utama yang diekspresikan selama persalinan. IL-1, IL-6 dan TNF- α meningkatkan ekspresi dari MMP-9 pada korioamnion. Terdapat hubungan yang bermakna antara MMP-9 terhadap kekuatan permukaan membran. Stimulasi *in-vitro* TNF- α

terhadap korioamnion manusia menunjukkan sekresi MMP-9 yang sangat bergantung kepada dosis. Kadar MMP-9 pada cairan amnion ditemukan sangat meningkat pada wanita dengan infeksi intra-amnion sehingga diperkirakan dapat menjadi prediktor yang sensitif terhadap kejadian korioamnionitis (Vrachnis et al., 2012).



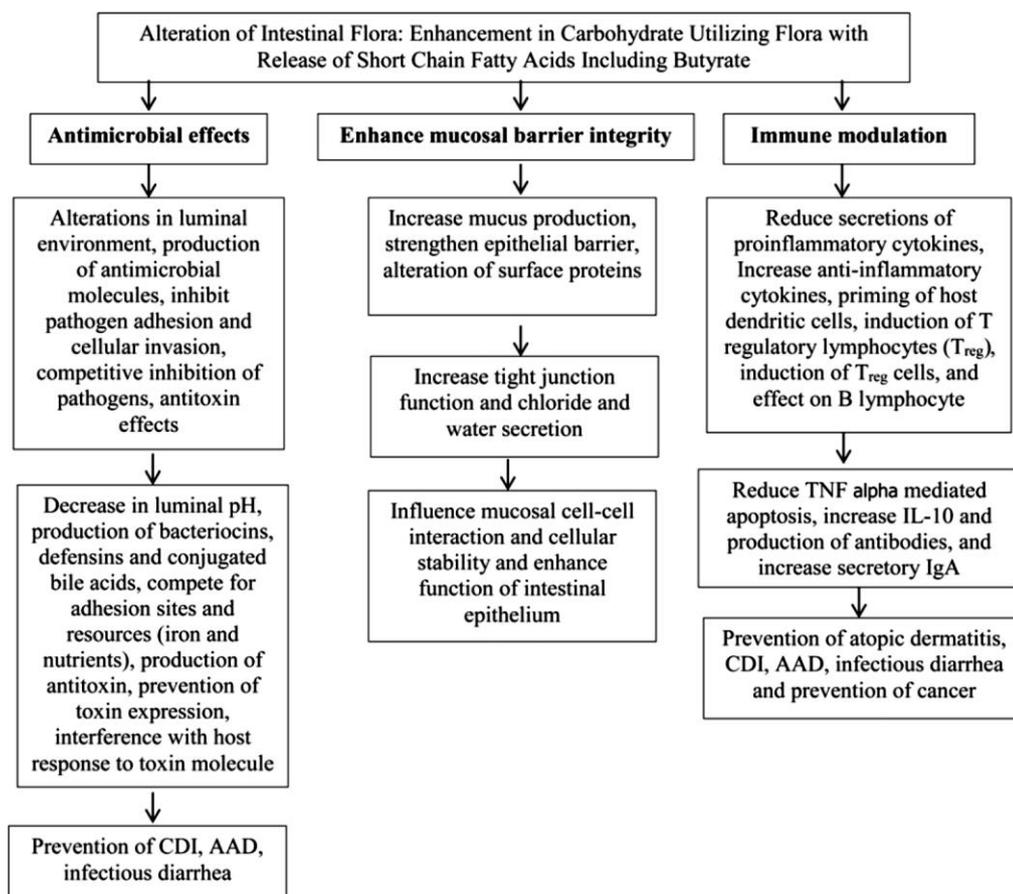
Gambar 2. Interaksi secara skematis antara berbagai mediator di dalam cairan amnion terhadap persalinan preterm (Vrachnis et al., 2012).

TNF- α juga terbukti menyebabkan peningkatan kejadian PPRM, dimana TNF- α dapat melakukan stimulasi aktivasi gen Caspase (Caspase 2, 6 dan 9) pada membran amnion. Caspase merupakan salah satu jenis protease yang berfungsi melakukan degradasi beberapa struktur dan fungsi protein pada sel yang berakibat pada kematian sel. Stimulasi gen Caspase ini melalui 2 jalur pengaktifan yaitu melalui peningkatan ekspresi dari gen p53 dan gen p53 yang terkait pro-apoptotik dan melalui pengaktifan jalur Fas-Fas L/TNF-TNFR. TNF- α terbukti mampu menstimulasi kedua jalur ini, sehingga peningkatan kadar TNF- α akan meningkatkan aktivasi kedua jalur ini dan pada akhirnya akan menstimulasi gen caspase yang kemudian menyebabkan terjadinya proses apoptosis pada sel membran amnion dan memicu terjadi defek pada membran amnion dan terjadilah PPRM (Menon, 2002).

F. Probiotik

Probiotik menurut WHO didefinisikan sebagai "mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah memadai dapat memberikan manfaat kesehatan pada inangnya. Probiotik telah efektif digunakan untuk pengobatan atau mencegah sejumlah penyakit yang berpengaruh pada manusia (Sanders et al., 2007). Beberapa contoh mikroba yang digunakan sebagai probiotik pada manusia yaitu termasuk *Saccharomyces boulardii* untuk mengobati penyakit Crohn dan *Bacillus subtilis* 3 untuk menghambat *Helicobacter pylori*. Mikroba lainnya termasuk *bifidobacteria*

dan bakteri yang memproduksi asam laktat termasuk dalam generasi *Lactobacillus*, *Lactococcus* dan *Streptococcus* (Ivanovska et al., 2014).



Gambar 3. Efek biologis dan mekanisme aksi prebiotik, probiotik, dan sinbiotik. AAD, antibiotic-associated diarrhea; CDI, Clostridium difficile infection; IgA, immunoglobulin A; IL-10, interleukin 10; TNF, tumor necrosis factor (Patel and DuPont, 2015).

Ada 3 mekanisme aksi probiotik secara umum, yaitu efek antimikroba, peningkatan integritas lapisan mukosa, dan imunomodulasi (Gambar 3). Probiotik menggunakan efek antimikroba dengan melepaskan molekul antimikroba di lingkungan usus dan dengan

mengambil ruang di usus sehingga membatasi pertumbuhan mikroba lainnya. Manfaat penting lainnya dari probiotik berasal dari kemampuan mereka untuk memetabolisme karbohidrat kompleks dan menghasilkan asam laktat dan *short chain fatty acids* (SCFA), yang meliputi asetat, propionat, dan butirat. Butirat adalah sumber energi utama untuk sel epitel usus; mempengaruhi proliferasi sel, diferensiasi sel, sekresi lendir, dan fungsi penghalang; Dan memiliki potensi anti-inflamasi dan antioksidan (Patel and DuPont, 2015).

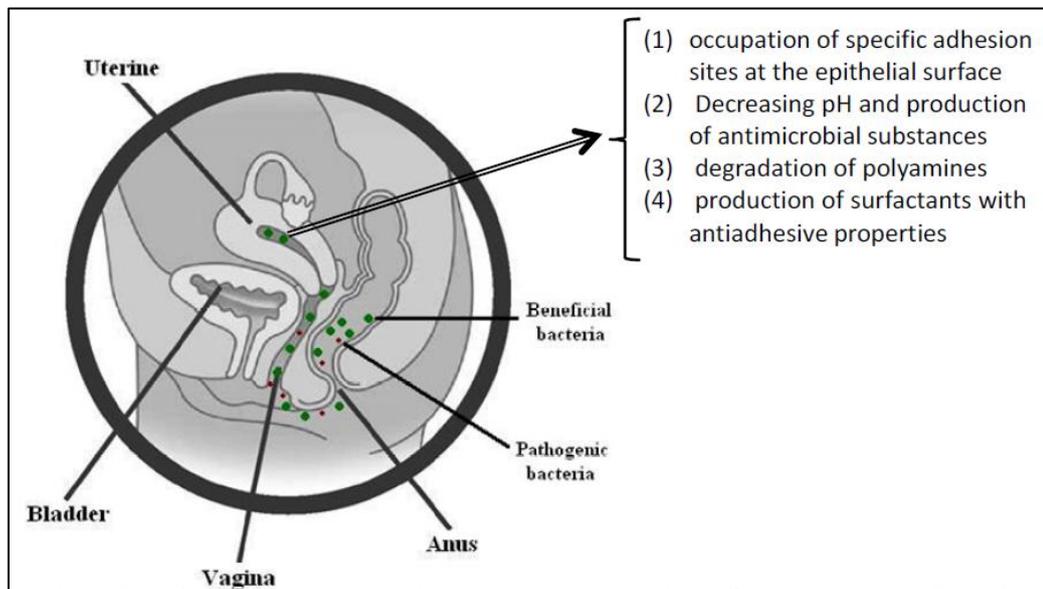
Sejumlah kriteria yang diperlukan suatu organisme untuk menjadi probiotik yang sesuai yaitu meliputi: non-patogen ; mampu menunjukkan efek yang menguntungkan untuk inangnya ; diisolasi dari spesies yang sama seperti yang terdapat pada inang ; mampu menjaga saluran pencernaan (bentuk oral); dan mampu bertahan dalam kondisi penyimpanan lama. Selanjutnya, probiotik mampu menjadi pelindung, memiliki sejumlah sifat yang dianggap perlu seperti harus mampu mengikuti, menggantikan adhesi patogen dan menghambat pertumbuhannya; mampu bersaing dalam memberikan nutrisi ; menghasilkan zat antimikroba; dan memodulasi respon imun pada inangnya dalam mengurangi risiko infeksi (Sanders et al., 2007) (Daliria and Leea, 2015) (Patel and DuPont, 2015).

Beberapa studi yang telah dilakukan dimana mereka menggunakan probiotik golongan *Lactobacillus* yaitu *L. Rhamnosus GR-1* dan *L. Fermentum RC-14* dalam terapi infeksi saluran urogenital. Mereka

menemukan bahwa *L. rhamnosus GR-1* mampu melakukan adesi yang kuat pada permukaan sel epitel saluran kencing sehingga mampu menghambat adesi serta pertumbuhan dari uropatogen. *L. fermentum RC-14* menghasilkan senyawa biosurfaktan dan sejumlah besar hidrogen peroksida, melekat pada sel uroepitel dan menghambat pengikatan oleh patogen. Strain probiotik ini bisa ditemukan di vagina setelah pemberian oral (Mastromarino et al., 2013).

Penelitian lainnya yang mempelajari organisme probiotik yaitu *L. Reuteri*, terbukti probiotik ini membentuk biofilm secara in vitro dan mampu menekan produksi dari TNF- α , dengan tertekannya produksi TNF- α ini menunjukkan kemampuan *L. Reuteri* dalam mengendalikan inflamasi melalui imunomodulasi (Jones, 2009).

Sejumlah penelitian telah menguji kapasitas probiotik *Lactobacillus* untuk secara efektif melakukan kolonisasi di vagina sehingga mencegah terjadinya vaginosis bakterial yang berulang. Satu studi menjelaskan penggunaan *L. rhamnosus GR-1* dan *L. reuteri RC-14* dalam bentuk oral diberikan kepada wanita dengan vaginosis bakterial yang telah diberikan terapi metronidazol. Hasil yang diperoleh mengindikasikan manfaat dari kombinasi pengobatan antibiotik dan probiotik dalam pemberantasan BV pada para wanita berkulit hitam Afrika (Bandyopadhyay and Mandal, 2014).



Gambar 4. Kemampuan bakteri patogen dan bakteri yang berasal dari probiotik untuk memanjat dan masuk ke alam vagina setelah di ekresikan dari rektum (Bastani et al., 2012).

Pemberian kapsul vagina yang berisi probiotik telah secara luas digunakan, tapi hasil menunjukkan bahwa pemberian probiotik secara oral sama efektifnya. Penelitian menunjukkan bahwa bakteri patogen penyebab infeksi urogenital asalnya dari kolon, begitupun dengan bakteri probiotik dianggap mampu melakukan gerakan asending ke dalam vagina setelah diekresikan dari rektum (Gambar. 4). Walaupun belum ada penelitian hingga saat ini yang langsung membandingkan efektifitas antara pemberian probiotik secara oral dengan secara pervaginam (Bastani et al., 2012).

Suplementasi probiotik pada terapi antibiotik standar untuk vaginosis bakterial terbukti berperan dalam menurunkan kejadian rekurensi vaginosis bakterial dalam 9 bulan dibandingkan dengan pemberian antibiotik sebagai terapi tunggal, dimana kejadian rekurensi bakterial vaginosis dalam 3 bulan sebesar 40% dan semakin bertambah dengan bertambahnya bulan. Sehingga pemberian probiotik sebagai suplementasi terhadap terapi antibiotik dapat dipertimbangkan selain untuk melakukan eradikasi vaginosis bakterial juga untuk mengurangi kejadian rekurensi (Recine, 2015). Hal ini disebabkan pemberian antibiotik standar vaginosis bakterial hanya memberikan efek eradikasi bakteri terkait vaginosis bakterial dimana eradikasi ini hanya berlangsung sementara, dimana bakteri-bakteri tersebut akan kembali berkembang setelah penghentian antibiotik. Probiotik memiliki efek dalam menahan dan menekan pertumbuhan bakteri terkait vaginosis bakterial. Sehingga pemberian probiotik bersama antibiotik vaginosis bakterial, setelah terjadi eradikasi bakteri, probiotik tetap menghambat pertumbuhan kembali dari bakteri terkait vaginosis bakterial (Ling, 2013)

Pemberian probiotik, baik oral maupun melalui rute vagina, secara umum dianggap dapat ditoleransi secara baik. Beberapa orang masih menganggap bahwa probiotik memiliki potensi untuk menyebabkan infeksi sistemik. Walaupun sangat jarang, ada laporan bakterimia terkait probiotik. Risiko kejadian bakterimia pasca konsumsi *Lactobacillus* diperkirakan kurang dari 1 per satu juta pengguna dan risiko mengalami

fungimia setelah penggunaan *Saccharomyces boulardii* adalah 1 per 5,6 juta, dan diperkirakan angka ini menjadi lebih kecil bila diberikan pada individu yang sehat. Sedangkan penggunaan probiotik pada kehamilan telah dibuktikan aman dengan risiko mencapai sirkulasi pada janin sangat kecil, sehingga kejadian malformasi kongenital adalah hal yang tidak umum ditemukan. Pada suatu meta-analisa dengan 1500 kehamilan yang diberikan *Lactobacillus spp* dan *Bifidobacterium* tidak ditemukan peningkatan kejadian keguguran maupun kelainan kongenital (Elias, 2011).

G. Prebiotik

Tujuan pemberian prebiotik untuk meningkatkan jumlah bakteri endogen yang bermanfaat bagi tubuh seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Prebiotik merupakan serat yang ditemukan pada beberapa tanaman yang mencapai usus dalam keadaan tidak dihancurkan. Berdasarkan WHO, prebiotik merupakan substansi *nondigestible* yang dapat memberikan efek fisiologis yang menguntungkan terhadap inangnya melalui stimulasi selektif pertumbuhan atau aktivitas dari sejumlah bakteri indegeous. Saat ini para ahli mendefinisikan prebiotik adalah bahan yang difermentasi secara selektif yang menyebabkan perubahan spesifik pada komposisi dengan atau aktivitas dari mikrobiota gastrointestinal dan yang mempengaruhi

kesehatan inangnya. Memiliki keuntungan lebih baik dibandingkan dengan suplemen probiotik karena tidak ada kekhawatiran bahwa oligosakarida akan dihancurkan selama penyimpanan atau dalam perjalanannya ke usus halus melalui keasaman lambung dan enzim digestif lainnya. Prebiotik terutama terdiri dari oligosakarida, molekul gula yang mempunyai 3 – 6 rantai dan serat *soluble*. Karbohidrat prebiotik secara natural ditemukan di sejumlah buah dan sayur-sayuran seperti pisang, *berrie*, asparagus, bawang putih, gandum, *oatmeal*, *barley*, *flaxseed*, tomat, *Jerusalem artichoke*, bawang dan *chicory*, tumbuhan hijau (*dandelion greens*, bayam, *collard green*, *chard*, *kale*, *mustard green* *dall*) dan *legume* (lentil, *kidney bean*, *chickpeas*, *navy beans*, *white beans*, *black beans*). Sejumlah oligosakarida yang masuk dalam kategori prebiotik ditambahkan ke makanan dan suplemen (Bandyopadhyay and Mandal, 2014) (Ivanovska et al., 2014).

Prebiotik merupakan oligosakarida yang tidak dapat dicerna seperti fruktooligosakarida, galaktosakarida, laktulosa, dan inulin yang potensial untuk menstimulasi pertumbuhan bakteri yang menguntungkan di usus. Karena komposisinya prebiotik tidak dapat diserap sampai mencapai kolon dan akan difermentasikan oleh mikroba spesifik menjadi SCFAs dan laktat. Bukti saat ini menunjukkan bahwa prebiotik dapat meningkatkan produksi SCFAs sehingga memodulasi produksi sitokin dalam mukosa usus dengan mempengaruhi komposisi flora usus. Prebiotik juga

digunakan sebagai substrat energi oleh bakteri usus (Ivanovska et al., 2014).

Prebiotik *galacto-oligosakarida* (GOS) dan *fructo-oligosakarida* (FOS) dan laktulosa telah terbukti menunjang pertumbuhan *lactobasilli* dan *bifidobacteri*. Prebiotik juga berperan dalam mengatur fungsi imun khususnya sistem imun alamiah. Prebiotik FOS meningkatkan kadar IL-27 pada ASI sehingga mencegah gangguan alergi pada anak-anak (Ahmed et al., 2014) (Patel and DuPont, 2015).

Prebiotik menstimulasi pertumbuhan *Lactobacillus*, yang berpotensi untuk mengoptimisasi, mengembalikan, dan mempertahankan ekosistem vagina (Ahmed et al., 2014, Ivanovska et al., 2014).

H. Sinbiotik

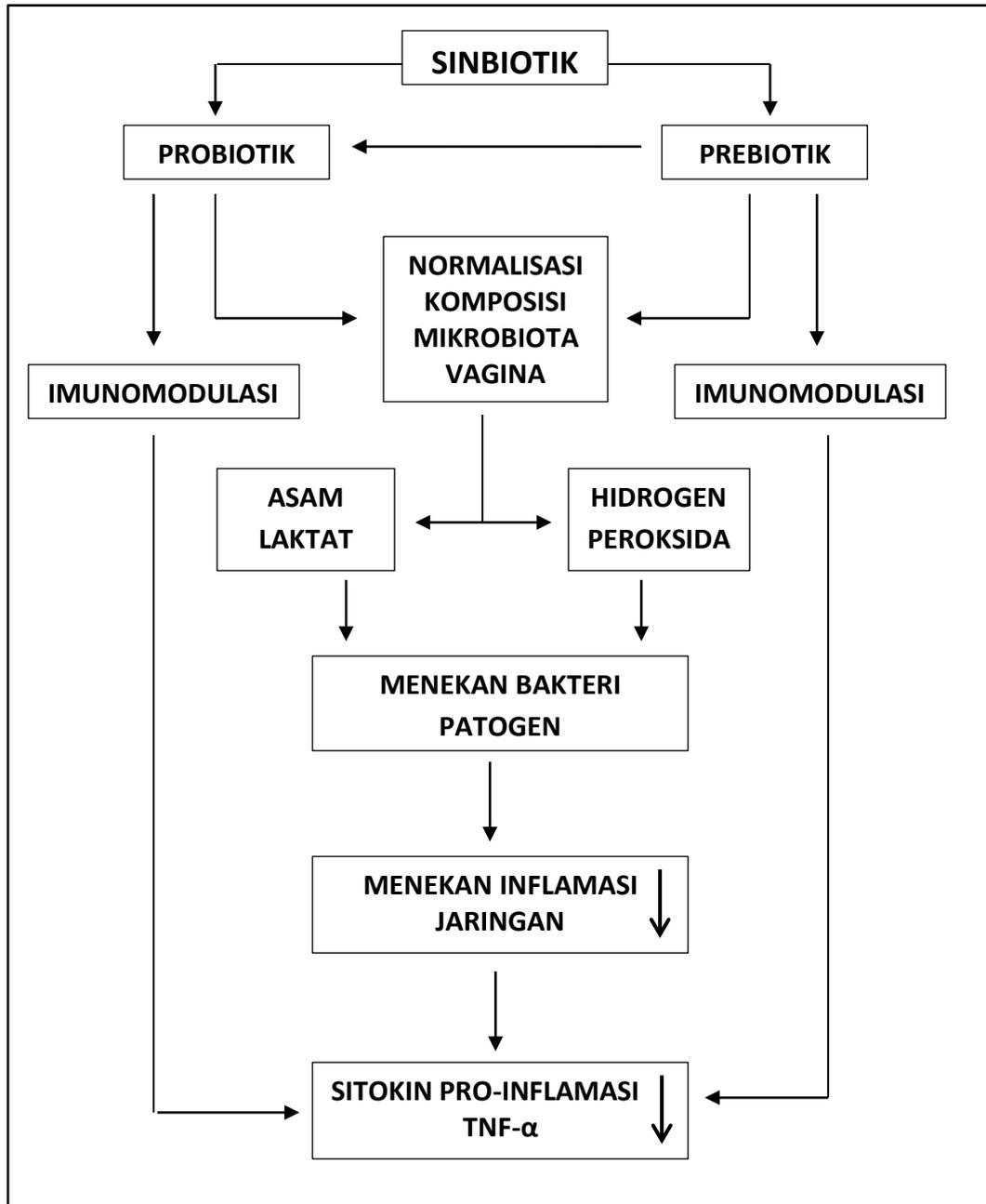
Sinbiotik merupakan suplemen nutrisi yang terdiri dari probiotik dan prebiotik yang diduga akan bekerja secara sinergi sehingga menjadi lebih aktif dibandingkan bila pemberian hanya probiotik ataupun prebiotik saja untuk mencegah gangguan saluran pencernaan (Bandyopadhyay and Mandal, 2014).

Satu penelitian melaporkan bahwa pemberian *B. Longum* menunjukkan adanya perbaikan klinis inflamasi kronis secara menyeluruh. Subjek yang diberikan sinbiotik menunjukkan adanya penurunan kadar sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF- α mRNA intestinal. Sinbiotik berpotensi untuk digunakan sebagai metode pengobatan jangka panjang yang murah

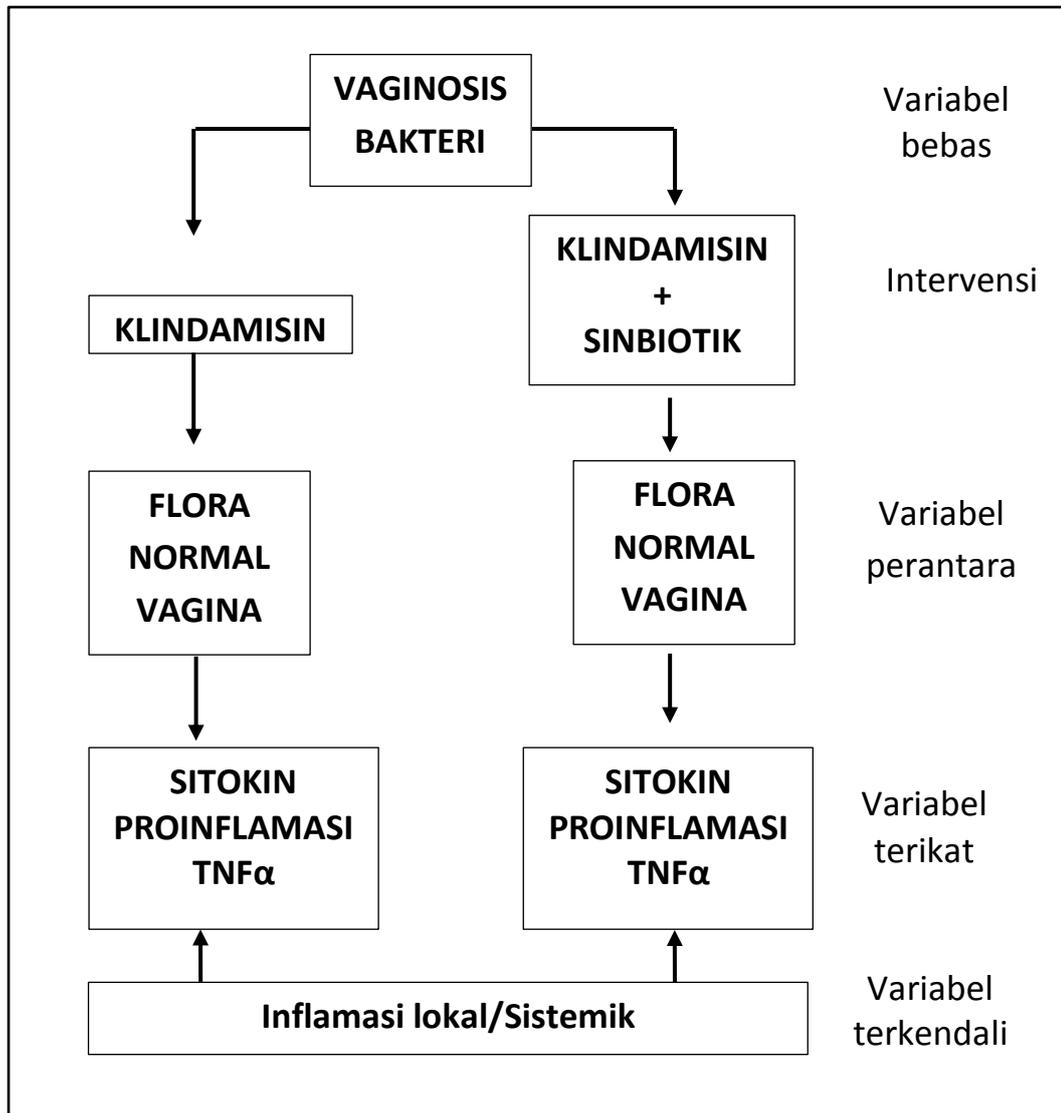
untuk pengobatan penyakit kronis seperti gangguan hati ataupun untuk berbagai kondisi akut lainnya karena mampu untuk menekan *Toll like-receptor* dan menurunkan TNF- α (Ivanovska et al., 2014, Patel and DuPont, 2015).

Alasan utama penggunaan sinbiotik karena probiotik tanpa prebiotik tidak akan dapat bertahan di sistem pencernaan. Tanpa sumber makanan yang penting untuk probiotik, akan terjadi intoleransi terhadap oksigen, pH yang rendah dan suhu, penelitian telah membuktikan bahwa sinergi antara prebiotik dan probiotik menunjukkan peningkatan kuman baik sehingga memberikan efek menguntungkan bagi kesehatan (Ivanovska et al., 2014, Daliria and Leea, 2015).

I. Kerangka Teori



J. Kerangka Konsep



K. Hipotesis Penelitian

Kadar serum sitokin pro-inflamasi TNF- α ditemukan lebih rendah pada kelompok wanita hamil dengan vaginosis bakterial yang telah diberikan terapi standar disertai sinbiotik dibandingkan yang hanya diberikan terapi standar tanpa sinbiotik

L. Definisi Operasional

1. Vaginosis bakterial : perubahan ekologi vagina normal akibat hilangnya *Lactobacillus* sehingga hidrogen peroksida tidak diproduksi dan menyebabkan pertumbuhan bakteri anaerob yang berlebihan, sehingga *Lactobacillus* digantikan oleh mikroorganisme anaerob, dan pH vagina meningkat lebih dari 4,5. Diagnosis vaginosis bakterial ditegakkan dengan kriteria Amsel 3 dari 4 kriteria :
 - a. Sekret vagina berwarna keabuan atau putih, homogen
 - b. Tes *Whiff* positif
 - c. Peningkatan pH (4,7 – 5,7)
 - d. Clue Cells > 20%

2. Intervensi :
 - a. Sinbiotik : merupakan suplemen makanan yang setiap sachetnya (2,5 gram serbuk) mengandung mikroorganisme hidup dengan jumlah $1,25 \times 10^9$ CFU (*Colony Forming Unit*). Sinbiotik dikonsumsi 2 sachet perhari, pagi dan sore di konsumsi selama 2 minggu. Komposisi setiap sachet terdiri dari:
 - i. *Streptococcus thermophiles* $6,8 \times 10^8$ CFU
 - ii. *Lactobacillus rhamnosus* 2×10^8 CFU
 - iii. *Lactobacillus acidophilus* 2×10^8 CFU
 - iv. *Bifidobacterium longum* $8,5 \times 10^7$ CFU
 - v. *Bifidobacterium bifidum* $8,5 \times 10^7$ CFU
 - vi. *Fructo-oligosaccharide* 509,08 mg

vii. Vitamin E	8,125 mg
viii. Vitamin A	3,60 mg
ix. Pyridoxine HCL	1,13 mg
x. Vitamin B2	0,75 mg
xi. Dextrosa, perisai susu	

- b. Antibiotik : klindamisin 300 mg 2 x sehari secara oral selama 7 hari

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini ingin mengukur pengaruh pemberian sinbiotik yang diberikan bersamaan dengan pengobatan standar pada wanita hamil trimester kedua dengan vaginosis bakterial. Penelitian ini merupakan uji acak klinik tersamar ganda, yaitu melakukan uji klinik terhadap kelompok sampel yang diberikan intervensi berupa klindamisin 2 x 300 mg peroral selama 7 hari ditambah sinbiotik yang dikonsumsi 2 kali sehari selama 14 hari (kelompok A), sedangkan kelompok kontrol diberikan klindamisin 2 x 300 mg peroral selama 7 hari sebagai pengobatan standar dan susu untuk 14 hari, dan dikonsumsi 2 kali sehari.(kelompok B).

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di beberapa Puskesmas di Kota Makassar. Waktu penelitian ini dimulai pada bulan Januari 2017 sampai jumlah sampel mencukupi.

C. Populasi, Teknik dan Besar Sampel Penelitian

Sampel penelitian diambil dari wanita hamil dengan usia kehamilan ≥ 20 minggu dengan keluhan keputihan yang sesuai vaginosis bakterial berdasarkan kriteria Amsel yang berkunjung ke poli Kesehatan Ibu dan Anak beberapa Puskesmas di Kota Makassar. Pengumpulan sampel dilaksanakan dengan teknik randomisasi, alokasi sampel antara intervensi dan kontrol dilaksanakan dengan membagi sampel berdasarkan urutan kedatangan pada masing-masing poliklinik RS jejaring. Urutan kedatangan dihitung dengan menggunakan randomisasi blok,

Pada penelitian ini, besar sampel pada masing-masing kelompok intervensi dan kontrol berdasarkan rumus sebagai berikut :

$$n_1 = n_2 = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right]^2$$

n	Jumlah sampel yang dibutuhkan pada masing-masing kelompok intervensi dan kontrol	-
Z α	Kesalahan tipe I, ditetapkan 5 % dengan hipotesis satu arah	1,64
Z β	Kesalahan tipe II ditetapkan 10 %	1,28
S	Simpang baku (Kooshki et al., 2015)	0,8
X ₁ – X ₂	Selisih minimal yang dianggap bermakna	0,5

Sehingga nilai n pada penelitian ini adalah

$$n_1 = n_2 = \left[\frac{(1,64+1,28)0,8}{0,5} \right]^2 = 21,8 \text{ (dibulatkan menjadi 22)}$$

D. Kriteria Sampel

Kriteria inklusi

1. Wanita hamil dengan usia kehamilan > 20 minggu
2. Memenuhi kriteria diagnosis vaginosis bakterial menurut kriteria Amsel
3. Bersedia ikut dalam penelitian ini dan dilakukan pemeriksaan yang dibuktikan dengan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian

Kriteria eksklusi

1. Menggunakan antibiotik dalam 2 minggu terakhir
2. Menggunakan cairan pembilas vagina dalam 2 minggu terakhir
3. Memiliki riwayat ataupun perdarahan antepartum
4. Mengalami eklampsia atau preeklampsia
5. Memiliki riwayat penyakit jantung, diabetes melitus ataupun penyakit ginjal)
6. Ditemukan adanya kecurigaan infeksi vagina lain (kandidiasis, trikomoniasis) saat pemeriksaan klinis
7. Melakukan hubungan seksual dalam 3 hari terakhir

E. Alat dan Bahan

1. Kuesioner penelitian
2. Surat persetujuan penelitian
3. Tabung vacutainer dan spoit
4. ELISA kits (Diaclone, Beaccon, France) untuk pemeriksaan TNF- α

F. Cara Kerja

1. Persiapan mengikuti penelitian :
 - i. Dilakukan anamnesa untuk melengkapi identitas serta hasil pemeriksaan sesuai dengan kuesioner yang telah disiapkan
 - ii. Peneliti menjelaskan tentang maksud dan tujuan penelitian kepada subyek penelitian
 - iii. Apabila subyek penelitian setuju untuk ikuti penelitian, maka dia menandatangani persetujuan pada lembar yang telah disediakan

2. Prosedur kerja :
 - i. Peneliti menyiapkan alat dan bahan
 - ii. Pengambilan sekret vagina yang kemudian dinilai menggunakan kriteria Amsel, bila sesuai dengan

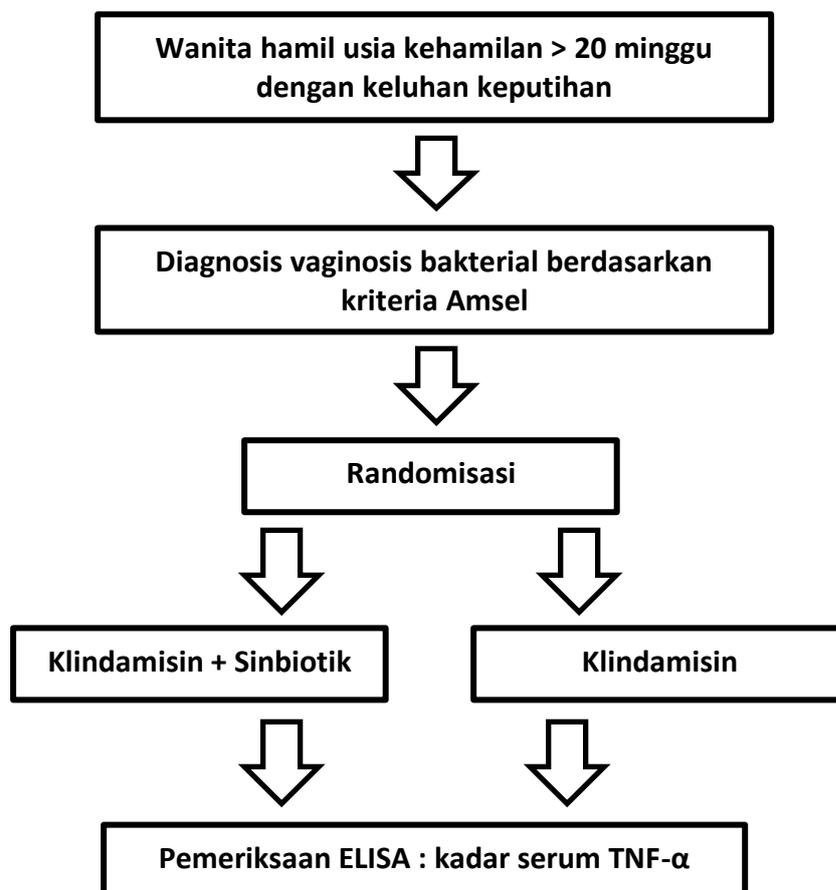
diagnosis vaginosis bakterial berdasarkan kriteria Amsel, selanjutnya dilakukan pengambilan darah

- iii. Pengambilan darah dilakukan pada vena cubiti diambil sebanyak 5 cc kemudian disimpan pada tabung vacutainer dan didiamkan selama 15 menit hingga plasma terbentuk
- iv. Kemudian sampel darah disentrifus dengan 3000 rpm dan terbentuk serum
- v. Selanjutnya serum diambil sebanyak 100 μ l dimasukkan ke dalam ELISA kit untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar serum TNF- α
- vi. Setelah terdiagnosis menderita vaginosis bakteri dan telah dilakukan pengambilan sampel maka ditentukan apakah sampel termasuk ke kelompok A atau kelompok B. Penentuan urutan kelompok berdasarkan tabel yang telah dibuat sesuai randomisasi blok. kelompok A akan diberikan sinbiotik yang harus dikonsumsi 2 kali sehari, pagi dan sore selama 2 minggu dan antibiotik dalam hal ini klindamisin 2 x 300 mg per oral selama 7 hari. Sampel kelompok B diberikan susu yang tidak mengandung probiotik maupun prebiotik dan klindamisin 2 x 300 mg per oral selama 7 hari. Pengelompokan sampel ke

kelompok A dan B dilakukan secara tersamar ganda (double blind)

- vii. Setelah 2 minggu, pada kedua kelompok dilakukan pengambilan sampel untuk melihat perubahan kadar serum TNF- α

G. Alur Penelitian



H. Pengolahan Data

Data yang terkumpul dan sudah dianalisa kemudian diolah dengan komputer menggunakan program SPSS for windows. Uji statistik yang digunakan adalah uji hipotesis T test berpasangan Wilcoxon untuk membandingkan rerata kadar serum TNF- α sebelum dan sesudah pada masing-masing kelompok sampel dan kontrol. Kemudian digunakan uji hipotesis T test tidak berpasangan Mann-Whitney untuk membandingkan selisih rerata kadar serum TNF- α antara kelompok sampel dengan kelompok kontrol

I. Penyajian Data

Hasil analisis data akan disajikan dalam bentuk tabel disertai penjelasannya

J. Aspek Etis

Sebelum penelitian ini dilakukan, peneliti meminta kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar kemudian kepada setiap subjek yang ikut serta dalam penelitian ini :

1. Diberikan penjelasan tentang latar belakang, maksud dan tujuan penelitian (lampiran)
2. Diberikan kebebasan untuk memilih, apakah bersedia mengikuti penelitian ini atau tidak. Kepada ibu yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta untuk mengisi surat persetujuan
3. Tetap mengutamakan pelayanan dan selalu mengindahkan cara-cara etik yang berlaku
4. Bila karena sesuatu alasan, subyek penelitian berhak mengundurkan diri dari penelitian
5. Semua biaya berupa pemberian terapi standar, suplemen sinbiotik, pemeriksaan Vaginosis bakterial dan pemeriksian ELISA ditanggung oleh peneliti

K. Personalia Penelitian

Pelaksana	: dr. Aditya Zulfikar
Pembantu Pelaksana	: PPDS Obgin FK Unhas
Pembimbing I	: Dr. dr. St. Maisuri T Chalid, Sp.OG(K)
Pembimbing II	: Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG(K)
Pembimbing III	: Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D
Pembimbing Statistik	: Dr. dr. St. Maisuri T Chalid, Sp.OG(K)

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Telah dilakukan penelitian pada wanita hamil dengan keluhan keputihan yang telah memenuhi kriteria vaginosis bakterial menurut kriteria Amsel. Jumlah total sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 44 sampel, yang kemudian dilakukan randomisasi untuk selanjutnya dibagi kedalam kelompok sampel dan kontrol, dimana kelompok sampel diberikan terapi standar vaginosis bakterial disertai dengan sinbiotik dan kelompok kontrol diberikan terapi standar dengan plasebo. Masing – masing kelompok terdiri atas 22 sampel.

Penelitian dilakukan di beberapa Puskesmas di Kota Makassar yang sebelumnya telah mendapatkan izin penelitian dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Dinas Kesehatan Kota Makassar. Penelitian ini merupakan satu rangkaian penelitian yang telah berjalan yang dilakukan bersama-sama dengan Dr. dr. Deviana S. Riu, SpOG(K) sejak Januari hingga April 2017.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	Sampel		Kontrol		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
Umur (tahun)							
< 20	3	13.6	2	9.1	5	11.4	0.766
20 – 35	18	81.8	18	81.8	36	81.8	
> 35	1	4.5	2	9.1	3	6.8	
Paritas							
< 2	20	90.9	16	72.7	36	81.8	0.081
2 – 5	1	4.5	6	27.3	7	15.9	
> 5	1	4.5	0	0.0	1	2.3	
Pekerjaan							
Tidak Bekerja	20	90.9	19	86.4	39	88.6	1.000
Bekerja	2	9.1	3	13.6	5	11.4	
Pendidikan (tahun)							
< 12	20	90.9	20	90.9	40	90.9	1.000
> 12	2	9.1	2	9.1	4	9.1	
Usia kehamilan (Rerata)	30.82 ± 5.68		28.77 ± 4.21				0.182

Tabel 1 menunjukkan bahwa baik pada kelompok sampel maupun pada kelompok kontrol, umur terbanyak berada pada kelompok umur 20 – 35 tahun yaitu masing – masing berjumlah 18 sampel (81,8%). Pada kelompok sampel jumlah paritas < 2 sebanyak 20 sampel (90,9%) dan pada kelompok kontrol jumlah paritas terbanyak adalah < 2 sebanyak 16

sampel (72,7%). Pada kelompok sampel dan kelompok kontrol ditemukan bahwa kebanyakan sampel tidak bekerja yaitu masing – masing 20 sampel (90,9%) dan 19 sampel (86,4%) dengan lama pendidikan < 12 tahun pada kedua kelompok penelitian sama yaitu sebanyak 20 sampel (90,9%).

Dari tabel 1 ini menunjukkan usia, jumlah paritas, status pekerjaan dan lama pendidikan tidak ditemukan perbedaan bermakna pada kedua kelompok penelitian, dimana ditemukan nilai $p > 0,005$ pada setiap variabel penelitian. Berdasarkan usia kehamilan, tidak ditemukan perbedaan pula pada kedua kelompok, sehingga dari tabel 1 ini menunjukkan bahwa kedua kelompok memiliki karakteristik responden yang homogen.

Tabel 2. Perbedaan rerata kadar serum TNF- α pada wanita hamil dengan vaginosis bakterial sebelum dan sesudah perlakuan

Kelompok perlakuan	Sebelum perlakuan mean \pm SD (ng/L)	Sesudah perlakuan mean \pm SD (ng/L)	p
Sampel (klindamisin + sinbiotik)	274.44 \pm 203.80	174.07 \pm 174.78	0.000*
Kontrol (klindamisin + plasebo)	190.35 \pm 149.70	110.19 \pm 64.35	0.000*

* Uji Wilcoxon

Tabel 2 menunjukkan adanya perbaikan berupa penurunan kadar serum TNF- α setelah diberikan perlakuan baik pada kelompok sampel (yang diberikan klindamisin disertai sinbiotik) maupun pada kelompok

kontrol (yang diberikan klindamisin disertai plasebo). Berdasarkan uji Wilcoxon menunjukkan bahwa perubahan kadar serum TNF- α ini bermakna dimana nilai $p < 0,05$ pada masing-masing kelompok perlakuan.

Pada kelompok sampel sebelum diberikan perlakuan berupa pemberian Klindamisin disertai dengan sinbiotik memiliki rerata kadar serum TNF- α 274.44 ± 203.80 ng/L dan setelah diberikan klindamisin disertai sinbiotik memiliki rerata kadar TNF- α turun menjadi 174.07 ± 174.78 ng/L. Sedangkan pada kelompok kontrol dimana diberikan klindamisin disertai plasebo, kadar serum TNF- α sebelum diberikan perlakuan adalah 190.35 ± 149.70 ng/L, dan mengalami penurunan setelah diberikan perlakuan yaitu menjadi 110.19 ± 64.35 ng/L.

Tabel 3. Perbedaan keefektifan pemberian obat pada kelompok sampel dengan kelompok kontrol

Indikator	Sampel (klindamisin + sinbiotik)	Kontrol (klindamisin + plasebo)	p
Kadar TNF- α serum	100.37 \pm 119.57	80.16 \pm 134.81	0.189*

*Uji Mann-Whitney

Dari tabel 3 menunjukkan selisih rerata kadar serum TNF- α pada kelompok yang diberikan klindamisin disertai dengan sinbiotik adalah sebesar 100.37 ± 119.57 ng/L. Sedangkan pada kelompok yang diberikan klindamisin disertai plasebo memiliki selisih rerata kadar serum TNF- α sebesar 80.16 ± 134.81 ng/L. Berdasarkan uji Mann-Whitney selisih rerata kadar serum TNF- α pada kedua kelompok ini tidak memiliki perbedaan

yang bermakna, dimana memiliki nilai $p > 0,05$. Sehingga berdasarkan hasil statisti dapat dikatakan bahwa perlakuan pada kedua kelompok mampu memberikan manfaat yang sebanding dalam memperbaiki nilai kadar serum TNF- α

B. Pembahasan

Pada penelitian ini melibatkan 44 responden wanita hamil yang disertai dengan keluhan keputihan yang telah terdiganosa Vaginosis bakterial berdasarkan kriteria Amsel.

Komposisi flora vagina mengalami perubahan yang dinamis selama periode kehidupan dari sejak lahir, masa pubertas dan menopause, begitu pula selama masa kehamilan. Meningkatnya kadar estrogen pada masa kehamilan mengarah kepada peningkatan produksi glikogen pada mukosa yang menjadi substrat yang akan dimetabolisme oleh kolonisasi pendukung vagina yaitu *Lactobacillus*, hal ini yang menjelaskan mengapa pada vagina ditemukan kolonisasi *Lactobacillus* yang tinggi selama masa reproduksi wanita dan kehamilan (SiwenYang et al., 2015).

Vaginosis bakterial merupakan penyebab paling sering keluhan terkait keputihan pada wanita usia reproduksi, tak terkecuali pada wanita hamil, yang ditandai dengan hilangnya flora vagina yang normal, yang didominasi oleh spesies *Lactobacillus* yang menghasilkan hidrogen

peroksida, dan meningkatnya jumlah dan spesies anaerob lainnya di cairan vagina yaitu *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, dan *Bacteroides* (Koumans et al., 2007). Prevalensi kejadian vaginosis bakterial pada wanita usia reproduksi adalah berkisar sekitar 11 – 48 persen. Sedangkan pada wanita hamil ditemukan sekitar 6 – 25 persen (Tolosa et al., 2006).

Diagnosis vaginosis bakterial dapat menggunakan dua metode yaitu kriteria Amsel dan skoring berdasarkan kriteria Nugent (Menard, 2011). Sensitifitas kriteria Amsel dalam menegakkan diagnosis vaginosis bakterial adalah lebih dari 90% dan spesifisitas sekitar 77%. Diagnosis vaginosis bakterial menggunakan kriteria Amsel secara klinis lebih mudah diaplikasikan dan dapat segera memberikan hasil sehingga pemberian terapi dapat segera dilakukan (Money, 2005). Pada penelitian ini kami menggunakan kriteria Amsel, sehingga penentuan pemberian terapi dapat segera ditentukan.

Pada penelitian ini, kami tidak menemukan perbedaan pada usia responden, jumlah paritas, pekerjaan, pendidikan dan usia kehamilan antara kelompok sampel dengan kelompok kontrol sehingga hal ini menunjukkan sebaran responden pada masing – masing kelompok adalah homogen. Pada penelitian yang dilakukan oleh Arsyad et al., 2013, juga menunjukkan bahwa peningkatan kadar sitokin baik sistemik maupun lokal pada wanita hamil dengan BV tidak dipengaruhi oleh usia responden, paritas, dan usia kehamilan (Arsyad et al., 2013).

Pada penelitian ini, penggunaan Klindamisin oral sebagai terapi standar untuk Vaginosis bakterial karena klindamisin oral mempunyai *cure rate* sebesar 85 persen berdasarkan penggunaan pewarnaan Gram untuk definisi sembuh pada vaginosis bakterial selama kehamilan, yang bila dibandingkan dengan metronidazole oral hanya memberikan 70 persen *cure rate* berdasarkan kriteria Amsel untuk definisi sembuh (CDC, 2015).

Kemudian dengan diberikannya sinbiotik sebagai terapi tambahan pada vaginosis bakterial, mampu memberikan peningkatan kesembuhan yang lebih baik dan diharapkan menurunkan kejadian rekurensi vaginosis bakterial bila dibandingkan dengan hanya pemberian terapi standar. Berbagai penelitian telah menunjukkan manfaat suplementasi probiotik terhadap mengembalikan flora vagina kembali normal pada wanita dengan vaginosis bakterial baik pada wanita tidak hamil maupun pada wanita hamil (Mastromarino et al., 2009; Machado et al., 2016).

TNF- α merupakan sitokin inflamasi yang termasuk sub-populasi Limfosit Th tipe 1, dimana banyak dihasilkan oleh makrofag (Bradley, 2008). TNF- α tidak selalu ditemukan di dalam serum wanita hamil, dimana TNF- α hanya ditemukan pada sekitar 79% wanita hamil tanpa adanya bukti infeksi, dengan kadar rata-rata sekitar 52,73 ng/L (Chow et al., 2008). Dikatakan bahwa TNF- α merupakan sitokin inflamasi yang pertama akan terdeteksi pada cairan amnion setelah terjadi kolonisasi bakteri, mendahului IL-1 dan IL-6 (Vrachnis et al., 2012).

Pada penelitian yang lainnya, dengan sampel wanita hamil yang disertai vaginosis bakterial menunjukkan bahwa pada bilasan cairan vagina memiliki kadar sitokin yang lebih tinggi dibandingkan pada kadar yang terdapat pada serum, walaupun tidak dilakukan uji statistik untuk menentukan perbedaannya (Arsyad et al., 2013). Kadar serum TNF- α yang tinggi pada penelitian ini menunjukkan kadar TNF- α yang jauh lebih tinggi pada cairan vagina wanita hamil dengan vaginosis bakterial.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Zarifdard dkk, menunjukkan bahwa bakteri terkait vaginosis bakterial mampu menginduksi pembentukan TNF- α dengan menstimulasi sel THP-1 dan *Peripheral-blood mononuclear cells* (PBMC) (Zariffard et al., 2005).

Pada penelitian ini, kelompok sampel memiliki rerata kadar TNF- α sebelum terapi adalah 274.44 ± 203.80 ng/L dan setelah diberikan klindamisin disertai sinbiotik memiliki rerata kadar TNF- α serum turun menjadi 174.07 ± 174.78 ng/L, penurunan kadar serum TNF- α ini ditemukan bermakna secara statistik. Sedangkan pada kelompok kontrol kadar TNF- α serum sebelum diberikan terapi adalah 190.35 ± 149.70 ng/L, dan mengalami penurunan setelah diberikan perlakuan yaitu menjadi 110.19 ± 64.35 ng/L, penurunan kadar TNF- α pada kelompok ini juga ditemukan bermakna secara statistik.

Peningkatan kadar serum TNF- α pada kedua kelompok ini mendukung bahwa sedang terjadi proses inflamasi akibat infeksi terkait

vaginosis bakterial. Baik pada kelompok klindamisin yang diberikan bersama sinbiotik maupun pada kelompok klindamisin disertai plasebo menunjukkan adanya penurunan kadar serum TNF- α yang bermakna secara statistik.

Peningkatan kadar serum TNF- α ini tentu akan merugikan terutama bila tidak dikendalikan melalui menurunkan kejadian infeksi yang menjadi penyebab. Seperti diketahui bahwa TNF- α terlibat dalam aktivasi sintesis prostaglandin dimana terjadi peningkatan produksi PGE₂ ke dalam cairan amnion selama persalinan preterm terkait infeksi, sehingga dapat merangsang terjadinya kontraksi dari uterus (Vrachnis et al., 2012).

Pada penelitian ini digunakan sinbiotik dengan kandungan probiotik yaitu *Lactobacillus rhamnosus* (2×10^8 CFU) dan *Lactobacillus acidophilus* (2×10^8 CFU) yang diberikan selama 2 minggu. Pada penelitian yang dilakukan oleh Reid dkk, dengan membandingkan efikasi berbagai dosis oral *Lactobacillus rhamnosus* pada wanita dengan infeksi vagina yang asimtomatis, mereka menemukan pemberian dosis minimal *Lactobacillus rhamnosus* adalah 10^8 CFU sehari mampu mengembalikan dan menjaga flora normal vagina dalam 14 hingga 28 hari observasi mereka (Reid, 2001).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Zariffard dkk, dimana mereka menemukan terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kemampuan bakteri terkait vaginosis bakterial dalam menginduksi THP-1 dan PBMC

untuk membentuk TNF- α sebelum dan 21 hari paska-terapi. Mereka mengamati setelah pemberian terapi selama 21 hari terjadi penurunan kemampuan bakteri terkait vaginosis bakterial dalam menginduksi pembentukan TNF- α oleh limfosit darah tepi. Mereka menemukan kadar serum TNF- α yang tidak berbeda pada mereka yang telah diberikan terapi dibandingkan pada wanita yang tanpa vaginosis bakterial (Zariffard et al., 2005).

Pada tabel 3 menunjukkan perbandingan selisih rerata penurunan kadar serum TNF- α sebelum dan sesudah terapi antara kelompok yang diberikan klindamisin disertai sinbiotik dengan kelompok klindamisin tanpa sinbiotik. Dimana selisih rerata penurunan kadar serum TNF- α pada kelompok klindamisin disertai sinbiotik sebesar 100.37 ± 119.57 ng/dL, sedangkan pada kelompok klindamisin tanpa sinbiotik sebesar 80.16 ± 134.81 ng/dL. Secara statistik tidak ditemukan perbedaan pada selisih rerata kadar serum TNF- α kedua kelompok. Hal ini menunjukkan terjadi penurunan kadar serum TNF- α yang sama baiknya pada kedua kelompok terapi.

Menurut Kooshki dkk, pada penelitian yang mereka lakukan, mereka menemukan pemberian sinbiotik selama 8 minggu terhadap penanda inflamasi yaitu TNF- α , ditemukan penurunan kadar serum TNF- α yang bermakna bila dibandingkan pada kelompok yang diberikan plasebo pada penderita diabtese melitus tipe 2 (Kooshki et al., 2015).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kochev dan rekannya, mereka menemukan pemberian klindamisin oral 300 mg dua kali sehari (disertai metronidazole ovula 1000 mg dua kali sehari) selama 5 hari kemudian diberikan probiotik *Lactobacillus rhamnosus* dan *Lactobacillus acidophilus* pada 112 wanita dengan vaginosis bakterial menunjukkan efikasi klinik yang lebih besar yaitu sebesar 87,5% dan efikasi mikrobiologi yang lebih besar yaitu sebesar 80,3% dibandingkan pada 126 wanita dengan vaginosis bakterial yang hanya diberikan terapi antibiotik tanpa probiotik dimana efikasi klinik hanya sebesar 51,6% dan efikasi mikrobiologi sebesar 46,4%. Penilaian efikasi ini dilakukan 35 hingga 40 hari setelah pemberian probiotik (Kovachev, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Heczko dkk, penggunaan terapi Klindamisin oral 300 mg dua kali sehari disertai dengan pemberian probiotik mampu memberikan hasil yang bermakna terhadap kejadian relaps dan flora vagina pada 30 hari paska terapi dibandingkan pada kelompok plasebo pada wanita yang disertai vaginosis bakterial (Heczko et al., 2015).

Pada penelitian lainnya dimana hanya diberikan probiotik tanpa pemberian antibiotik, ditemukan perbaikan yang bermakna pada flora vagina pada wanita dengan vaginosis bakterial pasca 21 hari penggunaan *Lactobacillus* dibandingkan pada kelompok plasebo. Pada penelitian ini diberikan *Lactobacillus spp* 10^9 CFU selama 7 hari, kemudian dilakukan

pemeriksaan pada hari ke-21, dibandingkan dengan kelompok yang diberikan plasebo (Mastromarino et al., 2009). Pada penelitian yang sama yang dilakukan oleh Vujic dkk, mereka membandingkan efikasi pemberian *Lactobacillus rhamnosus* dan *Lactobacillus reuteri* $> 10^9$ CFU sehari selama 6 minggu menunjukkan adanya perbaikan flora vagina menjadi normal pada 61,5% wanita dengan vaginosis bakterial dibandingkan pada kelompok plasebo yang hanya 26,8% (Vujic et al., 2013).

Pada penelitian yang dilakukan Marcone dkk, dimana mereka memberikan *Lactobacillus rhamnosus* dan *Lactobacillus reuteri* dengan dosis $2,5 \times 10^9$ CFU selama 2 bulan berturut – turut setelah pemberian terapi standar antibiotik selama 7 hari untuk vaginosis bakterial, mereka menemukan tidak adanya perbedaan bermakna pada skor Nugent pada hari ke-30 pasca terapi dibandingkan pada kelompok yang diberikan plasebo. Tetapi mereka menemukan adanya perbedaan yang bermakna pada kelompok probiotik setelah 90 dan 180 hari masa pemantauan. Hal ini menunjukkan walaupun pemberian probiotik tidak menunjukkan perbedaan pada 30 hari awal pemantauan, tetapi pada kelompok probiotik mampu terus memberikan perbaikan flora vagina, sehingga rekurensi pada kelompok probiotik ditemukan lebih rendah dibandingkan pada kelompok plasebo (Marcone et al., 2008).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Larson dkk, dimana mereka menggunakan *Lactobacillus Gasseri* dan *Lactobacillus rhamnosus*

sebagai terapi tambahan setelah pemberian klindamisin pada wanita dengan vaginosis bakterial, mereka tidak menemukan perbedaan terhadap skor Nugent setelah sebulan pemberian terapi dibandingkan dengan kelompok plasebo, dimana pada kedua kelompok menunjukkan tingkat perbaikan yang sama. Tetapi mereka menemukan perbedaan bermakna setelah 2 bulan dan 6 bulan terapi, dimana kelompok probiotik memiliki efek yang lebih baik terhadap kesembuhan (Larsson et al., 2008).

Menurut Homayouni dkk, pemberian probiotik yang mengandung *L. acidophilus*, *L. rhamnosus GR-1*, dan *L. fermentum RC-14* dengan dosis lebih dari 10^8 CFU selama 2 bulan berturut – turut merupakan cara yang terbukti paling tepat dalam mengembalikan flora normal vagina, membantu dalam penyembuhan infeksi dan mencegah kekambuhan dari vaginosis bakterial. Pemberian probiotik dengan jangka yang lebih lama sangat membantu dalam kontrol relaps jangka panjang vaginosis bakterial setelah terapi antibiotik baik metronidazole maupun klindamisin (Homayouni et al., 2014).

Pada penelitian ini, ditemukan adanya perubahan berupa rerata selisih penurunan kadar serum TNF- α pada kedua kelompok yang secara statistik tidak perbedaan. Walaupun demikian, pada kelompok yang diberikan sinbiotik menunjukkan rerata selisih penurunan yang lebih besar pada kadar serum TNF- α dibandingkan pada kelompok plasebo.

Tidak adanya perbedaan secara statistik pada kedua kelompok ini disebabkan kemungkinan adalah masa pemantauan (*follow-up*) yang singkat yaitu hanya 2 minggu, sehingga belum cukup waktu yang dibutuhkan oleh sinbiotik untuk memberikan efek yang bermakna. Apabila dilakukan observasi yang lebih panjang, mungkin pada kelompok yang diberikan sinbiotik akan menunjukkan penurunan kadar TNF- α yang lebih baik setelah terapi dibandingkan pada kelompok plasebo.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang membandingkan kadar serum TNF- α pada kehamilan dengan vaginosis bakterial yang diberikan sinbiotik. Seperti diketahui bahwa informasi mengenai probiotik sebagai suplementasi dalam terapi antibiotik untuk vaginosis bakterial telah banyak berkembang, tetapi penggunaan sinbiotik sebagai suplementasi pada vaginosis bakterial masih terbatas, terutama dalam penggunaannya selama kehamilan.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat dari sudut pandang yang lain mengenai efek pemberian sinbiotik terhadap vaginosis bakterial selama kehamilan melalui kadar serum TNF- α . Tentunya penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi tambahan, terutama dalam penanganan vaginosis bakterial dalam kehamilan terkait kejadian persalinan preterm dan ketuban pecah dini sehingga dapat menjadi inspirasi untuk penelitian lanjutan lainnya.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Terjadi peningkatan kadar serum TNF- α pada kehamilan yang disertai dengan vaginosis bakterial. Sinbiotik dapat dipertimbangkan sebagai suplementasi tambahan pada terapi vaginosis bakterial selama kehamilan karena mampu menurunkan kadar TNF- α lebih besar dibandingkan hanya diberikan terapi standar antibiotik.

B. Saran

1. Penelitian lanjutan dapat dilakukan dengan melakukan *follow-up* yang lebih panjang sehingga dapat menilai perubahan kadar TNF- α yang lebih baik pada kedua kelompok penelitian
2. Diperlukan penilaian mengenai perubahan klinik dan mikrobiologi pada masing – masing kelompok terlebih dahulu sebelum melakukan penilaian kadar TNF- α
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan terhadap kejadian rekurensi dan persalinan preterm pada masing – masing kelompok terapi

DAFTAR PUSTAKA

- AHMED, R. R., GHAFOR, M. A., KAZI, Y., BAI, C. & KHAN, N. 2014. Role of Synbiotic (Combination of Pre and Probiotic) in the Management and Prevention of Acute Watery Diarrhoea. *World Applied Sciences Journal*.
- ARANGO, L. F. G., BARRETT, H. L., CALLAWAY, L. K. & NITERT, M. D. 2014. Probiotics and Pregnancy. *Current Diabetes Reports*.
- ARSYAD, A. A., ADAM, A. M., AMIRUDDIN, M. D., ILYAS, F., MASSI, N. & CHALID, S. M. T. 2013. Comparison Of Local And Sistemic Interleukin-10 Levels On The Pregnant Women With Bacterial Vaginosis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*.
- AUSTIN, M. N., BEIGI, R. H., MEYN, L. A. & HILLIER, S. L. 2005. Microbiologic Response to Treatment of Bacterial Vaginosis with Topical Clindamycin or Metronidazole. *Journal of Clinical Microbiology*, 43.
- BAEKALIA, M. M. 2011. *Probiotics for bacterial vaginosis in pregnancy*. Master of Science, University of Otago.
- BANDYOPADHYAY, B. & MANDAL, N. C. 2014. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics - In Health Improvement by Modulating Gut Microbiota: The Concept Revisited. *International Journal Current Microbiology and Applied Sciences*.
- BASTANI, P., HOMAYOUNI, A., TABRIZIAN, V. G. & ZIYADI, S. 2012. Dairy Probiotic Foods and Bacterial Vaginosis: A Review on Mechanism of Action. *Intech*.
- BEIGI, R. H., YUDIN, M. H., COSENTINO, L., MEYN, L. A. & HILLIER, S. L. 2007. Cytokines, Pregnancy, and Bacterial Vaginosis: Comparison of Levels of Cervical Cytokines in Pregnant and

- Nonpregnant Women with Bacterial Vaginosis. *The Journal of Infectious Diseases*.
- BRADLEY, J. 2008. TNF-mediated inflammatory disease. *Journal of Pathology*, 214, 149–160.
- BRAUNDMEIER, A. G., LENZ, K. M., INMAN, K. S., CHIA, N., JERALDO, P., WALTHER-ANTÓNIO, M. R. S., BERGMILLER, M. E., YANG, F., J.CREEDON, D., NELSON, H. & WHITE, B. A. 2015. Individualized medicine and the microbiome in reproductive tract. *frontiers of physiology*.
- BROTMAN, R. M. 2011. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *The Journal of Clinical Investigation*, 121.
- CALLEJA-AGIUS, J., MUTTUKRISHNA, S. & JAUNIAUX, E. 2012. The role of tumor necrosis factor-receptors in pregnancy with normal and adverse outcome. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*.
- CAO, B., STOUT, M. J., LEE, I. & MYSOREKAR, I. U. 2014. Placental Microbiome and Its Role in Preterm Birth. *NeoReviews*.
- CDC 2015. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Centers for Disease Control and Prevention*.
- CHALLIS, J. R., LOCKWOOD, C. J., MYATT, L., NORMAN, J. E., III, J. F. S. & PETRAGLIA, F. 2009. Inflammation and Pregnancy. *Reproductive Sciences*, 16.
- CHARBONNEAU, M. R., BLANTON, L. V., DIGIULIO, D. B., RELMAN, D. A., LEBRILLA, C. B., MILLS, D. A. & GORDON, J. I. 2016. A microbial perspective of human developmental biology. *Nature*.
- CHOW, S. S. W., CRAIG, M. E., JONES, C. A., HALL, B., CATTEAU, J., LLOYD, A. R. & RAWLINSON, W. D. 2008. Differences in amniotic fluid and maternal serum cytokine levels in early midtrimester women without evidence of infection. *Cytokine*, 44, 78–84.

- CHRISTIAENS, I., ZARAGOZA, D. B., GUILBERT, L., ROBERTSON, S. A., MITCHELL, B. F. & OLSON, D. M. 2008. Inflammatory processes in preterm and term parturition. *Journal of Reproductive Immunology*, 79, 50 - 57.
- DALIRIA, E. B.-M. & LEEA, B. H. 2015. New perspectives on probiotics in health and disease. *Food Science and Human Wellness*.
- DUGOUA, J.-J., MACHADO, M., ZHU, X., CHEN, X., KOREN, G. & EINARSON, T. R. 2009. Probiotic Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Lactobacillus, Bifidobacterium and Saccharomyces spp. *Journal Obstetrcy Gynaecology of Canada*.
- ELIAS, J., BOZZO, P. & EINARSON, A. 2011. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? *Canadian Family Physician*.
- FREDRICKS, D. N., FIEDLER, T. L. & MARRAZZO, J. M. 2005. Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis. *The New England Journal of Medicine* 353.
- HEDGES, S. R., BARRIENTES, F., DESMOND, R. A. & SCHWEBKE, J. R. 2006. Local and Systemic Cytokine Levels in Relation to Changes in Vaginal Flora. *The Journal of Infectious Diseases*.
- HODIWALA, A. B. & KOLI, A. 2015. Bacterial Vaginosis. *International Journal Current Microbiology and Applied Sciences*.
- HOMAYOUNI, A., BASTANI, P., ZIYADI, S., MOHAMMAD-ALIZADEH-CHARANDABI, S., GHALIBAF, M., MORTAZAVIAN, A. M. & MEHRABANY, E. V. 2014. Effects of Probiotics on the Recurrence of Bacterial Vaginosis : A Review. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 18, 79 - 86.
- IMSEIS, H. M., GREIG, P. C., III, C. H. L., SHUNIOR, E., DURDA, P. & ERIKSON, M. 1997. Characterization of the Inflammatory Cytokines in the Vagina During Pregnancy and Labor and With Bacterial Vaginosis. *Journal of Society of Gynecologic Investigation*.

- IVANOVSKA, T. P., PAVLOVA, M. J., MLADENOVSKA, K. & PETRUSHEVSKA-TOZI, L. 2014. Probiotics, prebiotics, synbiotics in prevention and treatment of inflammatory bowel diseases. *Macedonian pharmaceutical bulletin*.
- JONES, S. E. & VERSALOVIC, J. 2009. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiology*, 9.
- KOOSHKI, A., TOFIGHIYAN, T. & RAKHSHANI, M. H. 2015. Effects of Synbiotics on Inflammatory Markers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Global Journal of Health Science*.
- KRAUSS-SILVA, L., MOREIRA, M. E. L., ALVES, M. B., REZENDE, M. R., BRAGA, A., CAMACHO, K. G., BATISTA, M. R. R., SAVASTANO, C., ALMADA-HORTA, A. & GUERRA, F. 2010. Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with intrauterine infection: study protocol. *Reproductive Health Journal*.
- LAMONT, R. F., NHAN-CHANG, C.-L., SOBEL, J. D., WORKOWSKI, K., CONDE-AGUDELO, A. & ROMERO, R. 2011a. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *American Journal Obstetric Gynecology*, 205.
- LAMONT, R. F., SOBEL, J. D., AKINS, R. A., HASSAN, S. S., CHAIWORAPONGSA, T., KUSANOVIC, J. P. & ROMERO, R. 2011b. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*, 118, 533 - 549
- LARSSON, P.-G., STRAY-PEDERSEN, B., RYTTIG, K. R. & LARSEN, S. 2008. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Women's Health*, 8.

- LEITICH, H., BODNER-ADLER, B., BRUNBAUER, M., KAIDER, A., EGARTER, C. & HUSSLEIN, P. 2003. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. *American Journal Obstetric Gynecology*.
- LING, Z., LIU, X., CHEN, W., LUO, Y., YUAN, L., XIA, Y., NELSON, K. E., HUANG, S., ZHANG, S., WANG, Y., YUAN, J., LI, L. & XIANG, C. 2013. The Restoration of the Vaginal Microbiota After Treatment for Bacterial Vaginosis with Metronidazole or Probiotics. *Microb Eco*, 65, 773–780.
- MARCONE, V., CALZOLARI, E. & BERTINI, M. 2008. Effectiveness of vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* following conventional metronidazole therapy: how to lower the rate of bacterial vaginosis recurrences. *New Microbiologica*, 31, 429-433.
- MASTROMARINO, P., MACCHIA, S., MEGGIORINI, L., TRINCHIERI, V., MOSCA, L., PERLUIGI, M. & MIDULLA, C. 2009. Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect*, 15, 67-74.
- MASTROMARINO, P., VITALI, B. & MOSCA, L. 2013. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiologica*, 36.
- MENARD, J.-P. 2011. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies. *International Journal of Women's Health*.
- MENDZ, G. L., KAAKOUSH, N. O. & QUINLIVAN, J. A. 2016. New techniques to characterise the vaginal microbiome in pregnancy. *AIMS Microbiology*.
- MENON, R., LOMBARDI, S. J. & FORTUNATO, S. J. 2002. TNF- α promotes caspase activation and apoptosis in human fetal membranes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 19.
- MITCHELL, C., BALKUS, J., AGNEW, K., LAWLER, R. & HITTI, J. 2009. Changes in the Vaginal Microenvironment with Metronidazole

- Treatment for Bacterial Vaginosis in Early Pregnancy. *International Journal of Women's Health*, 18.
- MONEY, D. 2005. The laboratory diagnosis of bacterial vaginosis. *Can J Infect Dis Med Microbio*, 16.
- MORELI, J. B., RUOCCO, A. M. C., VERNINI, J. M., RUDGE, M. V. C. & CALDERON, I. M. P. 2012. Interleukin 10 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Pregnancy: Aspects of Interest in Clinical Obstetrics. *International Scholarly Research Network Obstetrics and Gynecology*.
- NYGREN, P., FU, R., FREEMAN, M., BOUGATSOS, C. & GUISE, J.-M. 2008. Screening and Treatment for Bacterial Vaginosis in Pregnancy: Systematic Review to Update the 2001 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Agency for Healthcare Research and Quality*.
- PATEL, R. & DUPONT, H. L. 2015. New Approaches for Bacteriotherapy: Prebiotics, New-Generation Probiotics, and Synbiotics. *Clinical Infectious Diseases*.
- RECINE, N., PALMA, E., DOMENICI, L., GIORGINI, M., IMPERIALE, L., SASSU, C., MUSELLA, A., MARCHETTI, C., MUZII, L. & PANICI, P. B. 2015. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case–control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. *Arch Gynecol Obstet*.
- RAVEL, J., GAJER, P., ABDO, Z., SCHNEIDER, G. M., KOENIG, S. S. K., MCCULLE, S. L., KARLEBACH, S., GORLE, R., RUSSELL, J., TACKET, C. O., BROTMAN, R. M., DAVIS, C. C., AULT, K., PERALTA, L. & FORNEY, L. J. 2010. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*.
- SADOWSKY, D. W., ADAMS, K. M., GRAVETT, M. G., WITKIN, S. S. & NOVY, M. J. 2006. Preterm labor is induced by intraamniotic

- infusions of interleukin-1b and tumor necrosis factor-a but not by interleukin-6 or interleukin-8 in a nonhuman primate model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195, 1578–89.
- SANDERS, M. E., GIBSON, G., GILL, H. S. & GUARNER, F. 2007. Probiotics: Their Potential to Impact Human Health. *Council for Agricultural Science and Technology*.
- SCHWIERTZ, A., KNAUF, M., POHL, U., HACKEL, B. & MUELLER, H.-J. 2015. Effectiveness and Tolerability of a Synbiotic Vaginal Suppository for the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Gynecology Obstetric Journal*.
- SIWENYANG, REID, G., CHALLIS, J. R. G., KIM, S. O., GLOOR, G. B. & BOCKING, A. D. 2015. Is there a role for probiotics in the prevention of preterm birth? *frontiers in immunology*.
- STURM-RAMIREZ, K., GAYE-DIALLO, A. S., EISEN, G., MBOUP, S. & KANKI, P. J. 2000. High Levels of Tumor Necrosis Factor–a and Interleukin-1b in Bacterial Vaginosis May Increase Susceptibility to Human Immunodeficiency Virus. *The Journal of Infectious Diseases*.
- TUROVSKIY, Y., NOLL, K. S. & CHIKINDAS, M. L. 2011. The Etiology of Bacterial Vaginosis. *Journal Applied Microbiology*.
- UGWUMADU, A., REID, F., HAY, P. & MANYONDA, I. 2004. Natural History of Bacterial Vaginosis and Intermediate Flora in Pregnancy and Effect of Oral Clindamycin. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 104.
- VASSILIADIS, S., RANELLA, A., PAPADIMITRIOU, L., MAKRYGIANNAKIS, A. & ATHANASSAKIS, I. 1998. Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in non-pregnant women, during pregnancy, labour and abortion. *Mediators of Inflammation*.
- VITALI, B., CRUCIANI, F., BALDASSARRE, M. E., CAPURSI, T., SPISNI, E., VALERII, M. C., CANDELA, M., TURRONI, S. & BRIGIDI, P. 2012. Dietary supplementation with probiotics during late

pregnancy: outcome on vaginal microbiota and cytokine secretion. *BioMed Central Microbiology*.

VRACHNIS, N., KARAVOLOS, S., ILIDROMITI, Z., SIFAKIS, S., SIRISTATIDIS, C., MASTORAKOS, G. & CREATSAS, G. 2012. Impact of Mediators Present in Amniotic Fluid on Preterm Labour. *in vivo*, 26, 799-812

VUJIC, G., KNEZ, A. J., STEFANOVIC, V. D. & VRBANOVIC, V. K. 2013. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.

WITKIN, S. 2014. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*.

YUDIN, M. H., LANDERS, D., MEYN, L. & HILLIER, S. 2003. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstetric Gynecology*, 102.

ZARIFFARD, M. R., NOVAK, R. M., LURAIN, N., SHA, B. E., GRAHAM, P. & SPEAR, G. T. 2005. Induction of Tumor Necrosis Factor- α Secretion and Toll-Like Receptor 2 and 4 mRNA Expression by Genital Mucosal Fluids from Women with Bacterial Vaginosis. *The Journal of Infectious Diseases*.



**KEMENTERIAN RISET TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN
TINGGI**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar. Telp. (0411)5780103, Fax (0411) 581431.

Contact person **dr. Agussalim Bukhari, PhD, SpGK** (HP. 081241850858), email: agussalimbukhari@yahoo.com

Lampiran 1

NASKAH PENJELASAN UNTUK RESPONDEN

Selamat pagi, saya dr. Aditya Zulfikar yang akan melakukan penelitian tentang Pengaruh Pemberian Sinbiotik terhadap Kadar Serum TNF- α pada Wanita Hamil dengan Vaginosis bakterial, kami mengikutsertakan anda pada penelitian ini.

Vaginosis bakterial merupakan keputihan yang sering kali ditemukan selama kehamilan dan disebabkan oleh perubahan komposisi bakteri yang terdapat pada vagina.

Keputihan ini dapat memberikan gejala berupa cairan putih berbau amis ataupun terkadang tidak disertai dengan gejala. Kondisi keputihan selama kehamilan dihubungkan dengan peningkatan ketuban pecah dini dan persalinan prematur apabila tidak dikenali dan diterapi secara dini. Terapi antibiotik yang ada saat ini aman digunakan selama kehamilan, tetapi telah menunjukkan angka keberhasilan pengobatan yang menurun.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa sinbiotik (suatu suplemen berisi bakteri yang baik bagi tubuh dan aman bagi ibu hamil) memiliki manfaat dalam mengobati keputihan dan dapat menjadi terapi tambahan dalam pengobatan keputihan pada ibu hamil.

Oleh karena itu, kami sangat mengharapkan partisipasi anda, dengan bersedia untuk ikut dalam penelitian ini secara sukarela. Penelitian ini akan berlangsung selama 2 minggu, dimana kami akan mengambil darah ibu sebanyak 5 cc, kemudian anda akan diberikan sinbiotik selama 2 minggu. Kemudian kami akan melakukan pengambilan

darah kembali sebanyak 5 cc setelah konsumsi sinbiotik dilakukan. Bila anda bersedia, kami berharap anda dapat memberikan persetujuan dalam bentuk lisan dan tertulis.

Keikutsertaan anda dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan, oleh karena itu bila anda berhak menolak atau mengundurkan diri tanpa risiko kehilangan hak untuk mendapatkan pelayanan kesehatan di rumah sakit ini.

Biaya penelitian ini akan ditanggung oleh dokter yang melakukan penelitian dan tidak dibebankan pada anda. Kami menjamin kerahasiaan semua data pada penelitian ini. Data penelitian ini akan dikumpulkan dan disimpan tanpa menyebutkan nama anda dan disimpan dalam arsip tertulis atau elektronik yang hanya dapat dilihat oleh peneliti dan tim peneliti dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Bila anda merasa masih ada yang belum jelas atau belum dimengerti dengan baik, anda dapat menanyakan atau minta penjelasan pada saya, dr. Aditya Zulfikar

Identitas Peneliti :

Nama : dr. Aditya Zulfikar

Alamat : Jl. Pongtiku no. 110, Kota Makassar

No. HP : 081342427666

Email : adityaazulfikar@yahoo.com

**DISETUJUI OLEH KOMISI ETIK
PENELITIAN KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNHAS**



**KEMENTERIAN RISET TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN
TINGGI**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar. Telp. (0411)5780103, Fax (0411) 581431.

Contact person **dr. Agussalim Bukhari, PhD, SpGK** (HP. 081241850858), email: agussalimbukhari@yahoo.com

Lampiran 2

SURAT PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama :

Umur :

Alamat :

Pekerjaan :

Dengan ini menyatakan bahwa setelah saya mendapatkan penjelasan serta memahami sepenuhnya maksud dan tujuan penelitian yang berjudul :

**PENGARUH PEMBERIAN SINBIOTIK TERHADAP KADAR SERUM
TNF- α PADA WANITA HAMIL DENGAN VAGINOSIS BAKTERIAL**

Maka saya menyatakan **SETUJU** untuk ikut serta dalam penelitian ini bersedia dan tidak keberatan mematuhi semua ketentuan yang berlaku dalam penelitian ini dan memberikan keterangan yang sebenarnya

Demikian pernyataan ini saya buat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

	NAMA	TANDA TANGAN	TANGGAL
Klien
Saksi 1
Saksi 2

Identitas Peneliti

Nama : dr. Aditya Zulfikar
Alamat : Jl. Pongtiku no. 110, Kota Makassar
No. HP : 081342427666

Penanggung Jawab Medik

Nama : Dr. dr. St Maisuri T Chalid, Sp. OG(K)
Alamat : Rumah Sakit Bersalin Restu, jl. Andi Mappanyukki no. 27, Kota Makassar
No. HP : 0811463780



**KEMENTERIAN RISET TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN
TINGGI**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar. Telp. (0411)5780103, Fax (0411) 581431.

Contact person **dr. Agussalim Bukhari, PhD, SpGK** (HP. 081241850858), email: agussalimbukhari@yahoo.com

Lampiran 3

FOMULIR PENELITIAN:

**PENGARUH PEMBERIAN SINBIOTIK TERHADAP KADAR SERUM TNF- α
PADA WANITA HAMIL DENGAN VAGINOSIS BAKTERIAL**

I. IDENTITAS IBU HAMIL

Nama :

Rumah sakit / No.register :

Tanggal pemeriksaan di RS :

Pekerjaan :

Pendidikan :

Pekerjaan suami :

Alamat :

Suku bangsa :

Nomor Telepon :

Rencana Tempat Persalinan :

II. DATA UMUM PASIEN

Umur :

Status perkawinan : 1. Tidak 2.kawin 3.janda

Lama perkawinan :

Jumlah perkawinan :

G P A :

Jarak kehamilan sebelumnya :

Hari pertama haid terakhir :

Perkiraan waktu melahirkan :

Umur Kehamilan :

III. DATA KLINIS IBU HAMIL

Keadaan umum : 1. Baik 2. Sedang 3. Lemah

Keluhan :

Riwayat Keputihan : 1. Ya 2. Tidak

Riwayat merokok : 1. Ya (.....batang/hari) 2. Tidak

Riwayat Minum Alkohol : 1. Ya, Gelas/hari 2. Tidak

Konsumsi Obat-Obatan : 1. Ya, Jenis..... 2. Tidak

Pernah Abortus : 1. Ya 2. Tidak

Riwayat Persalinan Preterm Sebelumnya (pada multigravida):

1. Ya 2. Tidak

Riwayat penyakit jantung/ginjal/kardiovaskuler sebelumnya:

1. Ya 2. Tidak

Riwayat Hipertensi dalam kehamilan pada kehamilan sebelumnya : 1. Ya

2. Tidak

Senggama dalam 2 hari terakhir: 1. Ya 2. Tidak

Pemakaian pembilas vagina dalam 2 minggu terakhir:

1. Ya 2. Tidak

IV. DATA KLINIS PASIEN SAAT MELAHIRKAN

Tanggal melahirkan :

Tempat melahirkan :

Umur Kehamilan saat melahirkan :

Komplikasi saat melahirkan :

Jumlah bayi yang dilahirkan :

V. PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Hb : gr%

Leukosit :/mm³

Trombosit :/mm³

GDS : gr%

VI. PEMERIKSAAN KRITERIA AMSEL

- a. Tes *Whiff* : positif/negatif (lingkari yang sesuai)
- b. pH vagina :
- c. *Clue Cell* :
- d. sekret vagina :

VII. PEMERIKSAAN GRAM UNTUK SKOR NUGENT