

KARYA AKHIR

**ANALISIS FAKTOR YANG BERPENGARUH PADA JUMLAH
MIKROBIOTA VAGINA *LACTOBACILLUS CRISPATUS*,
LACTOBACILLUS GASSERI, *LACTOBACILLUS JENSENII*,
LACTOBACILLUS INERS PADA WANITA USIA REPRODUKTIF DI RS
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR DAN RS JEJARINGNYA
DENGAN QUANTITATIF PCR**

**FACTORS ANALYSIS OF VAGINAL MICROBIOTA *LACTOBACILLUS*
CRISPATUS, *LACTOBACILLUS GASSERI*, *LACTOBACILLUS*
JENSENII, *LACTOBACILLUS INERS* IN WOMEN OF REPRODUCTIVE
AGE AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR AND
NETWORK HOSPITAL WITH QUANTITATIVE PCR**

DEISY VANIA KIANINDRA

C115192002



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2023

**ANALISIS FAKTOR YANG BERPENGARUH PADA JUMLAH
MIKROBIOTA VAGINA *LACTOBACILLUS CRISPATUS*,
LACTOBACILLUS GASSERI, *LACTOBACILLUS JENSENII*,
LACTOBACILLUS INERS PADA WANITA USIA REPRODUKTIF DI RS
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR DAN RS JEJARINGNYA
DENGAN QUANTITATIF PCR**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

Deisy Vania Kianindra

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**ANALISIS FAKTOR YANG BERPENGARUH PADA JUMLAH MIKROBIOTA
VAGINA *LACTOBACILLUS CRISPATUS*, *LACTOBACILLUS GASSERI*,
LACTOBACILLUS JENSENII, *LACTOBACILLUS INERS* PADA WANITA USIA
REPRODUKTIF DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR DAN RS
JEJARINGNYA DENGAN QUANTITATIF PCR**

Disusun dan diajukan oleh:
DEISY VANIA KIANINDRA
Nomor Pokok: C115192002

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program
Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 18 Juli 2023 dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Dr. dr. Anni Adriani, Sp.KK(K) FINSOY, FAADY
NIP: 1196505102003122001

Pembimbing Anggota

Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K) FINSOY, FAADY
NIP: 195401281983002002

Ketua Program Studi

Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K) FINSOY, FAADY
NIP: 196505271999031002

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. DR.dr. Hasmuni Rasmi, M.Kes, Sp.PD, K-GH, FINASIM
NIP: 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Deisy Vania Kianindra

No. Stambuk : C115192002

Program Studi : Dermatologi dan Venereologi

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

Makassar, 15 Juli 2023

Yang Menyatakan



Deisy Vania Kianindra

PRAKATA

Puji dan Syukur Kehadirat Tuhan atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan sehingga saya dapat menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat, serta inspirasinya selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Anni Adriani, SpKK(K), FINS DV, FAADV juga kepada Prof. Dr. dr. Farida Tabri, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing tesis saya, atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada yang terhormat Dr. dr. Suryani tawali, MPH, MKM sebagai pembimbing metode penelitian saya serta kepada yang terhormat penguji tesis saya dr. Rizalinda Sjahril, M.Sc, Ph. D, Sp. MK dan Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini dibalas dengan kebaikan dan berlimpah keberkahan dari Tuhan Yang Maha Esa.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan baik, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Terima kasih yang sebesar- besarnya kepada kedua orang tua saya, ayahanda Anthony Vitalis Kianindra beserta ibunda Liliana Fransisca Lie, atas segala cinta, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini. Kupanjatkan doa kepada Tuhan Yesus agar semua senantiasa dilimpahkan kebahagiaan, keberkahan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dukungan dan pengertian teman-teman selama menjalani penelitian ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya di "Hi5" dr. Nuril Ilmi, dr. Nurul Indah Pratiwi, dr. Farah Eryanda, dr. Timothy Yusuf Sangian, serta teman-teman sekalian atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang tidak tercantum tetapi telah membantu dalam proses penelitian penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Tuhan memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan masukan dalam proses penelitian ini. Semoga Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, 20 Juli 2023

Deisy Vania Kianindra

ABSTRAK

DEISY VANIA KANINDRA. *Analisis Faktor yang Berpengaruh pada Jumlah Mikrobiota Vagina Lactobacillus Crispatus, Lactobacillus Gasseri, Lactobacillus Jensenii, dan Lactobacillus Iners pada Wanita Usia Reproduksi di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS Jejarungnya dengan Quantitatif PCR* (dibimbing oleh Anni Adriani dan Farida Tabri).

Lactobacilli merupakan *mikrobiota vagina* yang mendominasi jumlahnya pada wanita sehat yang terdistribusi atas lima kelompok utama. Perubahan dalam komposisi mikrobiota vagina berperan dalam patogenesis penyakit ginekologi. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi faktor yang berpengaruh terhadap jumlah mikrobiom vagina *L. crispatus*, *L. iners*, *L. Gasseri*, dan *L. jensenii* pada wanita usia reproduktif. Penelitian ini merupakan penelitian observasional pada mikroflora vagina dan seluruh pasien wanita usia reproduktif rawat inap dan rawat jalan di RS Pendidikan Universitas Hasanuddin, RS dr. Wahidin Sudirohusodo, dan RS jering di Makassar. Spesimen swab endoserviks diambil dan dilakukan pengukuran jumlah mikroflora vagina melalui pemeriksaan dengan Humq PCR-realttime™ kit untuk *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, dan *L. jensenii*. Data dianalisis dengan Mann Whitney dan Kruskal Wallis. Hasil Penelitian menunjukkan bahwa diperoleh sebanyak sembilan puluh pasien perempuan usia reproduktif antara 18 - 49 tahun. *Lactobacillus iners* dan *lactobacilli jensenii* secara signifikan lebih banyak ditemukan pada perempuan yang berusia 18-35 tahun. Suku, penggunaan obat, penyakit penyerta, keluhan *fluor albus*, kebiasaan seksual, jenis kontrasepsi, dan cara mencuci vagina tidak memengaruhi jumlah *lactobacillus iners*, *lactobacillus crispatus*, *lactobacillus gasseri*, dan *lactobacilli jensenii* pada perempuan usia reproduktif. Dapat disimpulkan bahwa komposisi mikrobiota vagina hanya dipengaruhi oleh usia dan tidak dipengaruhi oleh suku, penggunaan obat, penyakit penyerta, keluhan *fluor abus*, kebiasaan seksual, jenis kontrasepsi, dan cara mencuci vagina pada perempuan usia reproduktif.

Kata kunci: *lactobacilli*, mikrobiota, vagina, usia reproduktif



ABSTRACT

DEISY VANIA KIANINDRA. *An Analysis of Factors Affecting the Number of Vaginal Microbiota Lactobacillus Crispatus, Lactobacillus Gasson, Lactobacillus Jensenii, and Lactobacillus Iners in Women of Reproductive Age at Wahidin Sudirohusodo Hospital of Makassar and Network Hospitals with Quantitative PCR* (supervised by Anni Adriani and Farida Tabri)

Lactobacilli are the vaginal microbiota that predominate in numbers in healthy women, consisting of five main groups. Changes in the composition of vaginal microbiota play a role in the pathogenesis of gynecological diseases. The aim of this study is to identify factors affecting the vaginal microbiome number of *L. crispatus*, *L. Gasseri*, and *L. jensenii* in women of reproductive age. The method used was an observational study on the vaginal microflora of all inpatient and outpatient female reproductive age patients at Hasanuddin University Teaching Hospital, Dr. Wahidin Sudirohusodo and Network Hospital in Makassar. Endocervical swab specimens were taken and the amount of vaginal microflora was measured by examination with the Humg PCR- realtime kit for *L. crispatus*, *L. Gasser*, *L. jensenii* and *Liners*. The data were analyzed using Mann Whitney and Kruskal Wallis test. The results show that there are 90 female patients of reproductive age ranging from 18 to 49 years obtained. *Lactobacillus iners* and *Lactobacilli jensenii* are found significantly more in women aged ranging from 18 to 35 years. Ethnicity, drug use, co-morbidities, fluor albus complaints, sexual habits, types of contraception, and how to wash the vagina do not affect the number of *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, and *Lactobacillus jensenii* in women of reproductive age. In conclusion, the composition of vaginal microbiota is only affected by age and not by ethnicity, drug use, co-morbidities, fluor albus complaints, sexual habits, type of contraception, and how to wash the vagina in women of reproductive age.

Keywords: lactobacilli, microbiota, vagina, reproductive age



DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan umum:.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus:.....	4
1.4. Manfaat penelitian.....	5
1.5 Hipotesis Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Fisiologi dan Ekologi Vagina	7
2.2. Vagina Mikrobiota pada Keadaan Sehat	8
2.3. Tipe Mikrobiota vagina	10
2.4. Vagina Mikrobiota pada Pada Usia Reproduksi.....	11
2.5. Faktor yang Mempengaruhi Komposisi Mikrobiota Vagina .	12
2.6. Hubungan Mikrobiota Vagina dengan Hasil Klinis	17
2.7. Kerangka Teori.....	24
2.8. Kerangka Konsep.....	25
BAB III METODE PENELITIAN	26
3.1. Desain Penelitian	26
3.2. Tempat dan Waktu	26
3.3. Populasi Penelitan	26
3.4. Sampel Penelitian	27
3.4.1. Pemilihan Sampel.....	27
3.4.2. Kriteria Sampel	27
3.4.3. Perkiraan Besar Sampel	28
3.5. Izin Penelitian dan Ethical Clearance	28

3.6. Alat dan Bahan Penelitian	29
3.7. Cara Kerja Penelitian	34
3.8. Alur Penelitian	37
3.9. Identifikasi Variabel	37
3.10. Variabel Penelitian	38
3.11. Metode Analisis.....	39
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	40
4.1 Hasil Penelitian	40
4.1.1 Karakteristik subyek penelitian.....	40
4.1.2 Jumlah Mikrobiota Vagina	42
4.1.3 Hasil pengaruh umur terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	46
4.1.4 Hasil pengaruh suku dan ras terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	46
4.1.5 Hasil pengaruh obat yang dikonsumsi terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	47
4.1.6 Hasil pengaruh penyakit penyerta terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	48
4.1.7 Hasil pengaruh keluhan fluor albus terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	50
4.1.8 Hasil pengaruh kebiasaan seksual terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	51
4.1.9 Hasil pengaruh jenis kontrasepsi terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	52
4.1.10 Hasil pengaruh kebersihan vagina terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	54
4.2 Pembahasan.....	55
4.2.1 Pengaruh umur terhadap jumlah mikrobiota vagina .	56
4.2.2 Pengaruh suku terhadap jumlah mikrobiota vagina..	58
4.2.3 Pengaruh obat yang dikonsumsi terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	60

4.2.4 Pengaruh penyakit penyerta terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	62
4.2.5 Pengaruh keluhan fluor albus terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	63
4.2.6 Pengaruh kebiasaan seksual terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	65
4.2.7 Pengaruh jenis kontrasepsi terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	66
4.2.8 Pengaruh cara membersihkan vagina terhadap jumlah mikrobiota vagina.....	68
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	71
5.1 Kesimpulan	71
5.2 Saran	71
DAFTAR PUSTAKA.....	73
Lampiran.....	80

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Karakteristik subyek penelitian	40
Tabel 2.	Karakteristik subyek penelitian berdasarkan suku	41
Tabel 3.	Jumlah mikrobiota vagina	42
Tabel 4.	Jumlah mikrobiota vagina <i>Lactobacillus iners</i> berdasarkan umur, kontrasepsi dan kebiasaan seksual	43
Tabel 5.	Jumlah mikrobiota vagina <i>Lactobacillus crispatus</i> berdasarkan umur, kontrasepsi dan kebiasaan seksual	44
Tabel 6.	Jumlah mikrobiota vagina <i>Lactobacillus gasseri</i> berdasarkan umur, kontrasepsi dan kebiasaan seksual	44
Tabel 7.	Jumlah mikrobiota vagina <i>Lactobacillus jensenii</i> berdasarkan umur, kontrasepsi dan kebiasaan seksual	45
Tabel 8.	Hasil pengaruh penggunaan obat terhadap mikrobiota vagina	46
Tabel 9.	Hubungan antara suku terhadap mikrobiota vagina.....	47
Tabel 10.	Hasil pengaruh penggunaan obat terhadap mikrobiota vagina	48
Tabel 11.	Hasil pengaruh penyakit penyerta terhadap mikrobiota vagina	49
Tabel 12.	Hasil pengaruh keluhan fluor albus terhadap mikrobiota vagina	50
Tabel 13.	Hasil pengaruh kebiasaan seksual terhadap mikrobiota vagina	51
Tabel 14.	Hasil pengaruh penggunaan kontrasepsi terhadap mikrobiota vagina	52
Tabel 15.	Hasil pengaruh jenis kontrasepsi terhadap mikrobiota vagina	53
Tabel 16.	Hasil pengaruh kebersihan vagina terhadap mikrobiota vagina	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Hubungan antara Microbiome dan hormon sexual pada organ kewanitaan.....	14
Gambar 2.	Mikrobioma vagina pada (A) homeostasis dan (B) dysbiosis	18
Gambar 3.	Transisi perubahan komposisi CST I.....	20
Gambar 4.	Transisi perubahan komposisi CST II.....	21
Gambar 5.	Transisi perubahan komposisi CST III.....	21
Gambar 6.	Transisi perubahan komposisi CST IV.....	22
Gambar 7.	Transisi perubahan komposisi CST V.....	22
Gambar 8.	Komposisi VM selama keadaan sehat dan disbiotiks	23
Gambar 9.	Kerangka teori.....	24
Gambar 10.	Kerangka konsep	25
Gambar 11.	Alur penelitian	37

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Lactobacilli merupakan mikrobiota vagina yang mendominasi jumlahnya pada wanita sehat. Pada wanita usia reproduksi, estrogen merangsang proliferasi epitel vagina sel untuk menghasilkan kadar glikogen yang tinggi. Glikogen adalah dimetabolisme oleh *Lactobacilli*, yang menghasilkan peningkatan asam laktat dan asam organik lainnya, sehingga menurunkan pH vagina hingga 3,7–4,5 (Zhang *et al.*, 2012).

Mikrobiota vagina normal dapat mencegah kolonisasi mikroorganisme patogen (Zhang *et al.*, 2012; Elmer *et al.*, 2014). Penghambatan terjadi melalui beberapa mekanisme antara lain bersaing untuk mengikat reseptor pada sel epitel vagina sehingga menghambat mikroorganisme patologis untuk melekat. *Lactobacilli* juga melakukan penghambatan dengan memproduksi bakteriosin, hidrogen peroksida, dan asam laktat yang berfungsi sebagai antibakteri. Asam laktat berfungsi menghambat pertumbuhan spesies vaginosis bakteri dan *N. gonore* sedangkan hidrogen peroksida berfungsi menekan pertumbuhan Gram-negatif dan Gram-positif fakultatif dan anaerob obligat, termasuk organisme seperti *E. coli*, *Gardnerella vaginalis* dan *Mobilincus* spesies dan juga bisa melindungi terhadap infeksi *virus human immunodeficiency* (HIV) (Elmer *et al.*, 2014).

Mikrobiota vagina saat ini dibagi menjadi 5 kelompok utama, yang disebut dengan *Community-state type* (CST) dimana CST I didominasi *Lactobacillus crispatus*, CST II didominasi *Lactobacillus gasseri*, CST III didominasi *Lactobacillus iners* dan CST V didominasi *Lactobacillus jensenii*, yang semuanya ditemukan pada 73% wanita umumnya, sedangkan sisa 27% terdiri dari mikrobiota yang lebih heterogen, disebut dengan CST IV dan terdiri dari bakteri obligat anaerob seperti *Atopobium*, *Gardnerella* maupun *Prevotella spp* (Lewis, Bernstein dan Aral, 2017).

Pada wanita usia reproduksi, lendir di serviks, mengubah konformasi, yang menyebabkan agregasi tergantung pada variasi pH selama siklus menstruasi. Perubahan tersebut menyebabkan bakteri dapat masuk selama kondisi tertentu sehingga menimbulkan perubahan komposisi mikrobiota. Perubahan dalam mikrobiota vagina berperan dalam kondisi umum seperti vaginosis bakteri, penyakit menular seksual, infeksi saluran kemih dan kelahiran prematur (Chen *et al.*, 2021).

Penelitian sebelumnya melaporkan perbedaan komposisi *Lactobacillus iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, atau *L. jensenii*, dan proporsi organisme anaerobik berdasarkan etnis pada wanita usia reproduksi. Hasil menunjukkan bahwa ada hubungan signifikan perbedaan jumlah berbagai jenis *Lactobacillus* tersebut berdasarkan etnis (Ravel *et al.*, 2011). Penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa ada korelasi yang signifikan antara kolonisasi *Lactobacillus* di vagina dan hasil klinis bahwa bahwa tingginya *Lactobacillus crispatus* dapat mencegah vaginosis bakterial

(Hemmerling *et al.*, 2009). Sementara itu, penelitian lain melaporkan bahwa *Lactobacillus crispatus* dan *Lactobacillus gasseri* merupakan dua spesies *Lactobacillus* utama yang ditemukan dalam mikrobioma vagina yang sehat (Pan *et al.*, 2020). Penelitian lain melaporkan bahwa *Lactobacillus iners* menjadi faktor risiko infeksi menular seksual dan hasil kehamilan yang merugikan (Zheng *et al.*, 2021). Penelitian sebelumnya yang membandingkan jumlah berbagai jenis *Lactobacillus iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, atau *L. jensenii* dengan gejala klinis yang menyertai pada wanita usia reproduksi. Komposisi mikrobiota tersebut dinyatakan dipengaruhi oleh faktor usia, etnis, kebiasaan/gaya hidup, douching vagina, penggunaan obat-obatan seperti kontrasepsi oral, antibiotik, dan immunosupresan, genetik dan lain-lain (Alonzo Martínez *et al.*, 2021; Lehtoranta *et al.*, 2022)

Dengan mengetahui faktor predeposisi komposisi mikrobiota vagina maka dapat mengetahui patogenesis gejala klinis yang ditimbulkan akibat perubahan komposisi mikrobiota sehingga dapat mencegah atau meminimalisir penyakit ginekologi. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk mengidentifikasi faktor yang berpengaruh terhadap jumlah mikrobiom vagina *L. crispatus*, *L. iners*, *L. Gasseri* dan *L. jensenii* pada wanita usia reproduktif.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat didapatkan rumusan penelitian yaitu: Apa saja faktor yang berpengaruh terhadap

jumlah mikrobiom vagina *L. crispatus*, *L. iners*, *L. Gasseri* dan *L. jensenii* pada wanita usia reproduktif pada pasien yang mendatangi poli klinik RS Wahidin Sudirohusodo Makassar?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum:

Mengidentifikasi faktor yang mempengaruhi jumlah mikrobiom vagina *L. crispatus*, *L. Gasseri* *L. jensenii* dan *L. iners* pada wanita usia reproduktif di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.3.2. Tujuan Khusus:

1. Mengetahui pengaruh suku dan ras terhadap jumlah *Lactobacillus crispatus*, *Lactobasillus gasseri*, *Lactobacili jensenii* atau *Lactobacillus iners* pada wanita usia reproduktif di RS Wahidin Sudirohusodo.
2. Mengetahui pengaruh obat yang dikonsumsi terhadap jumlah *Lactobacillus crispatus*, *Lactobasillus gasseri*, *Lactobacili jensenii* atau *Lactobacillus iners* pada wanita usia reproduktif di RS Wahidin Sudirohusodo.
3. Mengetahui pengaruh penyakit penyerta terhadap jumlah *Lactobacillus crispatus*, *Lactobasillus gasseri*, *Lactobacili jensenii* atau *Lactobacillus iners* pada wanita usia reproduktif di RS Wahidin Sudirohusodo.

4. Mengetahui pengaruh keluhan fluor albus terhadap jumlah *Lactobacillus crispatus*, *Lactobasillus gasseri*, *Lactobacili jensenii* atau *Lactobacillus iners* pada wanita usia reproduktif di RS Wahidin Sudirohusodo.
5. Mengetahui pengaruh kebiasaan seksual terhadap jumlah *Lactobacillus crispatus*, *Lactobasillus gasseri*, *Lactobacili jensenii* atau *Lactobacillus iners* pada wanita usia reproduktif di RS Wahidin Sudirohusodo.
6. Mengetahui pengaruh jenis kontrasepsi terhadap jumlah *Lactobacillus crispatus*, *Lactobasillus gasseri*, *Lactobacili jensenii* atau *Lactobacillus iners* pada wanita usia reproduktif di RS Wahidin Sudirohusodo.

1.4. Manfaat penelitian

1. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai informasi tentang CST pada wanita usia reproduktif di poliklinik RS Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya.
2. Bagi peneliti dan ilmu pengetahuan, penelitian ini akan menjadi acuan dan sumber bacaan untuk penelitian-penelitian berikutnya.
3. Bagi peneliti sendiri, dapat dijadikan bahan masukan dan pembelajaran yang bermanfaat untuk perkembangan keilmuan peneliti.

1.5 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini yaitu suku dan ras, obat yang dikonsumsi, penyakit penyerta, keluhan fluor albus, kebiasaan seksual, dan jenis kontrasepsi berhubungan signifikan dengan jumlah mikrobiom vagina *L. crispatus*, *L. Gasseri* *L. jensenii* dan *L. iners* pada wanita usia reproduktif pada pasien di poli klinik RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Fisiologi dan Ekologi Vagina

Vagina dilapisi oleh epitel skuamosa bertingkat non-keratin, yang menutupi jaringan ikat longgar, stroma dan tidak memiliki kelenjar. Lapisan epitel khusus ini membentuk penghalang alami untuk patogen, memiliki gambaran yang khas termasuk sel basal yang berfungsi sebagai lapisan apikal yang sering beranukleat, memanjang dan sering sampai ke dalam rongga vagina. Lapisan sel bagian tengah mengandung sejumlah besar glikogen dan lendir yang melokalisasi ke vakuola juga hadir dalam sel basal (Obiero, 2014). Sel makrofag dan sel langerhans merupakan sel yang paling melimpah di epitel vagina. Keluarnya duh tubuh fisiologis yang normal biasanya dihasilkan dari sekresi endoserviks dan vagina, sel-sel epitel yang mengelupas dan transudat. Faktor-faktor yang mempengaruhi volume dan karakter keputihan termasuk diet, stres, obat-obatan, aktivitas seksual dan penggunaan produk-produk vagina seperti douche. Perempuan usia reproduksi menghasilkan sekitar 1 hingga 4 mL cairan dalam periode 24 jam (Obiero, 2014; Powell dan Nyirjesy, 2015).

Cairan vagina dipengaruhi oleh estrogen dan stimulasi seksual. Unsur organik utama sekret vagina adalah protein, karbohidrat dan asam lemak. Produksi asam organik terbesar berasal dari metabolik hasil dari produksi flora bakteri vagina, yang menyebabkan bau vagina. Mikrobiota

vagina membentuk hubungan yang saling menguntungkan dengan inang dan memiliki dampak besar pada kesehatan dan penyakit (Obiero, 2014).

Semua perempuan menghasilkan asam, terutama asam asetat dan asam laktat di vagina. Bakteri vagina adalah sumber utama asam laktat dalam vagina. Pada perempuan yang aktif secara seksual, kadar estradiol dan progesteron bervariasi secara signifikan di bawah kondisi alami dan terapeutik yang berbeda. Fisiologi dan ekologi vagina sangat rentan terhadap berbagai pengaruh endogen dan eksogen termasuk antibiotik mikroba, ketersediaan reseptor untuk melekat pada epitel vagina, perubahan hormon, keadaan penyakit, terapi obat, aktivitas seksual dan status imunologis orang tersebut (Obiero, 2014). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa hubungan seksual yang sering, banyak pasangan seks, seringnya episode oral seks reseptif, anal seks reseptif sebelum hubungan intim vagina, dan seks dengan pasangan laki - laki yang tidak disunat dapat menyebabkan fluktuasi komunitas mikroba vagina dan berkontribusi terjadinya episode bakterial vaginosis dan juga telah ditunjukkan bahwa pasangan seksual memiliki jenis yang sama dari *Gardnerella vaginalis* terkait bakterial vaginosis (Mändar, 2013).

2.2. Vagina Mikrobiota pada Keadaan Sehat

Pada perempuan, mikrobiota normal ditemukan di sepertiga distal uretra dan vagina. Mikrobiota normal vagina terbentuk segera setelah lahir dan merupakan populasi bakteri yang kompleks dan dinamis yang

berfluktuasi sebagai respons terhadap perubahan lingkungan (World Health Organization, 2003). Saluran kelamin wanita merupakan kompleks kolonisasi mikroba, yang menunjukkan peran penting dalam perkembangan kondisi sehat atau sakit. Mekanisme perlindungan diinduksi oleh flora mikroba asli yang dikolonisasi di saluran genital wanita, yang meliputi imunitas bawaan, sekresi yang mengandung sitokin, peptida antimikroba, dan zat penghambat seperti asam organik, H₂O₂, bakteriosin, dan reseptor. (Dasari *et al.*, 2016).

Mikrobiota vagina menyumbang sekitar 9% dari total mikrobiota, dibandingkan dengan mikrobiota pada sistem gastrointestinal yang mencapai 29%(Sirota, Zarek dan Segars, 2014). Mikroba ini hidup dalam hubungan mutualistik dengan vagina inang yang melindunginya dari mikroba yang berpotensi patogen seperti bakteri penyebab vaginosis, infeksi saluran kemih, infeksi candida, dan penyakit menular seksual. Mikrobiota pada vagina adalah suatu lingkungan dinamis yang selalu berubah-ubah, dimana kehamilan, penggunaan kontrasepsi, siklus menstruasi dan aktivitas seksual semuanya dapat mempengaruhi komunitas bakterial pada vagina(Saraf *et al.*, 2021).

Saat ini, telah diketahui bahwa mikrobiota vagina yang normal didominasi oleh spesies *Lactobacilli* (Bertini, 2017). *Lactobacilli* adalah gram positif, ketat atau anaerobic aerotoleran, bakteri berbentuk batang (Hütt *et al.*, 2016). Penelitian dengan menggunakan PCR 16s rRNA telah mendeskripsikan bahwa lingkungan mikrobiom vagina pada umumnya

didominasi oleh satu atau lebih spesies *Laktobacilli*, yang paling sering adalah *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobasillus gasseri* atau *Lactobacilli jensenii* (Ravel *et al.*, 2011). Bakteri tersebut bertanggung jawab menjaga keseimbangan lingkungan vagina yang sehat dan menghambat pertumbuhan bakteri patogen. Penghambatan tersebut melalui beberapa mekanisme antara lain bersaing untuk mengikat reseptor pada sel epitel vagina sehingga menghambat mikroorganisme patologis untuk melekat. *Lactobacilli* juga melakukan penghambatan dengan memproduksi bakteriosin, hidrogen peroksida, dan asam laktat yang berfungsi sebagai antibakteri. Asam laktat menghambat pertumbuhan spesies vaginosis bakteri dan *N. gonore*. Hidrogen peroksida menekan pertumbuhan Gram-negatif dan Gram-positif fakultatif dan anaerob obligat, termasuk organisme seperti *E. coli*, *Gardnerella vaginalis* dan *Mobilincus* spesies dan juga bisa melindungi terhadap infeksi *virus human immunodeficiency* (HIV) (Elmer *et al.*, 2014).

2.3. Tipe Mikrobiota vagina

Mikrobiota vagina saat ini dibagi menjadi 5 kelompok utama, yang disebut dengan *Community-state type* (CST) dan dibagi menjadi 5 kelompok berdasarkan spesies yang mendominasi. CST I yang didominasi oleh *Lactobacillus crispatus*, CST II didominasi oleh *Lactobacillus gasseri*, CST III *Lactobacillus iners* dan CST V yaitu *Lactobacillus jensenii*, yang semuanya ditemukan pada 73% wanita umumnya. Sedangkan sisa 27%

terdiri dari mikrobiota yang lebih heterogenous, disebut dengan CST IV dan terdiri dari bakteri obligat anaerob seperti *Atopobium*, *Gardnerella* maupun *Prevotella spp* (Lewis, Bernstein dan Aral, 2017). CST I yang didominasi oleh *Lactobacillus crispatus*, CST II didominasi oleh *Lactobacillus gasseri*, CST III *Lactobacillus iners* dan CST V yaitu *Lactobacillus jensenii*, yang semuanya ditemukan pada 73% wanita umumnya. Sedangkan sisa 27% terdiri dari mikrobiota yang lebih heterogenous, disebut dengan CST IV dan terdiri dari bakteri obligat anaerob seperti *Atopobium*, *Gardnerella* maupun *Prevotella spp* (Lewis, Bernstein dan Aral, 2017)

2.4. Vagina Mikrobiota pada Pada Usia Reproduksi

Seiring bertambahnya usia pada wanita, kadar hormon seks berubah dan mikrobioma vagina berada dalam fluks konstan. Selama usia reproduksi, tingkat hormon berfluktuasi untuk mengatur siklus menstruasi mempunyai pengaruh penting pada mikrobioma vagina, terutama estradiol (E2) dan progesteron (P). Tingkat hormon seks akan mempengaruhi komponen hambatan pertahanan saluran genital wanita, termasuk viskositas lendir, ketebalan penghalang epitelial, frekuensi sel kekebalan tubuh, dan mikroba vagina. Sebagai bakteri dominan di vagina (Xu *et al.*, 2020). *Lactobacilli* merupakan mikrobiota vagina yang dominan pada wanita usia reproduksi (Alonzo Martínez *et al.*, 2021). *Lactobacillus* dapat mengubah glikogen menjadi asam laktat, menjaga lingkungan asam vagina, menghambat pertumbuhan patogen lain dan memperkuat sistem kekebalan tubuh. Ketika seorang wanita memasuki menopause, tingkat estrogen akan

berkurang secara signifikan, sementara tingkat hormon folikel-stimulating (FSH) meningkat, dan lingkungan pH vagina berubah dari asam menjadi asam lemah, yang mengarah pada kolonisasi sejumlah besar bakteri campuran (Xu *et al.*, 2020).

Kolonisasi bakteri di vagina menjadi penghalang pertumbuhan patogen. Lendir di serviks, mengubah konformasi, yang menyebabkan agregasi tergantung pada variasi pH selama siklus menstruasi. Perubahan tersebut menyebabkan bakteri dapat masuk selama kondisi tertentu sehingga menimbulkan perubahan komposisi mikrobiota. Perubahan dalam mikrobiota vagina berperan dalam kondisi umum seperti vaginosis bakteri, penyakit menular seksual, infeksi saluran kemih dan kelahiran prematur. Sebaliknya, saluran reproduksi bagian atas sebagian besar masih belum diamati adanya bakteri (Chen *et al.*, 2017). Penelitian pada wanita pramenopause ditemukan mikroba vagina yang paling umum adalah tipe I (34,87%), didominasi oleh *Lactobacillus crispatus*. Mikroba vagina tipe II (*Lactobacillus gasseri*) dan V (*Lactobacillus jensenii*) sangat sedikit jumlahnya (Alonzo Martínez *et al.*, 2021). *Lactobacillus spp.* ditemukan lebih rendah terutama pada *L. crispatus* pada wanita pasca menopause dibandingkan dengan wanita usia reproduksi (Wijgert *et al.*, 2014).

2.5. Faktor yang Mempengaruhi Komposisi Mikrobiota Vagina

Terdapat beberapa keadaan yang mempengaruhi VM pada Wanita. Komposisi mikrobiota vagina sangat dinamis dan dinyatakan dipengaruhi

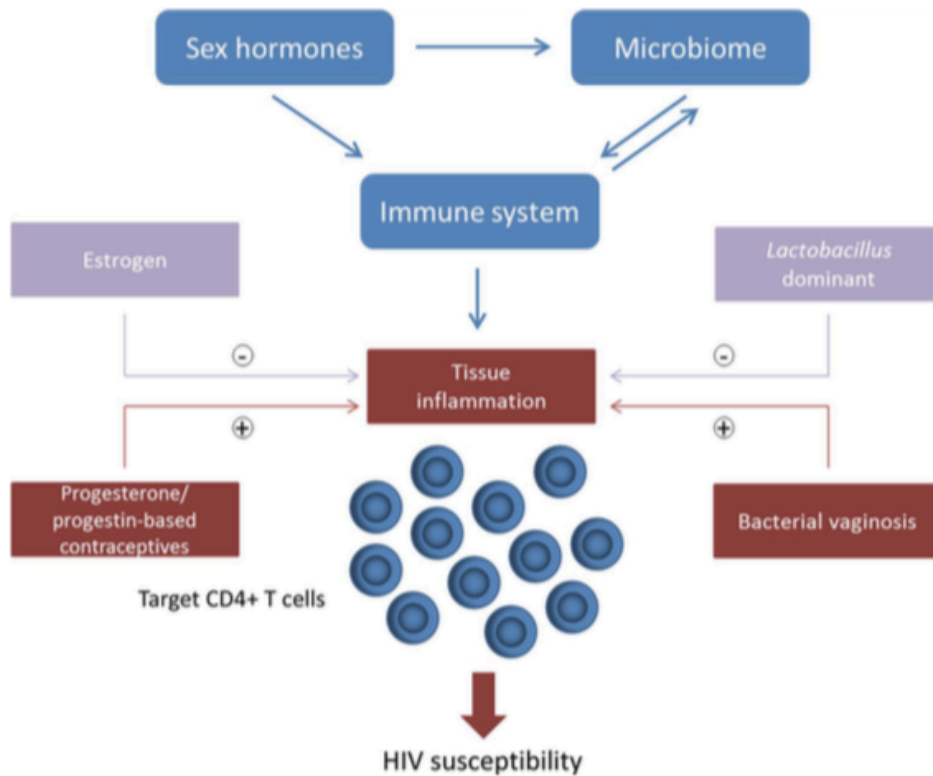
oleh usia; etnis; fluktuasi hormon seperti menstruasi, postpartum, menopause; sistem kekebalan tubuh; infeksi vagina; probiotik; gaya hidup seperti merokok, douching vagina, kebiasaan kebersihan lainnya, hubungan seksual baru, jumlah pasangan dan praktik seksual, penggunaan spermisida, dan penggunaan obat-obatan seperti kontrasepsi oral, antibiotik, dan immunosupresan; diet; diabetes; polimorfisme dan genetik (Alonzo Martínez *et al.*, 2021; Lehtoranta *et al.*, 2022). Berikut dijelaskan beberapa faktor yang mempengaruhi komposisi mikrobiota vagina.

a. Perubahan hormonal

Komposisi mikrobiota vagina sangat dipengaruhi oleh perubahan hormonal terutama estrogen. Peningkatan kadar estrogen memungkinkan perlekatan laktobasilus yang lebih besar ke epitel saluran genital wanita dan selanjutnya meningkatkan stabilitas komposisi mikrobiom. Sedangkan pada kehamilan dikaitkan dengan VM yang lebih stabil dan dominasi *Lactobacillus*, tetapi bergeser ke BV selama periode postpartum setelah penurunan estrogen. Stabilitas mikrobiota vagina selama kehamilan tampaknya meningkat akibat sekresi tinggi kadar estrogen yang bersirkulasi yang mendorong deposisi glikogen dalam sel epitel vagina untuk mendukung kolonisasi oleh laktobasilus (MacIntyre *et al.*, 2015).

Meskipun mekanisme biologisnya masih belum jelas, wanita yang menggunakan kontrasepsi suntik seperti progestin, memiliki frekuensi 3,92 kali lebih banyak sel T CCR5+ CD4+ serviks dibandingkan dengan wanita yang tidak menggunakan kontrasepsi jangka panjang dan sedang berada

dalam fase luteal yang tinggi progesteron pada siklus menstruasi (Vitali, Wessels dan Kaushic, 2017).



Gambar 1. Hubungan antara Microbiome dan hormon sexual pada organ kewanitaan (Vitali, Wessels dan Kaushic, 2017)

b. Kebiasaan seksual.

Studi epidemiologis secara konsisten menghubungkan BV dengan faktor risiko yang terkait dengan IMS. Hubungan seksual lebih sering dikaitkan dengan peningkatan risiko BV. Selain itu, wanita yang berhubungan seks dengan wanita tampaknya memiliki risiko yang lebih tinggi mengalami BV jika dibandingkan dengan wanita yang berhubungan seks dengan pria saja (Lewis, Bernstein dan Aral, 2017; Plummer *et al.*, 2019).

Wanita yang mempunyai pasangan seksual lebih dari 1 dan mulai berhubungan seksual pada usia yang lebih muda dikatakan lebih gampang terkena BV dan perubahan komposisi pada VM. Selain itu, penggunaan lubrikan dan hubungan seksual tanpa menggunakan kondom juga dihubungkan dengan perubahan pada VM dan meningkatkan insidensi BV (Bayigga *et al.*, 2019).

c. Suku dan ras

Studi terbaru pada VM di Amerika Serikat mengemukakan bahwa, wanita berkulit putih dan berkulit hitam mempunyai perbedaan besar pada VM, dimana wanita berkulit hitam mempunyai VM yang lebih beragam dan kolonisasi laktobasili yang lebih rendah dibandingkan wanita berkulit putih (Lewis, Bernstein dan Aral, 2017). Pada penelitian yang dilakukan di Afrika Selatan dan Sub-saharan juga dikatakan kolonisasi VM oleh *L crispatus* lebih rendah dibandingkan pada wanita asia maupun kaukasia. Lebih tepatnya, kolonisasi VM pada wanita afrika didominasi oleh *L iners* (Bayigga *et al.*, 2019)

Profil VM pada wanita berbeda-beda, bergantung pada suku dan benua tempat tinggal. Pada penelitian yang dilakukan oleh Deborah *et al.*, dikatakan bahwa *L crispatus*, *L iners* dan *L jensenii* adalah spesies yang banyak ditemukan pada wanita sehat di Kanada. Sebaliknya, *L gasseri*, *L iners* dan *L crispatus* mendominasi di Cina, begitu juga di India. Sedangkan pada wanita di Eropa, VM terdiri dari *L crispatus*, *L iners*, *L gasseri* dan *L jensenii*. Studi di Afrika mengatakan, VM yang mendominasi adalah *L iners*,

L. gasseri, *L. plantarum*, *L. crispatus* dan *L. rhamnosi* (Saraf *et al.*, 2021) (Anukam *et al.*, 2006). Penelitian di India, Lactobacilli ditemukan dari 98.2% wanita dengan mikroflora normal yang didominasi oleh *L. iners* (64.7%), diikuti dengan *L. crispatus* (26.7%), *L. reuteri* (21.9%), *L. jensenii* (16.2%) dan *L. gasseri* (15.2%) (Pramanick *et al.*, 2018). Penelitian di Cina, pada wanita usia subur didominasi oleh *L. iners* (82,61 %) diikuti *L. crispatus* (70,65 %), *L. gasseri* (67,39 %) dan *L. jensenii* (40,22 %) (Zhang *et al.*, 2012).

Secara umum, *Lactobacilli* mendominasi VM di antara wanita Asia dan Kulit Putih, sedangkan wanita kulit hitam atau Afrika-Amerika dan Hispanik lebih mungkin didominasi dengan VM yang beragam, mengandung beberapa spesies terkait bakteri vaginosis, seperti *Gardnerella vaginalis*, BVAB1, BVAB2, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp.*, *Sneathia spp.*, dan *Prevotella spp* (Lehtoranta *et al.*, 2022).

Perbedaan VM pada berbagai etnis berkaitan dengan faktor genetik (Ravel *et al.*, 2011; Lehtoranta *et al.*, 2022). Hal ini termasuk perbedaan dalam sistem kekebalan tubuh innate dan adaptif, komposisi dan jumlah sekresi vagina, dan ligan pada permukaan sel epitel. Selain itu, kebiasaan dan praktik manusia, termasuk kebersihan pribadi, metode kontrasepsi, dan perilaku seksual, juga berpengaruh yang kuat pada perbedaan komposisi VM pada berbagai etnis (Ravel *et al.*, 2011).

d. Prosedur intravaginal

Douching vagina telah lama dikaitkan dengan insidensi bakterial vaginosis dan data longitudinal menunjukkan bahwa mereka yang melakukan *Vaginal douching* mempunyai risiko insiden bakterial vaginosis yang lebih tinggi. Efek dari praktik intravaginal lainnya tidak dipelajari dengan baik, meskipun beberapa telah terbukti membunuh vagina. bakteri dan mungkin lebih terkait dengan vaginosis bakteri daripada yang lain. Karena penggunaan produk dan praktik intravaginal tersebar luas di banyak budaya, penyelidikan lebih lanjut dibutuhkan (Lewis, Bernstein dan Aral, 2017).

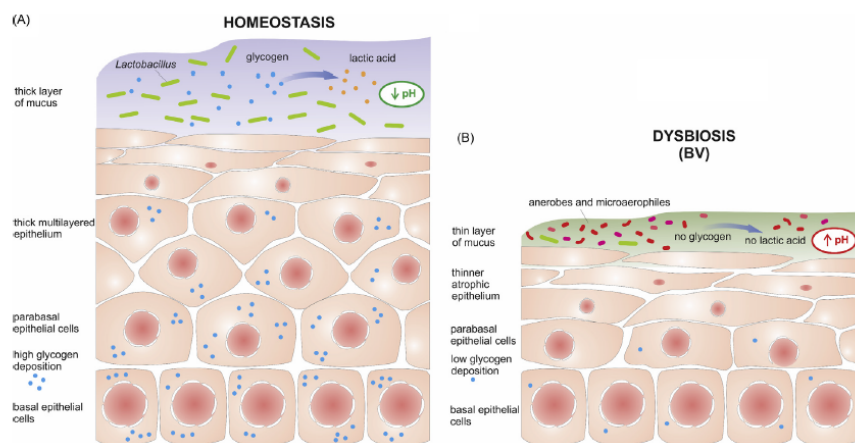
e. Diet

Diet sehat yang kaya nutrisi dan dengan indeks glikemik rendah dan asupan lemak yang lebih rendah dapat mengurangi risiko vaginosis bakterial (BV). Selain itu, asupan mikronutrien, terutama peningkatan folat, vitamin A, dan kalsium dapat menurunkan risiko vaginosis bakterial. Selain itu, diet kaya betaine berhubungan dengan tingginya kelimpahan *lactobacillus spp* vagina (Lehtoranta *et al.*, 2022).

2.6. Hubungan Mikrobiota Vagina dengan Hasil Klinis

Kolonisasi vagina dengan *Candida spp.* lebih sering terjadi pada wanita dengan VM yang didominasi *lactobacilli* daripada pada wanita dengan BV. Sementara itu, BV berhubungan dengan penurunan secara signifikan *lactobacilli* di vagina. HPV berkaitan dengan menurunnya

Lactobacilli dan peningkatan keragaman VM (Wijert *et al.*, 2014). Dalam sebuah penelitian, *Sneathia spp.* sangat berhubungan dengan keberadaan HPV berisiko tinggi (Lee *et al.*, 2013). Dengan demikian, spesies laktobasili yang mendominasi lingkungan vagina dapat berimplikasi pada kesehatan ginekologi, yang berarti bahwa spesies yang berbeda dapat menghasilkan predisposisi disbiosis yang berbeda (Lewis, Bernstein dan Aral, 2017). Mikrobioma vagina yang dominan *Lactobacillus* mendorong homeostasis, sedangkan mikrobioma vagina yang tidak dominan *Lactobacillus* menyebabkan dysbiosis (Łaniewski dan Herbst-Kralovetz, 2018).



Gambar 2. Mikrobioma vagina pada (A) homeostasis dan (B) dysbiosis (Łaniewski dan Herbst-Kralovetz, 2018)

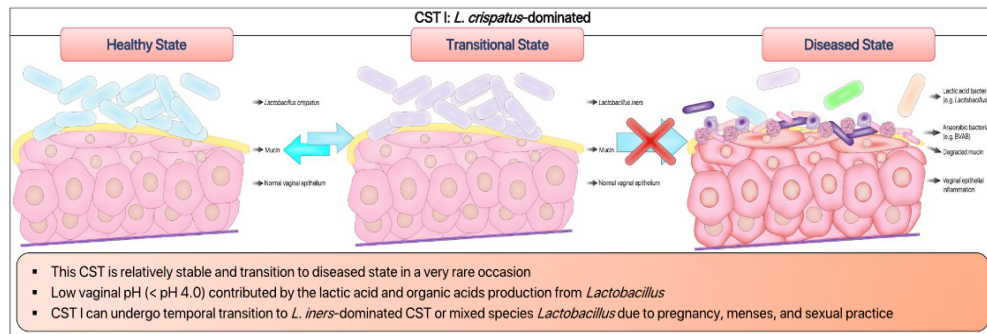
Pada Gambar 2. (A) tingkat glikogen yang tinggi, yang diproduksi dan disekresikan oleh epitel skuamosa vagina berlapis-lapis yang tebal, mendorong pertumbuhan laktobasilus. *Lactobacilli* menghasilkan asam laktat, yang mengasamkan lingkungan mikro vagina, melindungi terhadap infeksi, dan mempertahankan homeostasis. (B) Rendahnya tingkat glikogen yang tersedia dapat menyebabkan penipisan laktobasilus dan pertumbuhan

berlebih selanjutnya dari bakteri anaerobik dan mikroaerofilik yang mengakibatkan vaginosis bakteri (BV). Epitel menjadi lebih tipis dan atrofi. Kekurangan asam laktat menyebabkan peningkatan pH vagina, dan kerentanan yang lebih tinggi terhadap infeksi (Łaniewski dan Herbst-Kralovetz, 2018).

Berikut dijelaskan berbagai tipe mikrobiota vagina dengan hasil klinisnya:

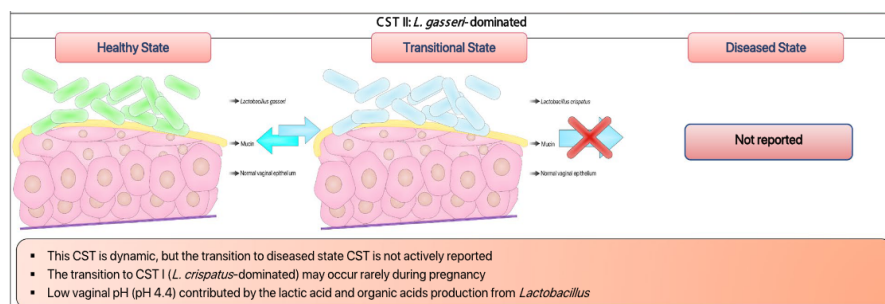
- a. CST I yang didominasi oleh *Lactobacillus crispatus*. Adanya *L. crispatus* dianggap sebagai penentu utama stabilitas mikrobiota vagina normal pada wanita usia reproduksi. *L. crispatus* menunjukkan secara signifikan lebih tinggi aktivitas anti *E. coli* dibandingkan dengan *L. jensenii* (Hütt *et al.*, 2016). Ravel *et al.* (2011) mengamati bahwa *L. crispatus* didominasi memiliki pH vagina yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang didominasi oleh spesies lain, menunjukkan bahwa *L. crispatus* adalah salah satu produsen asam laktat tertinggi, yang merupakan produk antimikroba utama lactobacilli. *L. crispatus* juga dapat memiliki efek menguntungkan melalui imunomodulasi. Tingginya prevalensi *L. crispatus* di VM merupakan indikator ekosistem mikroba vagina yang sehat (Petrova *et al.*, 2015). Mikrobiom vagina yang didominasi *L. crispatus* lebih stabil dan lebih kecil kemungkinannya untuk bertransisi ke bakterial vaginosis (BV) daripada lingkungan *L. iners* atau campuran (Bertini, 2017). *Lactobacillus crispatus* dikaitkan dengan lebih sedikit ditemukannya

peradangan pada mukosa vagina dan perlindungan berlebih, sedangkan *Lactobacillus iners* jauh lebih mudah diganti oleh patogen invasif sehingga sering hidup bersamaan dengan bakteri anaerob dan patogen terkait dysbiosis (van de Wijgert dan Jaspers, 2017).



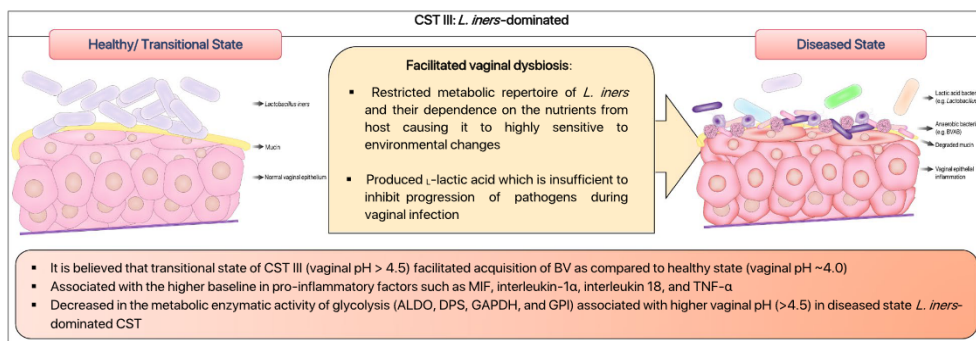
Gambar 3. Transisi perubahan komposisi CST I (Chee, Chew dan Than, 2020)

b. CST II didominasi oleh *Lactobacillus gasseri*. *L. gasseri* menunjukkan penghambatan terkuat dari adhesi *C. albicans* dan *S. agalactiae* (He *et al.*, 2020). *Lactobacillus crispatus* dan *Lactobacillus gasseri* adalah dua spesies *Lactobacillus* utama yang ditemukan dalam mikrobioma vagina yang sehat (Pan *et al.*, 2020). *L. gasseri* mempunyai aktivitas antikandida secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan *L. crispatus* dan *L. jensenii* (Hütt *et al.*, 2016).



Gambar 4. Transisi perubahan komposisi CST II (Chee, Chew dan Than, 2020)

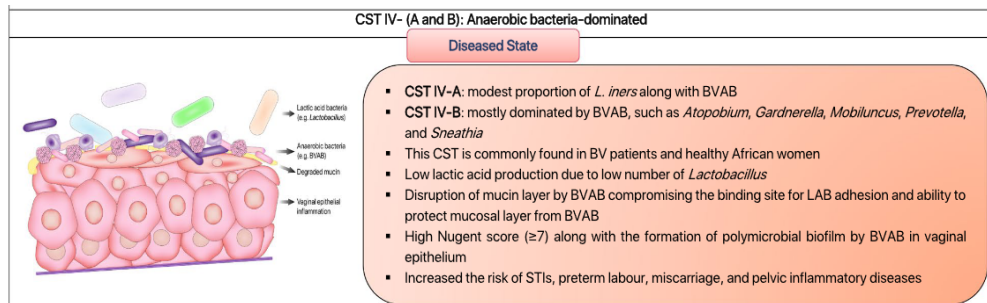
- c. CST III didominasi oleh *Lactobacillus iners*. *L. iners* juga dapat menjadi faktor risiko infeksi menular seksual dan hasil kehamilan yang merugikan (Zheng *et al.*, 2021). Ravel *et al.* (2011) menyatakan bahwa komunitas mikroba yang termasuk dalam kelompok III (34,1%) wanita kulit putih Amerika dan Asia yang sehat didominasi oleh *L. iners*. Namun, wanita dengan tingkat *L. iners* dapat berupa BV positif atau negatif, menunjukkan bahwa kehadiran *L. iners* sebagai dominan spesies *Lactobacillus* yang tidak cukup untuk melindungi terhadap BV, berbeda dengan kondisi di mana spesies *Lactobacillus* mendominasi (Petrova *et al.*, 2015).



Gambar 5. Transisi perubahan komposisi CST III (Chee, Chew dan Than, 2020)

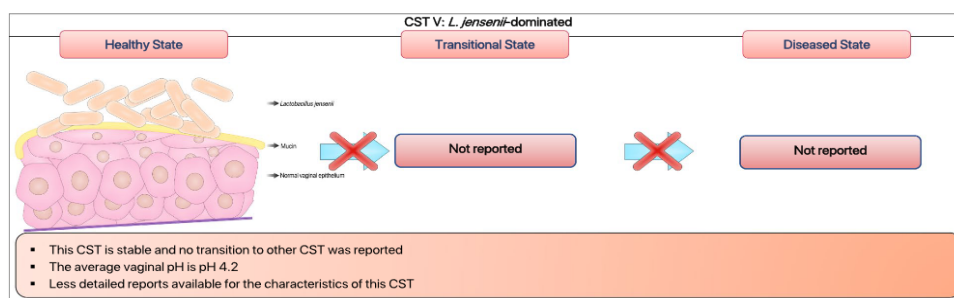
- d. CST IV dan terdiri dari bakteri obligat anaerob seperti *Atopobium*, *Gardnerella* maupun *Prevotella spp.* VM tersebut khas untuk wanita kulit hitam dan Hispanik (Ravel *et al.*, 2011). Masih diperdebatkan apakah jenis mikrobiota ini benar-benar mencerminkan keadaan sehat atau lebih tepatnya keadaan BV tanpa gejala. Studi sebelumnya

menunjukkan bahwa meskipun jenis mikrobiota ini didominasi non-laktobasilus, spesies yang melimpah mampu mempertahankan fungsi perlindungan penting dari vagina, yaitu pH vagina yang rendah dengan produksi asam laktat (Petrova *et al.*, 2015).

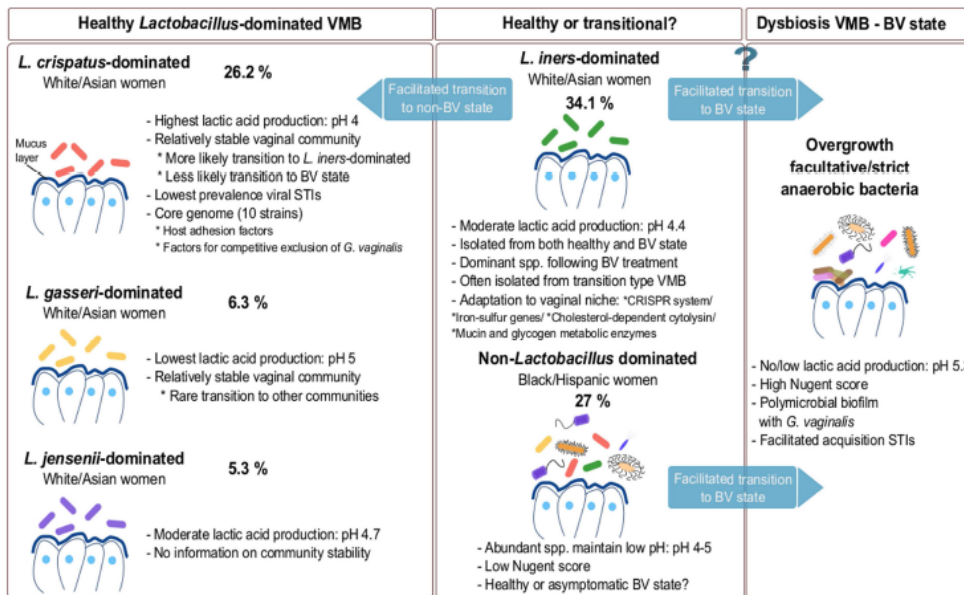


Gambar 6. Transisi perubahan komposisi CST IV (Chee, Chew dan Than, 2020)

e. CST V didominasi oleh *Lactobacillus jensenii*. Turunan *L. jensenii* yang direkayasa secara biologis mampu memberikan peptida anti-HIV bioaktif tanpa menginduksi toksisitas seluler atau perubahan tingkat sitokin pro-inflamasi dan mediator imun mukosa pelindung. *L. jensenii* secara konsisten mengkolonisasi sel serviks dan vagina tanpa adanya kerusakan epitel dan apoptosis (Yamamoto, Xu dan Fichorova, 2013).



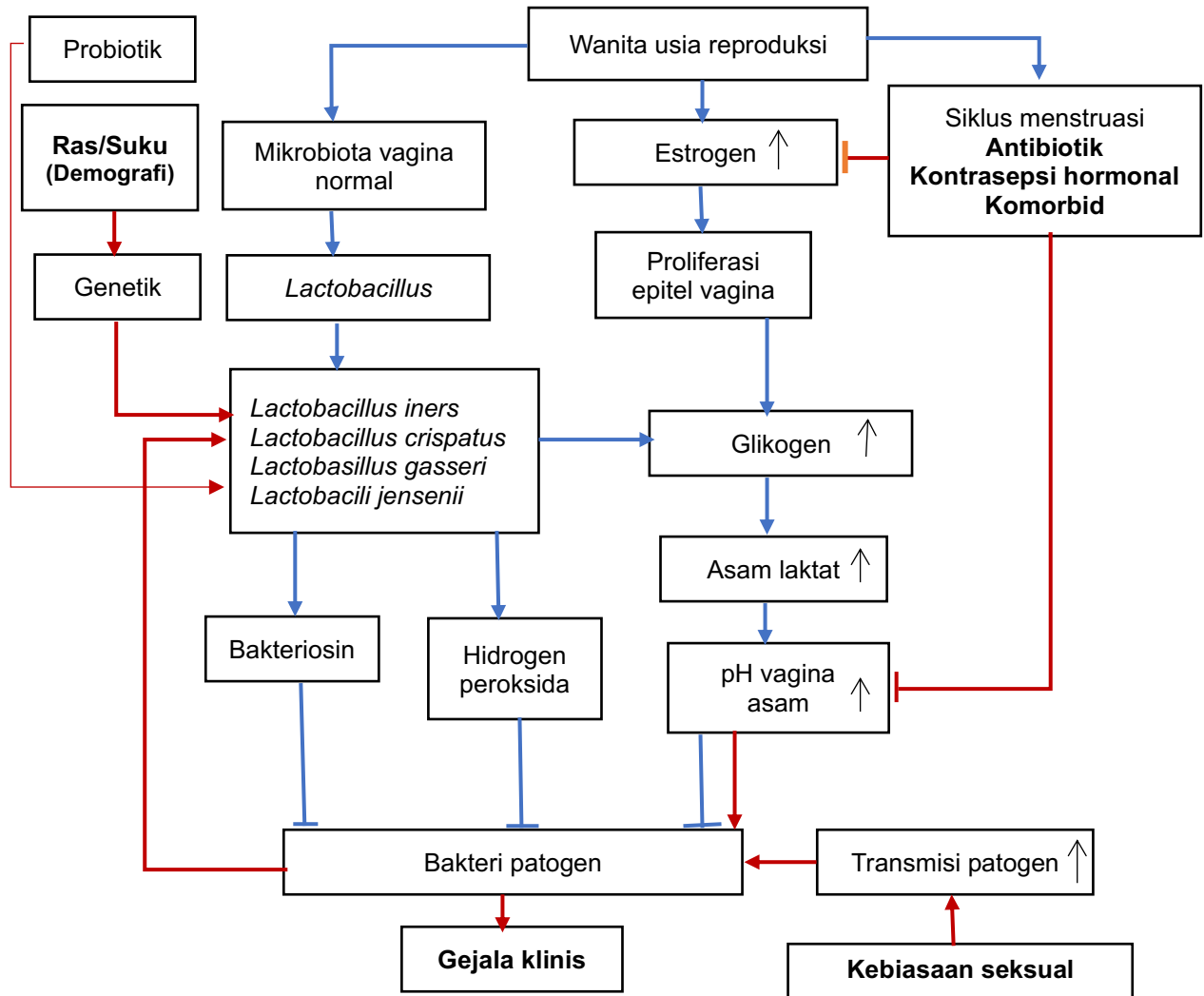
Gambar 7. Transisi perubahan komposisi CST V (Chee, Chew dan Than, 2020)



Gambar 8. Komposisi VM selama keadaan sehat dan disbiotik (Petrova et al., 2015)

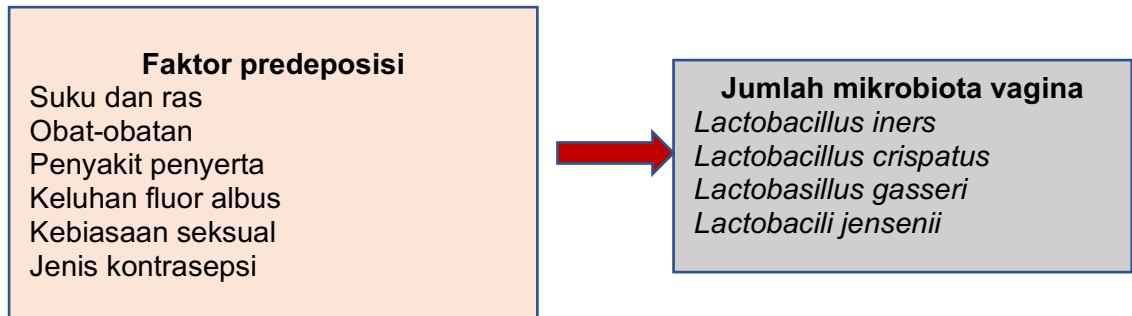
Perbedaan kehadiran mikrobiota vagina manusia membentuk keadaan ekosistem vagina yang sehat dan sakit. Sejumlah penelitian melaporkan bahwa CCT vagina yang sehat biasanya didominasi oleh *Lactobacillus*, keragaman bakteri anaerob yang rendah, dan sistem kekebalan tubuh vagina yang seimbang (misalnya sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi). Predisposisi inang dan faktor genetik telah terbukti mengubah komposisi mikroba vagina. Dengan demikian, ekosistem vagina yang terganggu sering mengakibatkan keadaan CST yang sakit dan vaginitis simptomatik. Sementara itu, *Lactobacillus* telah terbukti memiliki manfaat kesehatan potensial dalam imunomodulasi dan pemulihan mikroflora sehat di usus dan vagina (Chee, Chew dan Than, 2020).

2.7. Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka teori

2.8. Kerangka Konsep



 = Variabel independen

 = Variabel dependen

Gambar 10. Kerangka konsep