

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Vagina merupakan saluran elastis yang tersusun dari otot yang memiliki 3 fungsi utama, yaitu jalan keluar untuk cairan menstruasi, saluran perantara untuk sperma menuju uterus, jalan lahir fetus saat partus. Vagina memiliki populasi bakteri non patogen yang berperan sebagai mikrobiota flora normal yang didukung oleh mukus serviks. Aktivitas metabolik dari mikrobiota flora normal ini menghasilkan suasana asam pada vagina yang menghambat pertumbuhan berbagai patogen (Frederic et al., 2021)

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 heterogen, disebut dengan CST IV dan terdiri dari bakteri obligat anaerob seperti *Atopobium*, *Gardnerella* maupun *Prevotella spp* (Lewis, 2017).

Mikrobiota vagina yang didominasi *Lactobacilli* membantu mencegah infeksi pada vagina dengan memproduksi asam laktat, H_2O_2 , bakteriosin atau melalui kompetisi eksklusif dengan bakteri lainnya. Penelitian dengan menggunakan PCR 16s rRNA telah mendeskripsikan bahwa lingkungan mikrobiom vagina pada umumnya didominasi oleh satu atau lebih spesies *Lactobacilli*, yang paling sering adalah, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii* atau *Lactobacillus iners* (Lewis, 2017).

Di Indonesia saat ini masih sangat terbatas penelitian yang menganalisis jumlah dan proporsi *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, dan *L. iners* sebagai mikrobiota vagina. Penelitian terdahulu mendapatkan dominasi *L. iners* sebagai mikrobiota vagina pada wanita normal usia reproduktif di Makassar (Kianindra, 2023). Pada studi disebutkan spesies *Lactobacilli* yang mendominasi lingkungan vagina dapat berimplikasi pada kesehatan ginekologi, yang berarti bahwa spesies yang berbeda dapat menghasilkan predisposisi disbiosis yang berbeda. Misalnya, telah diduga bahwa 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 disbiosis (van de Wijgert, 2017).

Mikrobiota vagina yang beragam dan berbeda meningkatkan risiko terinfeksi HIV melalui aktivasi dan pemanggilan sel target HIV. BV yang berulang menyebabkan peradangan kronis, yang meningkatkan risiko HIV. Dilaporkan bahwa ketidakseimbangan mikrobiota vagina memediasi peningkatan risiko penularan HIV

melalui degradasi sawar epitel, aktivasi respon inflamasi, penurunan faktor antimikroba, dan peningkatan aktivasi sel target HIV (Bayyiga, 2019)

Perubahan dominasi mikrobiota vagina dari *Lactobacillus* ke dominasi bakteri anaerob menyebabkan vaginitis nonspesifik yang ditandai dengan produksi sekret vagina yang berbau tidak sedap atau disebut fluor albus dan dahulu didefinisikan sebagai predominasi neutrofil pada cairan vagina. Istilah vaginitis nonspesifik saat ini tidak lagi digunakan karena proses inflamasi pada vagina tidak selalu ditemukan neutrofil pada cairan vagina pada pasien dengan sekret vagina abnormal, sehingga saat ini istilah yang sering digunakan yaitu vaginosis. Dahulu bakterial vaginosis ditegakkan setelah menyingkirkan penyebab fluor albus lainnya, seperti trikomoniasis, kandidiasis vulvovaginal, dan servisititis. Saat ini diketahui bahwa dapat terjadi koinfeksi antara bakteri penyebab bakterial vaginosis dengan organisme patogen lainnya. (Holmes et al., 2007)

Fluor albus atau leukorea adalah keluhan yang sering dijumpai pada wanita yang mengunjungi fasilitas kesehatan primer atau klinik ginekologi. Sekret vagina normalnya berwarna putih atau bening yang bervariasi seiring waktu. Sekret vagina umumnya kental dan lengket hampir sepanjang siklus menstruasi dan dapat menjadi lebih encer dan elastis pada periode singkat masa ovulasi. Pada saat menopause, produksi sekret vagina mengalami penurunan volume karena penurunan level estrogen. Fluor albus ditandai oleh perubahan warna, konsistensi, volume, dan/atau bau yang dikaitkan dengan gejala seperti gatal, nyeri, disuria, nyeri panggul, atau *postcoital bleeding* (Rao, 2019).

Sebagian fluor albus dikarakteristikan dengan ketidakseimbangan mikrobiota endogen vagina. Ketidakseimbangan mikrobiota vagina sering diikuti dengan pertumbuhan berlebih dari bakteri dan/atau ragi patogen. (Sonthalia, 2020). Ketidakseimbangan mikrobiota vagina dapat berupa keadaan fisiologis atau patologis bergantung pada keterlibatan faktor metabolik dan mikrobiom. Mikrobiota vagina bervariasi komposisinya bergantung usia. Bakteri anaerob mendominasi flora normal pada usia prepubertas dan dominan *Lactobacilli* pada usia reproduktif. Mikrobiota dominan *Lactobacilli* ini melindungi vagina dari bakteri potensial patogen, seperti yang menyebabkan bakterial vaginosis, infeksi saluran kemih, infeksi *candida*, dan penyakit menular seksual (Saraf, 2021).

Prevalensi fluor albus di Nigeria sebesar 55,6%. Mayoritas wanita memiliki sekret dengan warna keputihan (76,3%) dan sebanyak 49,6% mengalami bau busuk dan amis (Uwakwe, 2018). Sebanyak 40% wanita dengan fluor albus juga mengalami vaginitis sebagai akibat dari distorsi keseimbangan mikroorganisme yang disusun terutama oleh *Lactobacilli*. Ketidakseimbangan mikrobiom ini dihasilkan dari kolonisasi dominan oleh organisme yang ditularkan secara seksual maupun non seksual (Uwakwe, 2018). Sekitar 90% wanita usia reproduktif di Indonesia berpotensi mengalami keputihan karena Indonesia adalah daerah yang beriklim tropis, sehingga jamur, virus dan bakteri mudah tumbuh dan berkembang yang mengakibatkan banyaknya kasus keputihan pada wanita Indonesia. Ini menunjukkan wanita mempunyai risiko lebih tinggi terhadap infeksi atau keputihan patologis (Kusmiran dan Eny, 2013).

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa insidensi HIV 44% lebih tinggi pada wanita di bandingkan pria dengan kelompok usia yang sama di Afrika. pada wanita Afrika Sub Sahara, terdapat prevalensi yang tinggi untuk bakterial vaginosis (BV) yang terjadi akibat perubahan komposisi mikrobiota vagina dari dominasi *Lactobacilli* menjadi dominasi spesies bakteri anaerob. BV dikaitkan dengan kenaikan infeksi dan penularan HIV, serta kenaikan risiko penularan infeksi menular seksual lainnya (Bayyiga, 2019). berdasarkan studi terdahulu, diketahui bahwa terdapat kerentanan genetik terhadap infeksi HIV. Studi oleh Ravel et.al di Amerika Utara mendapatkan hasil pemeriksaan PCR mikrobiota vagina berupa 40% wanita keturunan Afrika cenderung mengalami BV dibandingkan wanita kulit putih yang hanya 10%. Adanya kerentanan genetik terhadap komposisi mikrobiota vagina membuat peneliti ingin mengetahui komposisi mikrobiota vagina *Lactobacilli* pada wanita fluor albus di Makassar untuk melanjutkan penelitian selanjutnya oleh Kianindra yang meneliti mikrobiota vagina *Lactobacilli* pada wanita normal usia reproduktif di Makassar (Kianindra, 2023)

Saat ini pengelolaan BV terhambat oleh kurangnya efisiensi alat skrining untuk BV dan terbatasnya pilihan terapi. terapi standar dari BV adalah metronidazol oral yang diberikan 5 hingga 7 hari. namun, tingkat keberhasilan terapi tersebut berada di bawah 80% dan tingkat rekurensi sekitar 40% dalam 3 bulan masa terapi. kekurangan dari terapi standar menyebabkan banyak pasien menggunakan terapi alternatif seperti penggunaan probiotik vagina, agen topikal seperti asam laktat, asam borat, hidrogen peroksida, dan asam asetat. Mengingat BV didefinisikan berdasarkan perubahan komposisi mikrobiota vagina, penggunaan probiotik pada vagina diduga dapat memberikan manfaat. Upaya awal untuk menggunakan probiotik berupa *Lactobacillus* terbukti tidak memberikan hasil memuaskan, karena *Lactobacillus* yang digunakan bukan merupakan spesies alami flora normal vagina manusia (Armstrong et al., 2021). Saat ini berkembang penelitian probiotik yang menggunakan *Lactobacillus* flora normal vagina yang paling relevan, uji coba kasus kontrol oleh Cohen et al. pada BV menggunakan topikal *Lactobacillus crispatus* (LAKTIN-V®) terbukti mengurangi kekambuhan BV pada 12 bulan sebesar 15% (Cohen et al, 2020).

Dari latar belakang tersebut ingin diketahui variasi jumlah dan proporsi *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, dan *L. iners* pada wanita fluor albus dengan HIV dan Non HIV karena belum ada penelitian serupa di Indonesia, khususnya di Makassar. Hasil dari penelitian ini dapat menjadi acuan data jenis *Lactobacillus* yang mendominasi pada wanita dengan fluor albus di Kota Makassar dan dapat menjadi acuan untuk penelitian lanjutan dalam pengembangan probiotik sebagai terapi tambahan pada wanita dengan fluor albus karena berdasarkan hasil penelitian terdahulu menunjukkan prospek baik dalam penggunaan probiotik berbahan *Lactobacillus crispatus* untuk mengurangi resistensi terhadap antibiotik.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Bagaimanakah variasi jumlah dan proporsi jumlah *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L.*

jensenii, *L. iners* pada wanita fluor albus dengan HIV dan Non HIV

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui variasi jumlah dan proporsi *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners* pada wanita fluor albus dengan HIV dan non HIV

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

- a. Menganalisis jumlah dan proporsi *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners* pada wanita dengan fluor albus dengan HIV
- b. Menganalisis jumlah dan *proporsi* *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners* pada wanita dengan fluor albus dengan non HIV
- c. Membandingkan jumlah dan *proporsi* *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners* antara wanita dengan fluor albus dengan non HIV dengan HIV

1.4. Manfaat Penelitian

1. Untuk Pendidikan
Data *jumlah L.crispatus, L.gasseri, L.jensenii, L.iners* pada penderita fluor albus dengan HIV dan non HIV
2. Untuk Pelayanan
Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk pertimbangan pemberian terapi probiotik pada pasien dengan fluor albus
3. Untuk Penelitian Lanjutan
Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.5. Hipotesis Penelitian

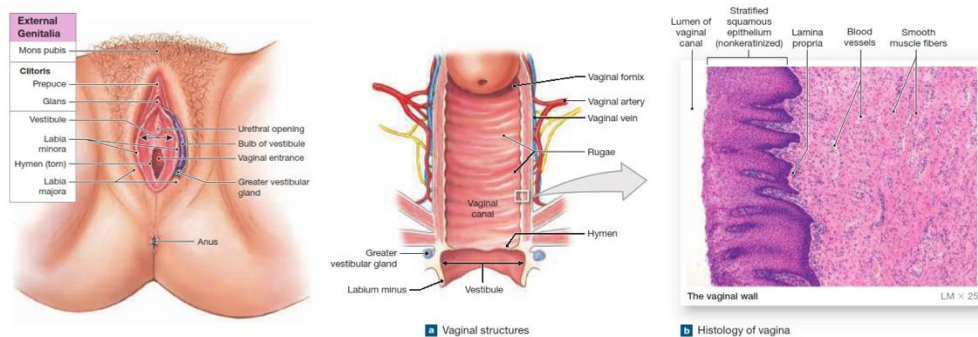
Adapun Hipotesis pada penelitian ini adalah :

1. Terdapat perbedaan proporsi *L.crispatus, L.gasseri, L.jensenii, L.iners* pada wanita fluor albus dengan HIV dan non HIV
2. Proporsi *L.crispatus* lebih rendah pada wanita fluor albus dengan HIV
3. Proporsi *L.iners* lebih tinggi pada wanita fluor albus dengan HIV

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Struktur dan Fisiologi Vagina

Vagina terletak di antara serviks dan genital eksterna. Jalan masuk ke vagina melalui struktur vestibulum pada genitalia eksterna. Vestibulum dikelilingi oleh lipatan yang disebut labia minor. Lumen vagina dilapisi oleh sel epitel skuamosa berlapis tidak berkeratin. Dinding vagina tersusun atas otot polos dan pembuluh darah. Lapisan lumen dilapisi oleh sekresi dari kelenjar-kelenjar serviks (Frederic et al., 2021)



Gambar 2. 1. Anatomi dan Histologi Vagina (Frederic et al., 2021).

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).

Perempuan usia reproduksi menghasilkan sekitar 1 hingga 4 mL sekret vagina dalam periode 24 jam (Obiero, 2014; Powell dan Nyirjesy, 2015). Sekret vagina dipengaruhi oleh estrogen dan stimulasi seksual. Unsur organik utama sekret vagina adalah protein, karbohidrat dan asam lemak. Produksi asam organik terbesar berasal dari metabolisme 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).

2.2. Mikrobiota Vagina pada Wanita Sehat

Mikrobiota vagina adalah lingkungan mikro dinamis yang dipengaruhi oleh status kehamilan, penggunaan kontrasepsi, siklus menstruasi, dan aktivitas seksual. Dahulu, flora normal vagina disebutkan didominasi oleh *Lactobacilli*. Penelitian dengan menggunakan PCR 16s rRNA telah mendeskripsikan bahwa lingkungan mikrobiom vagina pada umumnya didominasi oleh satu atau lebih spesies *Lactobacilli*, yang paling sering adalah *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus 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, H_2O_2 , 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).

Pada umumnya, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, dan *Lactobacillus iners* disebutkan pada berbagai studi terdahulu mendominasi mikrobiota vagina pada wanita usia reproduktif. Akan tetapi penelitian terkini menunjukkan variasi dan diversitas komposisi mikrobiota vagina pada wanita sehat. Hal yang tidak diduga sebelumnya, beberapa bakteri anaerob dominan pada flora vagina. Hal ini mengindikasikan bahwa dominasi *Lactobacilli* bukan karakteristik mutlak bagi flora normal pada wanita sehat (Saraf, 2021).

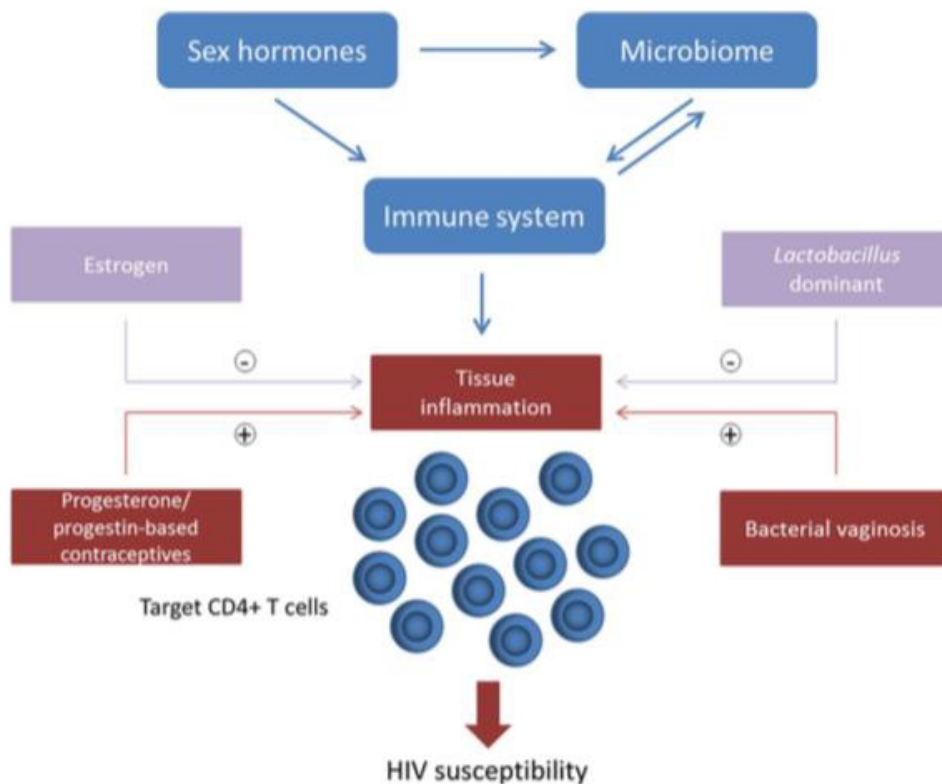
Dikatakan, spesies laktobasili yang mendominasi lingkungan vagina dapat berimplikasi pada kesehatan ginekologi, yang berarti bahwa spesies yang berbeda dapat menghasilkan predisposisi disbiosis yang berbeda. Misalnya, telah diduga bahwa mikrobiom vagina yang didominasi *L. crispatus* lebih stabil dan 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, 2017). Terdapat beberapa keadaan yang mempengaruhi VM pada wanita, antara lain:

2.2.1. 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, 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, 2017).



Gambar 2. 2. Hubungan antara Microbiome dan hormon sexual pada organ (Vitali, 2017).

2.2.2. Perilaku 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, 2017)(Plummer, 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 (Bayyiga, 2019).

2.2.3. 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 putih⁹. 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* (Bayyiga, 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, 2021).

2.2.4. 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, 2017).

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 heterogen, 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 heterogen, disebut dengan CST IV dan terdiri dari bakteri obligat anaerob seperti *Atopobium*, *Gardnerella* maupun *Prevotella spp* (Lewis et al., 2017).

2.4. Kondisi Disbiosis Vagina

Seperti diketahui bahwa komposisi dari mikrobiota vagina sebagian besar wanita didominasi kelompok *Lactobacilli* dan disbiosis vagina didefinisikan sebagai kondisi flora vagina yang tidak didominasi *Lactobacilli* dan pada beberapa kasus menimbulkan gejala klinis. Disbiosis dalam mikrobiota vagina dapat terjadi secara fisiologis maupun patologis, tergantung pada faktor metabolik dan mikrobial yang saling mempengaruhi. Perubahan fisiologis (kehamilan dan menstruasi) dan patologis (bakterial vaginosis), infeksi saluran kencing, dan penyakit menular seksual) berhubungan erat dengan perubahan komposisi dari mikrobiota vagina (Saraf, 2021).

Terdapat banyak faktor yang dapat mempengaruhi komposisi dari mikrobiota vagina, antara lain, nutrisi, aktivitas seksual, personal hygiene, etnis, dan

ketidakseimbangan hormon ketika menstruasi atau kehamilan (Schlabritz-Loutsevitch, 2016). Adanya abnormalitas dari komposisi microbiota vagina dapat menyebabkan berbagai keadaan patologis seperti bacterial vaginosis, nyeri pada vulva, infertilitas dan gangguan kehamilan, serta kerentanan terhadap penyakit menular seksual dan non-seksual (Bayyiga, 2019).

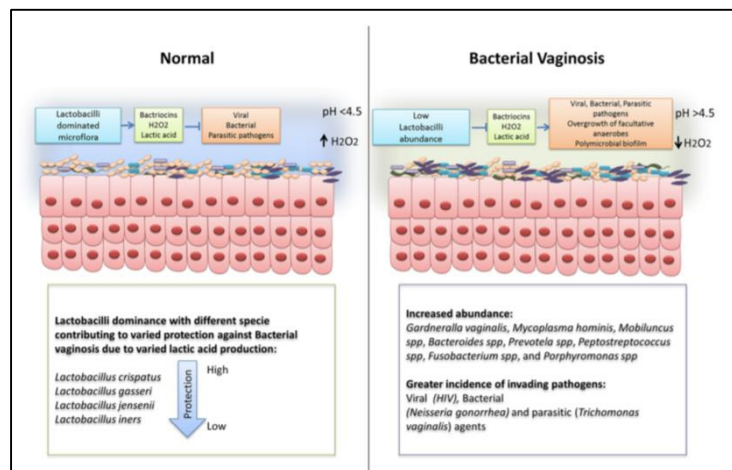
Kondisi klinis yang ditandai dengan disbiosis vagina dan paling sering diteliti adalah bacterial vaginosis. Bacterial vaginosis (BV) sering dikaitkan dengan inflamasi vagina subklinis. Untuk tujuan penelitian, BV biasanya didiagnosis menggunakan kriteria Amsel dari hasil sediaan basah atau berdasar skor Nugent dari hasil pewarnaan Gram (van de Wijgert, 2017).

Kriteria Amsel yang menggabungkan gejala klinis dan hasil pemeriksaan penunjang, dimana diperlukan tiga dari empat kriteria berikut untuk menegakkan diagnosis BV (van de Wijgert, 2017):

1. Duh tubuh berjumlah banyak berwarna putih susu
2. Tes Whiff positif (bau amis ketika duh dicampur dengan kalium hidroksida 10 atau 20%)
3. Tingkat pH cairan vagina di atas 4.5
4. Keberadaan *clue cell* lebih dari 20% pada pemeriksaan mikroskopis

Clue cell adalah sel epitel skuamosa yang diselimuti kokobasilus dan memberikan sitoplasma warna *ground-glass* dan mengaburkan tepi sel yang tajam menjadi tidak jelas. Adanya *clue cell* pada 20% sel epitel pada pemeriksaan sediaan basah NaCl adalah indikator BV yang paling kuat. Ketiadaan *Lactobacilli* dan tidak adanya peningkatan leukosit juga menjadi pertimbangan penting lainnya (van de Wijgert, 2017).

Skor Nugent dihitung dengan penilaian keberadaan adanya batang Gram-positif besar (*Lactobacillus* morfotipe; diberi skor dari 4 – 0), batang kecil dengan variabel Gram (morfotipe *G vaginalis*; diberi skor dari 0–4), dan variabel Gram melengkung batang (*Mobiluncus spp* morphotypes; diberi skor dari 0 –2). Skor berkisar dari 0 -10, dengan skor dari 7-10 biasanya dianggap sebagai bukti BV (Allsworth, 2011).

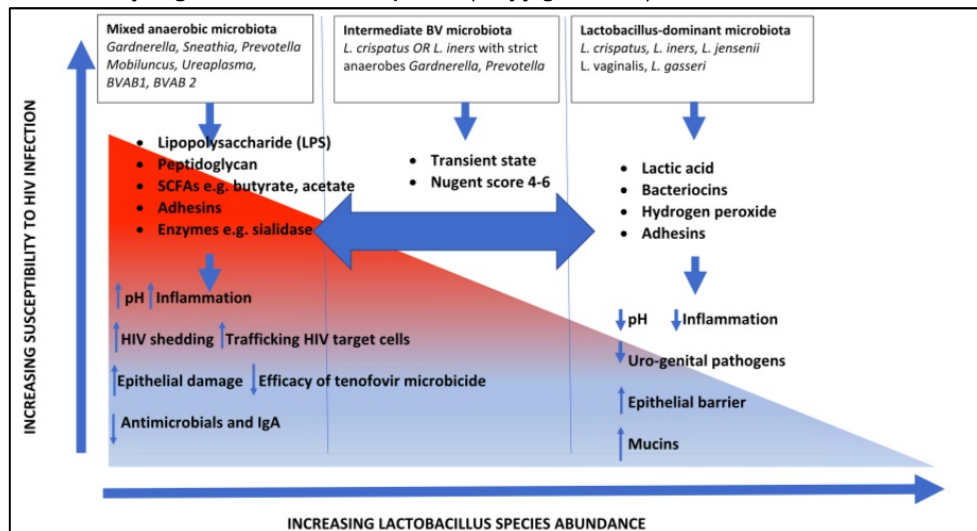


Gambar 2. 3. Normal flora pada vagina vs Bakterial (Saraf, 2021).

Pada studi yang dilakukan oleh *Houdt et al* di Belanda, dikatakan bahwa mikrobiota vagina yang didominasi oleh *L. iners* merupakan faktor independen untuk terinfeksi *C. trachomatis*. Hal ini diakibatkan oleh mikrobiota vagina yang didominasi oleh *L.iners* terbukti dapat menunjukkan perubahan komposisi yang cepat, yang mirip dengan BV (Van Houdt, 2018). Hal ini juga di dukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Edwards et al, dimana pasien dengan komposisi mikrobiota didominasi oleh *L.iners* mempunyai kecendrungan untuk terinfeksi *C. trachomatis*. Edwards et al memperlihatkan bahwa spesies *Lactobacillus* yang berbeda menghasilkan tipe isomers asam laktat yang berbeda-beda pula, sehingga hal inilah yang menghasilkan perbedaan terhadap efek protektif dari *Lactobacillus* (Ravel, 2011).

2.5. Vagina Mikrobiota dan HIV

Mikrobiota vaginal yang normal dapat memodulasi respon imun terhadap invasi patogen dan berkontribusi terhadap imunitas dari host melalui produksi beberapa faktor, seperti bakteriosin, H_2O_2 dan biosurfaktan. Gossman *et al* mengkarakteristikan profil mikrobiota vagina pada wanita berkulit hitam di Afrika Selatan, berusia 18-23 tahun dengan melakukan *sequencing* pada regional 4 dari gen bakterial 16S rRNA. Terdapat 4 kelompok yang diidentifikasi, yaitu kelompok 1 yang dominasi *L. crispatus* dengan keragaman rendah dan ditemukan pada 10% wanita. Kelompok ke 2 adalah *L. iners* dominan dan ditemukan pada 32% wanita, Kelompok ke 3 adalah dominasi *G vaginalis* dan Kelompok 4 didominasi oleh genus bakteri selain *Lactobacillus* atau *Gardnerella*. Mereka melaporkan bahwa individu dengan mikrobiota vagina yang didominasi oleh bakteri anaerob kecuali *Gardnerella* memiliki risiko tertular HIV 4 kali lebih tinggi dibandingkan perempuan dengan mikrobiota yang didominasi *L. crispatus* (Bayyiga, 2019).



Gambar 2. 4. Hubungan antara vaginal disbiosis dan resiko terinfeksi HIV (Bayyiga, 2019).

Lebih lanjut lagi, dilaporkan bahwa pada wanita dengan mikrobiota yang didominasi bakteri anaerob mempunyai peningkatan CD4⁺ yang teraktivasi pada dinding endoservix sebanyak 17 kali lipat lebih besar dan meningkatkan sekresi kemokin seperti *macrophage inflammatory protein-1 beta* (MIP-1 β) dan MIP-1 α , yang akan memanggil C-C *chemokine receptero 5* (CCR5)- *expressing cell*. Infeksi HIV dihasilkan melalui replikasi virus pada sel T CCR5⁺CD4⁺ pada mukosa. Hal ini memperlihatkan bahwa mikrobiota vaginal yang beragam dan berbeda meningkatkan resiko terinfeksi HIV melalui aktivasi dan pemanggilan sel target HIV. Sedangkan, mikrobiota yang didominasi oleh *L. crispatus* dan *L.iners* diasosiasikan dengan resiko inflamasi yang lebih rendah (Bayyiga, 2019).

Profil mikrobiota vagina yang beragam dikaitkan dengan BV dan biasanya terdiri dari bakteri anaerobik yang dominan, seperti *G vaginalis*, *A vaginae*, *P bivia*, *Mobiluncus*, dan konsentrasi spesies *Lactobacillus* yang lebih rendah¹⁸. Telah dilaporkan bahwa disbiosis vagina memediasi peningkatan risiko penularan HIV melalui: (1) degradasi epitel barrier, (2) aktivasi respon inflamasi, (3) penurunan faktor antimikroba, dan (4) peningkatan aktivasi sel target HIV, seperti yang diilustrasikan dalam gambar 1 (Bayyiga, 2019).

BV yang berulang menyebabkan peradangan kronis, yang meningkatkan resiko HIV. *G vaginalis* juga memproduksi vaginolysin, toksin *pore-forming* yang melisis sel epitel vagina dan menurunkan epitel barrier. *G vaginalis* juga memproduksi enzim sialidase dan prolidase yang mendegradasi musin dan meningkatkan rontoknya sel epitel vagina. Kerusakan langsung pada vagina epitel yang dimediasi oleh *G vaginalis* meningkatkan risiko akuisisi HIV. *Lysat G vaginalis* juga telah terbukti mengaktifkan transkripsi HIV dan meningkatkan aktivitas pengikatan NF- κ B (Frank, 2012).

2.6. Fluor Albus

Pada kondisi disbiosis vagina yang dicirikan dengan menurunnya jumlah *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners* terjadi perubahan pH vagina normal ($\leq 4,5$) menjadi lebih basa. Hal ini disebabkan karena penurunan produksi H₂O₂ dan asam laktat yang dihasilkan oleh koloni *Lactobacilli* tersebut. Menurunnya kadar *bactriocin* yang dihasilkan keempat spesies *Lactobacillus* tersebut juga menjadi salah satu faktor yang mempermudah infeksi oleh bakteri patogen. H₂O₂ dan *bactriocin* diketahui memiliki efek antimikroba yang membantu melawan bakteri patogen. Asam laktat yang dihasilkan *Lactobacilli* menciptakan lingkungan asam yang menghambat pertumbuhan berbagai bakteri patogen penyebab infeksi menular seksual (Saraf, 2021).

Fluor albus didefinisikan sebagai sekret vagina abnormal yang ditandai dengan perubahan warna, konsistensi, volume, dan/atau bau. Fluor albus sering disertai keluhan lain seperti gatal, nyeri, disuria, nyeri pelvis, perdarahan di antara siklus menstruasi, dan perdarahan *post coitus*. Sekret vagina abnormal paling sering disebabkan oleh bakterial vaginosis yang disebabkan dominasi koloni *G. vaginalis*, kandidiasis vulvo vaginal akibat kolonisasi *Candida albicans*, dan bakteri penyebab

infeksi menular seksual seperti *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhea* (Rao, 2020).

2.7. Vagina Microbiota dan Infeksi Chlamydia Trachomatis

Infeksi genital *Chlamydia trachomatis* adalah IMS bakteri yang paling umum di negara-negara industri. Infeksi sering terjadi asimtomatik sehingga berkontribusi terhadap penularan dan prevalensi klamidia yang tinggi. Infeksi *C. trachomatis* dapat meningkatkan risiko infeksi HIV dan menyebabkan komplikasi jangka panjang pada wanita seperti penyakit radang panggul, kehamilan ektopik dan infertilitas. Komunitas mikroba di vagina diperkirakan memainkan peran protektif terhadap kolonisasi patogen yang bertanggung jawab untuk vaginosis bakteri (BV), infeksi saluran kemih dan IMS antara lain. Walaupun mekanisme yang tepat masih belum diketahui secara pasti, diyakini bahwa lingkungan asam yang diciptakan oleh produksi asam laktat dalam jumlah banyak oleh spesies *Lactococcus* menghasilkan lingkungan yang buruk bagi pathogen (Van Houdt, 2018).

Pada studi yang dilakukan oleh Houdt et al di Belanda, dikatakan bahwa mikrobiota vagina yang didominasi oleh *L. iners* merupakan faktor independen untuk terinfeksi *C. trachomatis*. Hal ini diakibatkan oleh mikrobiota vagina yang didominasi oleh *L.iners* terbukti dapat menunjukkan perubahan komposisi yang cepat, yang mirip dengan BV²². Hal ini juga di dukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Edwards et al, dimana pasien dengan komposisi mikrobiota didominasi oleh *L.iners* mempunyai kecenderungan untuk terinfeksi *C. trachomatis*. Edwards et al memperlihatkan bahwa spesies *Lactobacillus* yang berbeda menghasilkan tipe isomers asam laktat yang berbeda-beda pula, sehingga hal inilah yang menghasilkan perbedaan terhadap efek protektif dari *Lactobacillus* (Ravel, 2011).

2.8. Vaginal Microbiota dan Infeksi Trichomonas Vaginalis

Infeksi *Trichomonas vaginalis* sangat sering terkait dengan BV . Dalam Survei Kesehatan dan Pemeriksaan Nasional 2001-2004 di Amerika Serikat, koinfeksi terjadi pada sekitar setengah dari wanita yang terinfeksi *T vaginalis*. *T vaginalis* yang dapat mengubah pH vagina, telah dikaitkan dengan tingkat *Lactobacillus* vagina yang lebih rendah, dan telah dikaitkan secara positif dengan peningkatan skor Nugent. Bukti in vitro menunjukkan bahwa kehadiran *T vaginalis* mengurangi *Lactobacillus* pada epitel vagina, tetapi tidak dengan mikrobiota yang didominasi spesies terkait BV. Analisis longitudinal terbaru menunjukkan bahwa skor Nugent yang lebih tinggi dari 3 dikaitkan dengan peningkatan risiko yang signifikan untuk tertular *T vaginalis*. Studi tentang *T vaginalis* dan mikrobioma yang menggunakan teknik *sequencing* hanya sedikit; namun, satu penelitian menemukan bahwa CST-IV secara signifikan terkait dengan deteksi *T vaginalis*. Lebih lanjut, *T vaginalis* dan BV secara independen terkait dengan peningkatan *vaginal shedding* HIV, dan koinfeksi secara bersamaan telah dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan *vaginal shedding* yang lebih besar (Lewis, 2017).

2.9. Vaginal Microbiota dan *N. gonorrhea*

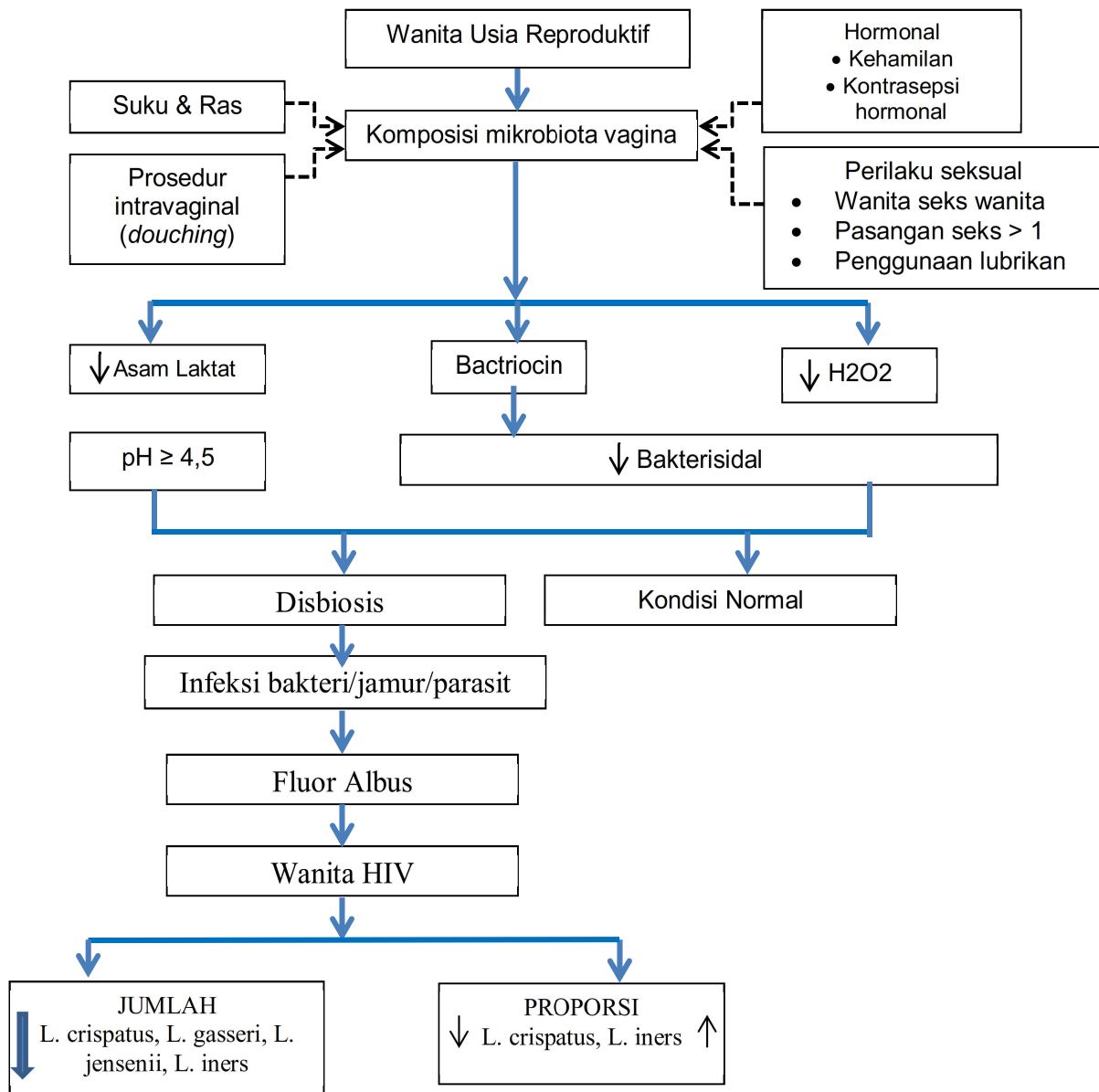
Dalam suatu studi kohort pada subjek wanita yang baru saja terpapar PMS, dan mempunyai resiko tinggi tertular PMS, subjek dengan BV 4 kali lebih mungkin untuk dites positif gonore. Di antara wanita yang terpapar *N. gonorrhoeae*, mereka yang memiliki lactobacilli teridentifikasi dalam kultur sampel dari endoserviks lebih kecil kemungkinannya untuk dites positif untuk *N. gonorrhoeae* dibandingkan wanita tanpa *Lactobacilli*. Lactobacilli penghasil H₂O₂, yang biasanya tidak terdapat pada wanita dengan BV, memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan *N. gonorrhoeae* secara in vitro (Wiesenfeld, 2003) .

Meskipun flora normal vagina terlibat langsung dalam pencegahan penularan IMS, lingkungan mikro vagina yang abnormal, yang dimediasi oleh produk mikroba, juga dapat mengubah pertahanan *host* terhadap infeksi. Suksinat diproduksi oleh batang gram negatif anaerobik yang umumnya terkait dengan BV. Asam ini mengubah fungsi leukosit dan dapat menurunkan pertahanan *host* . Sialidase dan glikosida lain ditemukan dengan kadar yang meningkat dalam cairan vagina wanita dengan BV. Glikosida ini berhubungan dengan penurunan viskositas cairan vagina, yang berpotensi mengubah integritas mukosa dan memfasilitasi infeksi patogen genital (Wiesenfeld, 2003).

2.10. *Polymerase Chain Reaction (PCR)*

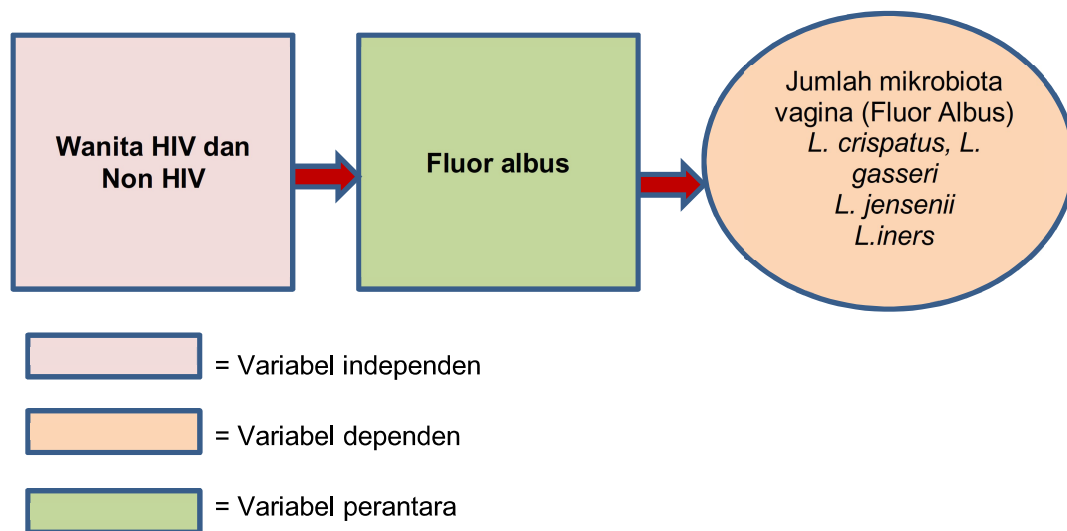
PCR adalah teknik deteksi asam nukleat yang disebut juga *nucleic acid amplification techniques* (NAT). Dengan PCR, target asam nukleat spesifik dapat direplikasi secara in vitro menggunakan polymerase DNA yang tahan panas. Proses PCR merupakan siklus yang terdiri dari 3 tahap yang terdiri dari denaturasi, hibridisasi primer, dan elongasi primer. Proses lengkap PCR terdiri dari 20-50 siklus. Setiap siklus dimulai dengan denaturasi DNA target pada ~94°C, diikuti dengan pemanasan (*annealing*) primer pada suhu 40–65 °C dan sintesis DNA (elongasi) pada suhu optimum *Taq*-DNA polymerase (72 °C). Durasi ketiga langkah ini sangat bergantung pada jenis PCR, alat dan panjang target. Suhu *annealing* sangat kuat tergantung pada ukuran dan urutan nukleotida primer. PCR dilakukan menggunakan alat yang bekerja secara otomatis. Bagian yang terpenting adalah tempat untuk memanaskan dan mendinginkan di saat-saat yang ditentukan agar prosesnya berjalan efektif. Reaksi PCR terjadi dalam kolom-kolom tertutup tempat meletakkan tabung di mana suhu berubah sesuai keperluan reaksi. Kondisi saat reaksi tersebut berlangsung dapat diatur dan direkam (jumlah siklus, waktu, suhu) agar memastikan informasi langsung terbaca saat proses PCR (van Pelt *et al.*, 2019)

2.11. Kerangka Teori



Gambar 2. 5. Kerangka Teori Penelitian

2.12. Kerangka Konsep



Gambar 2. 6. Kerangka Konsep Penelitian