

BAB I

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Mikrobiota yang tersebar di seluruh tubuh manusia memegang peranan penting dalam kesehatan. Salah satu tempat utama kolonisasi mikrobiota di dalam tubuh adalah saluran genital wanita. Pada keadaan normal, saluran genital wanita didominasi oleh berbagai bakteri genus *Lactobacillus* seperti *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii* dan *Lactobacillus iners* (Pavlova et al., 2002; Ravel et al., 2011; Petrova, 2015) oleh karena itu keberadaan *Lactobacillus sp* menjadi biomarker ekosistem vagina yang sehat (Petrova, 2015). Keberadaan mikrobiota vagina ini akan sangat cepat berubah dipengaruhi oleh beberapa keadaan inangnya (Petrova, 2015), salah satunya adalah menopause. Ketika keragaman mikrobiota pada saluran genital wanita meningkat maka meningkat pula risiko untuk terkena infeksi bakterial vaginosis (BV) (Petrova, 2016).

Secara demografis, Kota Kendari memiliki jumlah penduduk sekitar 364 ribu jiwa (BPS, 2023), dengan asumsi komposisi penduduk wanita hampir separuh dari total populasi, maka terdapat sekitar 182 ribu penduduk wanita. Dari jumlah tersebut, kelompok usia menopause diperkirakan mencapai 7,41% atau sekitar 13 ribu jiwa. Angka ini menunjukkan bahwa proporsi wanita menopause cukup signifikan sehingga isu kesehatan reproduksi pada kelompok ini layak mendapat perhatian

karena keluhan-keluhan menopause termasuk BV akan mempengaruhi kualitas hidup.

Bakterial vaginosis (BV) yang kompleks merupakan infeksi vagina yang sering terjadi pada wanita pascamenopause disebabkan oleh ketidakseimbangan mikroflora vagina (Hoffman, 2014; Kim, 2017). Wanita pascamenopause mengalami perubahan hormon estrogen dan progesterone. Selama periode premenopause, kolonisasi bakteri patogen vagina terhambat karena adanya *Lactobacillus sp* yang dapat melakukan metabolisme glikogen dan memproduksi asam laktat sehingga dapat menjaga pH intravaginal. Penurunan bahkan hilangnya sekresi estrogen pada wanita pascamenopause menyebabkan menipisnya epitel mukosa vagina sehingga kandungan glikogen menurun (Hoffmann, 2014; Kim, 2017). Perubahan pH vagina dari asam (pH 3,8-4,5) menjadi sedikit netral mengakibatkan dominasi bakteri patogen pada vagina. Mikrobiota yang dapat diisolasi dari vagina wanita pascamenopause adalah *G. vaginalis*, *Prevotella*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus* dan *Peptostreptococcus* selain itu *Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* dan *Staphylococcus* juga dapat ditemukan (Laniewski, 2022).

Pada wanita menopause terjadi beberapa perubahan regulasi hormon dalam tubuh salah satunya adalah estrogen atau progesteron. Telah diketahui bahwa hormon ini dapat mengatur respon imun baik bawaan dan adaptif serta mengatur fungsi endokrin yang memodulasi sitokin Th1 dan Th2, menonaktifkan proses inflamasi yang berlebihan, dan

mengembalikan kondisi homeostatis, sehingga berpotensi menghambat terjadinya sindrom badai sitokin pada wanita (Moulton, 2018; Wang, 2021). Wang dkk melaporkan bahwa wanita pascamenopause memiliki konsentrasi sitokin yang lebih tinggi saat terjadi inflamasi, seperti tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin (IL)-6, dan C reaktif protein, dibandingkan dengan wanita premenopause. Sitokin ini dilaporkan menjadi faktor independen terjadinya beberapa infeksi yang berat (Honour, 2018; Zhou, 2019). Penelitian Channappanavar pada tahun 2017 melaporkan bahwa estrogen memegang peranan penting dalam melindungi sampel tikus mereka terhadap infeksi saluran nafas sehingga ovariektomi atau blockade reseptor estrogen dapat meningkatkan resiko terjadinya infeksi bahkan kematian (Channappanavar, 2018). Bisa dikatakan ketika wanita menopause mengalami penurunan kadar estrogen maka mereka akan kehilangan regulasi imun seperti yang dijabarkan diatas, sehingga resiko untuk mengalami infeksi termasuk BV menjadi lebih besar.

Peebles (2019) melaporkan angka kejadian BV pada wanita Asia Tenggara sebesar 24%. Angka ini kemungkinan lebih tinggi karena banyak kasus bersifat asimtomatis dan rendahnya kesadaran pemeriksaan kesehatan reproduksi. Menurut WHO (2020), Usia Harapan Hidup (UHH) wanita secara global meningkat dari 65 tahun (1999) menjadi 72 tahun (2019), sementara di Indonesia meningkat dari 52,7 menjadi 71 tahun. Rata-rata usia menopause di Indonesia juga naik, dari 47 tahun (2015) menjadi 51 tahun (2019), yang menunjukkan jumlah wanita menopause

akan terus bertambah dan durasi masa menopause semakin panjang. Melihat data ini, jika BV yang kemungkinan besar akan dialami oleh kelompok menopause tidak dikelola dengan baik maka akan menyebabkan penurunan kualitas hidup (France, 2022) hingga peningkatan beban Negara (Peebles, 2019). Peebles (2019) melaporkan beban Negara akibat BV (pada semua kelompok usia) yang terjadi di Amerika Serikat (angka BV 25%) adalah sekitar 4,8 juta dollar pertahun dan bisa meningkat tiga kali lipat.

BV dapat terjadi bersama dengan infeksi vaginal lainnya seperti vaginal candidiasis dan trichomoniasis, infeksi *Neisseria gonorrhoea* sehingga meningkatkan resiko *sexually transmitted infections* (STIs) (Barreno, 2021) seperti infeksi *Human papillomavirus* (Gillet et al., 2011; Watts et al., 2005, Palma, 2014), resiko kanker serviks, penyakit radang panggul (Bradshaw, 2015) serta infeksi saluran kemih (Widiatma, 2020). Sampai saat ini, pilihan terapi untuk BV adalah menggunakan antibiotik metronidazole dan clindamisin dalam sediaan sistemik dan topikal. Beberapa penggunaan terapi hormon juga digunakan untuk pengobatan BV. Pemilihan terapi dilakukan berdasarkan gejala yang ditimbulkan (Widiatma, 2020). Meskipun infeksi vagina ini umumnya diobati dengan antibiotik, paparan berulang terhadap antibiotik dikaitkan dengan besarnya kemungkinan akan timbul komplikasi (Vaughan, 2021) serta kekambuhan dan resistensi antibiotik yang tinggi (Sobel, 2006). Bradshaw tahun 2015 melaporkan angka kekambuhan pasien BV setelah menyelesaikan terapi

antibiotik sebesar 30% pada kurun waktu 3 bulan dan 50 – 70% setelah satu tahun. Tantangan lain yang dihadapi kelompok menopause adalah ketidakadaan hormon estrogen menyebabkan kondisi yang tidak optimal bagi pertumbuhan *Lactobacillus sp.* The Nort American Menopause Society (2020) menyebutkan penggunaan menopausal hormone therapy (MHT) efektif untuk mengontrol sindrom menopause walaupun berbagai pertimbangan mengenai kelebihan dan kekurangan sebelum memulai terapi harus diperhitungkan dengan baik (Laniewski, 2020). Penggunaan terapi hormone estrogen secara topikal dengan kadar yang sangat rendah lebih dipilih dibandingkan terapi secara sistemik, namun efek samping yang umum terjadi pada wanita pasca menopause penerima terapi estrogen vagina adalah adanya pertumbuhan candida (NAMS, 2020).

Oleh karena itu beberapa alternatif lain terus dikembangkan termasuk penggunaan probiotik dan pengembangan transplantasi mikrobiota. Probiotik didefinisikan sebagai “mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang memadai, memberikan manfaat kesehatan pada inangnya” (Hill et al., 2014). Genus probiotik yang paling sering digunakan untuk infeksi urogenital adalah *Lactobacillus sp.* Beberapa penelitian telah dikembangkan untuk menilai pemanfaatan probiotik untuk mengatasi BV.

Penelitian oleh Reid 2002 melakukan pemberian isolat *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 dan *Lactobacillus fermentum* RC 14 secara oral menunjukkan probiotik *Lactobacillus sp* dapat secara efektif bekerja menghambat BV melalui jalur intestinal. *Lactobacillus sp* menyebabkan

perubahan pada imunitas mukosa host (usus dan atau vagina) dengan menginduksi antibodi usus dan menimbulkan efek fagositosis. Mastromarino tahun 2009 menggunakan tablet vaginal berisi *Lactobacillus brevis* (CD2), *Lactobacillus salivarius* (FV2) dan *Lactobacillus plantarum* (FV9). Kombinasi probiotik ini dilaporkan dapat menjadi profilaksis dan pengobatan untuk infeksi vagina, memproduksi H₂O₂ dan dapat secara efisien berikatan dengan mikrobiota patogen selain itu pada konsentrasi yang tinggi *Lactobacillus sp* dapat berikatan dengan sel epitel menggantikan mikrobiota patogen.

Probiotik dan produk bioterapinya sangat menarik dikembangkan karena kemampuannya dalam memodulasi mikrobiota vagina (Laniewski, 2022). Jaisamrarn (2013) melakukan uji klinis acak di Bangkok menggunakan tablet vagina dengan kandungan estrogen dosis rendah dan *Lactobacillus acidophilus* KS400 menunjukkan perbaikan gejala genitourinaria dan peningkatan jumlah *Lactobacillus sp*. Cohen (2020) melaporkan tablet vagina Lactin-V menurunkan kekambuhan BV setelah 24 minggu dibandingkan placebo, namun studi ini hanya melibatkan wanita usia reproduktif, belum mencakup kelompok menopause yang lebih rentan terhadap BV.

Berdasarkan hal inilah peneliti ingin melihat apakah pemberian probiotik *Lactobacillus sp* dapat memodulasi keberadaan mikrobiota vagina sehat pada infeksi BV akibat perubahan hormonal dalam kondisi menopause. Penelitian ini diharapkan dapat menjelaskan secara ilmiah

interaksi *Lactobacillus sp* pada vagina dalam perannya menjaga ekosistem bakteri intravaginal yang tidak seimbang akibat infeksi BV sehingga dapat menjadi dasar dalam pengembangan produk probiotik maupun pengembangan penelitian lainnya.

2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran profil mikrobiota vagina secara molekuler pada wanita menopause sehat dan yang mengalami bacterial vaginosis?
2. Bagaimana karakteristik kondisi mikrolingkungan vagina wanita menopause sehat dan yang mengalami bacterial vaginosis, berdasarkan pH vagina, kadar glukosa, protein, ekspresi sitokin IL-6, IL-10, serta hitung jenis leukosit?
3. Bagaimana profil mikrobiota vagina secara molekuler pada wanita menopause setelah terapi BV dan dilanjutkan dengan pemberian probiotik *Lactobacillus sp* dibandingkan dengan pemberian placebo?
4. Bagaimana pengaruh pemberian probiotik *Lactobacillus sp* terhadap profil mikrobiota vagina, pH, kadar glukosa, protein, ekspresi sitokin IL-6, IL-10, dan hitung jenis leukosit pada wanita menopause setelah terapi bacterial vaginosis?

3. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Mengetahui peran *Lactobacillus* sebagai probiotik dalam memperbaiki dan mempertahankan kondisi vagina sehat pada wanita menopause.

Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui gambaran profil mikrobiota vagina secara molekuler pada wanita menopause sehat dan yang mengalami bacterial vaginosis.
2. Untuk mengetahui karakteristik kondisi mikrolingkungan vagina wanita menopause sehat dan yang mengalami bacterial vaginosis, berdasarkan pH vagina, kadar glukosa, protein, ekspresi sitokin IL-6, IL-10, serta hitung jenis leukosit.
3. Untuk mengevaluasi profil mikrobiota vagina secara molekuler pada wanita menopause setelah menerima terapi bacterial vaginosis dilanjutkan dengan pemberian probiotik *Lactobacillus* sp dibandingkan dengan placebo.
4. Untuk menilai pengaruh pemberian probiotik *Lactobacillus* sp terhadap profil mikrobiota vagina, pH, kadar glukosa, protein, ekspresi sitokin IL-6, IL-10, dan hitung jenis leukosit pada wanita menopause setelah terapi bacterial vaginosis.

4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan sumbangsih pada ilmu pengetahuan terkait profil mikrobiota vagina pada wanita menopause
2. Memberikan pertimbangan alternatif pemberian probiotik yang tepat sebagai pencegahan infeksi vagina pada wanita menopause dan menjadi dasar untuk pengembangan terapi
3. Dasar pengembangan produk yang bisa digunakan secara umum bagi wanita yang berada pada masa menopause ataupun wanita dengan gangguan hormonal lainnya.

BAB II

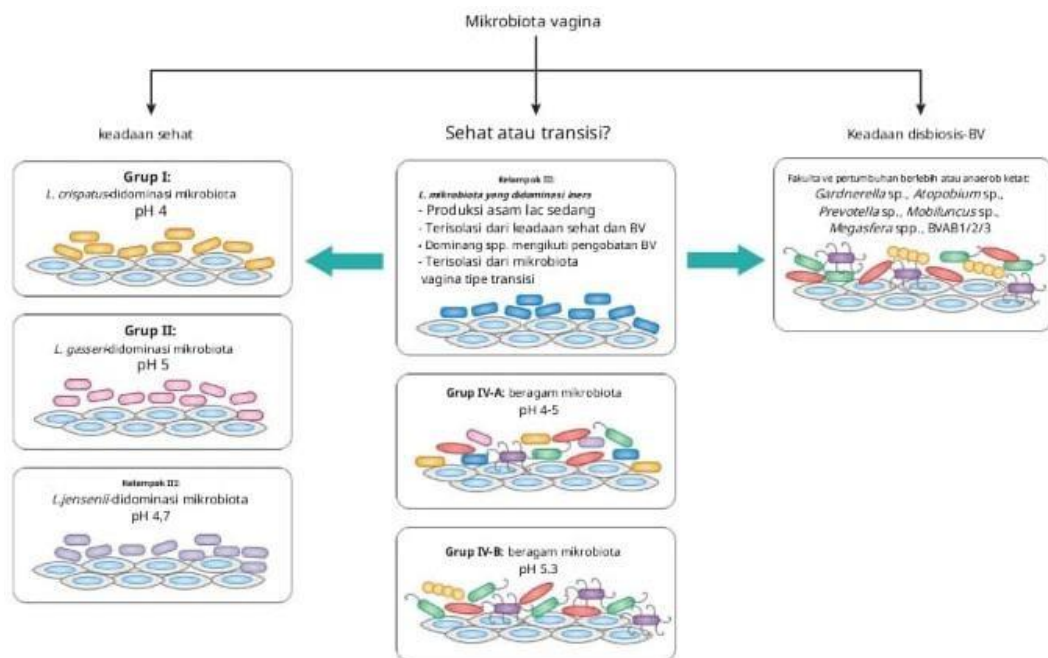
TINJAUAN PUSTAKA

A. Mikrobiota pada Vagina

Mahluk hidup tak terkecuali manusia dipenuhi oleh begitu banyak mikroorganisme di berbagai bagian tubuh seperti di kulit, mulut, vagina, jalur gastrointestinal, bahkan lambung dan berbagai tempat steril seperti plasenta. Lebih lanjut, mikrobiota dalam tubuh kita tidak hanya terdiri dari bakteri, tetapi juga Achaea dan eukariotik seperti protozoa, fungi dan nematoda (Schwietz, 2016). Pengetahuan mengenai mikrobiota normal dan tidak normal terus mengalami perubahan, termasuk mikrobiota pada vaginal. Mikrobiota vagina normal dan tidak merupakan ekosistem yang kompleks terdiri lebih dari 200 jenis bakteri yang dipengaruhi oleh gen, etnik lingkungan dan gaya hidup. Beberapa jenis *Lactobacillus* mendominasi ekosistem vagina sehat dan mendukung sistem pertahanan bersama substansi antibakteri, sitokin, defensin dan lain lain untuk melawan disbiosis dan infeksi (Mendling dalam Schwietz, 2016).

Bagian luar dan dalam permukaan seorang bayi yang dilahirkan pervagina dikolonisasi oleh mikrobiota vagina ibu. Kolonisasi bakteri selanjutnya akan didapatkan dari kulit dan mulut ibu, bahkan air susu ibu didominasi oleh *Lactobacillus* yang akan ditransferkan ketika anak menyusu (Martin et al, 2003). Sebelum memasuki fase pubertas, ekosistem vagina seorang wanita akan terlihat sama dengan bakteri kulit (Feetweis et al, 2012). Kondisi yang memungkinkan pertumbuhan *Lactobacillus* akan

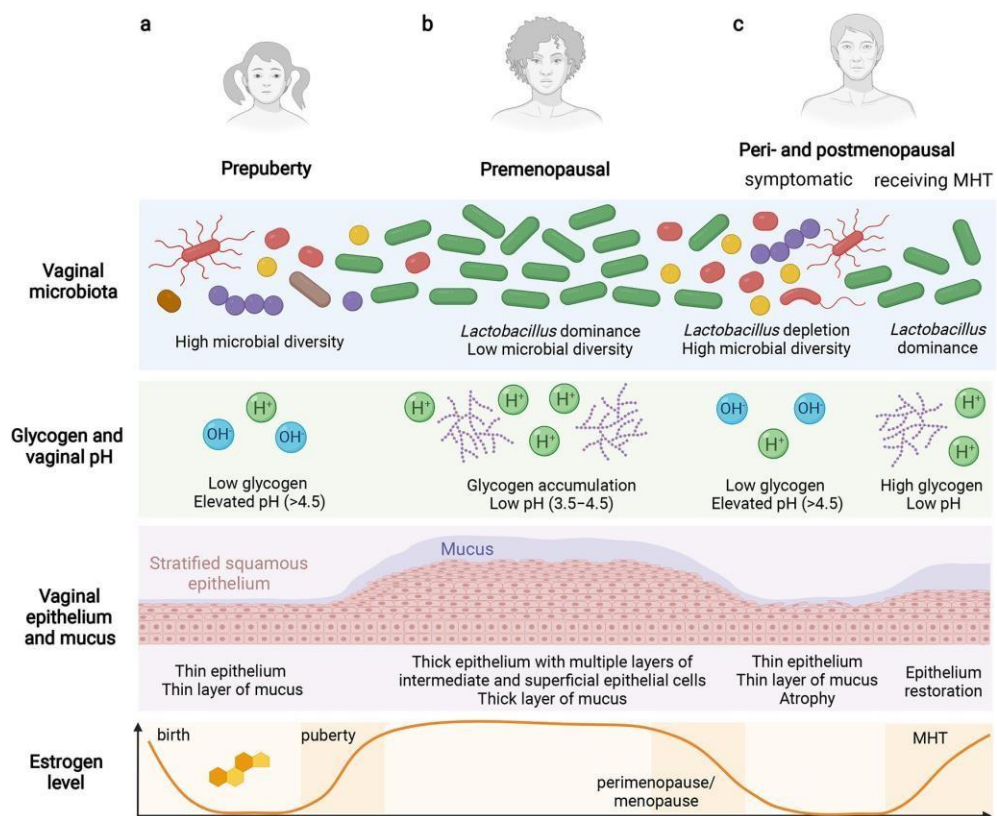
dimulai ketika estrogen dan progesterone meningkat selama fase reproduksi seorang wanita. Estrogen menyuplai proliferasi epitel vagina dan perkembangan glikogen intraepithelial sementara progesterone mendukung sitolisis sel epitel yang akan merilis glikogen. Laktobacillus dan bakteri lain akan menggunakan glukosa ini untuk metabolisme dan mengubah glikogen menjadi glukosa dan maltose yang nantinya akan menjadi asam laktik dan menyebabkan pH vagina tetap terjaga di 3,8 – 4,4 (Schwietz, 2016).



Gambar 1. Komposisi Mikrobiota Vagina (Petrova dkk, 2016)

Mikrobiota vagina yang sehat biasanya didominasi oleh spesies *Lactobacillus*, seperti *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* dan *L. gasseri* (Ling dkk, 2010; Pavlova dkk, 2002; Vasquez dkk, 2002; Zhou dkk, 2010; Ravel dkk, 2011). *Lactobacillus crispatus* secara substansial memproduksi

hidrogen peroksida daripada spesies *Lactobacillus* lainnya (Vasquez dkk, 2002; Antonio dkk, 1999; Abramov dkk, 2012; Shipitsyna dkk, 2013). Produksi hidrogen peroksida oleh *lactobacilli* vagina merupakan salah satu mekanisme pertahanan yang paling penting terhadap kolonisasi vagina oleh mikroorganismen patogen dan oportunistik dan pemeliharaan homeostasis genitourinari (Dover dkk, 2008). *Lactobacillus crispatus* telah dilaporkan meningkatkan stabilitas mikrobiota vagina normal (Verstraelen dkk, 2009). Bakteri ini tidak ada pada pasien Bakterial Vaginosis (BV) (Fredricks dkk, 2005; Zozaya-Hinchliffe dkk, 2010).



Gambar 2. Berbagai mikrobiota vagina pada berbagai fase kehidupan seorang wanita (Laniewski, 2020)

Sebelum memasuki pubertas, mikrobiota vagina sangat beragam yang terdiri dari bakteri genus streptococcus, enterococcus dan anaerob. Lingkungan vagina ditandai dengan suasana netral ke basa pH 6-8. Kadar estrogen yang rendah menyebabkan vagina tersusun atas lapisan epitel yang tipis dengan sedikit glikogen dan sedikit lapisan mucus yang tipis. Setelah memasuki fase puber pada wanita yang sehat, vagina didominasi oleh satu atau beberapa spesies *Lactobacillus* (*L.crispatus*, *L.iners*, *L.jensenii* atau *L.gasserii*) dengan sedikit keragaman bakteri. Hal ini berbeda dengan keadaan pada usus dimana keragaman yang tinggi berhubungan dengan kesehatan yang lebih baik. Hormon reproduksi berkaitan erat dengan komposisi mikrobiota vagina, kadar estrogen sirkular yang tinggi saat fase reproduksi menstimulasi akumulasi glikogen pada lapisan epitelium vagina. *Lactobacillus* vagina sangat bergantung pada glikogen, sebagai sumber energi, yang dilepaskan saat terjadi eksfoliasi sel epitel superfisial. Fermentasi produk degradasi glikogen oleh *Lactobacillus* menghasilkan asam laktik yang akan menurunkan pH vagina. Suasana asam pada vagina menghambat pertumbuhan bakteri lain, virus, fungi dan patogen lain. Setelah memasuki fase menopause, kadar estrogen mengalami penurunan menyebabkan penurunan glikogen pada epitel vagina dan secara tidak langsung akan menyebabkan penurunan jumlah *Lactobacillus*. Epitel vagina yang kemudian menjadi tidak terlalu asam akan dipenuhi oleh bakteri anaerobic yang berhubungan dengan BV atau patobionts yang akan menyebabkan keragaman mikroba yang lebih (Laniewski, 2020).

B. Bacterial Vaginosis

Gangguan pada mikrobiota vagina dapat disebabkan oleh berbagai penyakit atau keadaan pada inang. Bakterial vaginosis didefinisikan sebagai penggantian *Lactobacillus* oleh kelompok bakteri tertentu yang disertai dengan mengubah sifat cairan vagina (Mardh et al, 1984 dalam Scwietz, 2006). Bakterial vaginosis (BV) yang kompleks merupakan infeksi vagina yang sering terjadi pada wanita pascamenopause disebabkan oleh ketidakseimbangan mikroflora vagina (Hoffman, 2014; Kim, 2017). Wanita pascamenopause mengalami perubahan pada hormon estrogen dan progesterone. Selama periode premenopause, kolonisasi bakteri patogen vagina terhambat karena adanya *Lactobacillus sp* yang dapat melakukan metabolisme glikogen dan memproduksi asam laktat sehingga dapat menjaga pH intravaginal. Penurunan bahkan hilangnya sekresi estrogen pada wanita pascamenopause menyebabkan menipisnya epitel mukosa vagina sehingga kandungan glikogen menurun (Hoffmann, 2014; Kim, 2017). Perubahan pH vagina dari asam (pH 3,8-4,5) menjadi sedikit netral mengakibatkan dominasi bakteri patogen pada vagina. Organisme yang dapat diisolasi dari vagina wanita pascamenopause dengan metode kultur adalah *G. vaginalis* (27%), *U. urealyticum* (13%), *Prevotella* (33%) dan *Coliform* (41%). *Bacteroides* (40%) dan *E. coli* (35%) juga dapat ditemukan pada wanita pascamenopause yang tidak menjalani terapi hormon.

Gejala yang sering dikeluhkan oleh penderita BV adalah keputihan yang berbau akibat produksi poliamina oleh mikroorganisme anaerobik

(Mastromarino, 2018) disertai gatal, rasa panas dan nyeri. BV dapat terjadi bersama dengan infeksi vaginal lainnya seperti vaginal candidiasis dan trichomoniasis, infeksi *Neisseria gonorrhoea* sehingga meningkatkan resiko *sexually transmitted infections* (UTIs) (Barreno, 2021) seperti infeksi *Human papillomavirus* (Gillet et al., 2011; Watts et all, 2005), resiko kanker serviks, penyakit radang panggul (Bradshaw, 2015) serta infeksi saluran kemih (Widiatma, 2020).

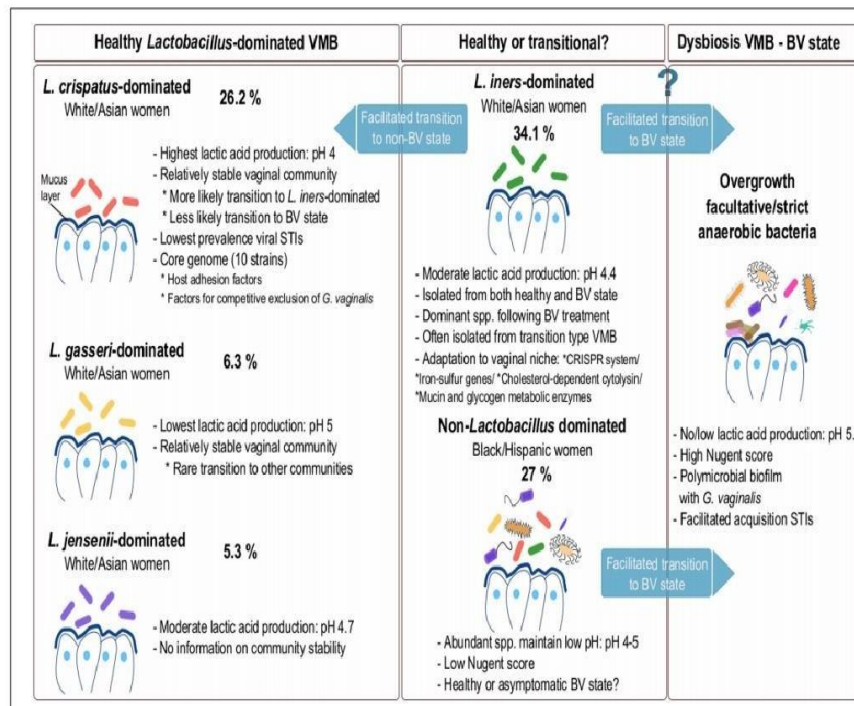
C. *Lactobacillus* sp

Lactobacilli adalah kelompok heterogen bakteri Gram-positif dengan filum *Firmicutes*. Disebut demikian karena morfologi basiler dan kemampuannya menghasilkan asam laktat dari laktosa dan karbohidrat lainnya. Flora vagina normal wanita usia subur didominasi oleh laktobasilus, biotipe yang paling sering dijumpai adalah *Lactobacillus crispatus* (59%), *L. gasseri* (16%), *L. iners* (22%), *L. jensenii* (3%); namun dalam sebagian besar kasus hanya ada satu spesies *lactobacilli* (Vitali B dkk, 2015). *Lactobacillus crispatus*, yang secara rutin ditemukan dalam sampel urogenital, adalah spesies penting dari mikrobiota vagina yang sehat (eubiosis) yang dapat mewakili hingga 80% dari semua bakteri yang ada. *Lactobacillus* ini berperan besar dalam menjaga keseimbangan ekosistem urogenital wanita.

Susunan klasifikasi bakteri *Lactobacillus iners* menurut Holdeman (1977) secara sistematis sebagai berikut:

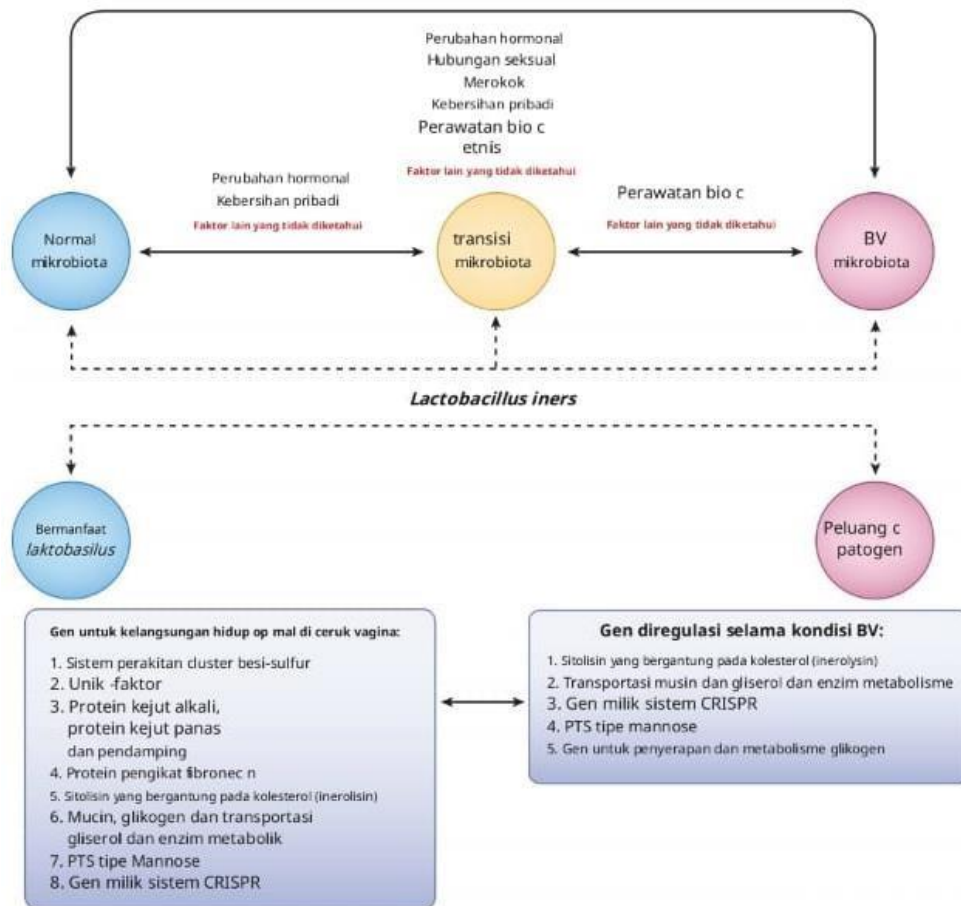
Kingdom : *Bacteria*
Phylum : *Firmicutes*
Class : *Bacilli*
Ordo : *Lactobacillales*
Family : *Lactobacillaceae*
Genus : *Lactobacillus*

Mikrobiota vagina berperan penting dalam kesehatan reproduksi wanita. Mikrobiota yang paling dominan ditemukan adalah *Lactobacillus sp.* *Lactobacillus* adalah bacteria fakultatif anaerob non patogen, berbentuk basil gram positif yang berkolonisasi pada traktus genitalia, rongga mulut dan lambung. *Lactobacillus sp.* menghasilkan asam laktat dan mempertahankan pH vagina yang rendah (asam) yang berperan pula dalam menekan pertumbuhan bakteri patogen urogenital. Mikrobiota vagina sebagian besar didominasi oleh bakteri spesifik yaitu *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri* dan *Lactobacillus jensenii* (Nilsen dkk, 2020). Mikroorganisme ini melindungi inang dari kolonisasi organisme yang berpotensi patogen dengan memproduksi asam laktat yang mengasamkan lingkungan vagina hingga pH 3,5-4,5 (Kim dkk, 2020).



Gambar 3. Sebaran *Lactobacillus* sp pada beberapa kondisi pejamu (Petrova, 2016)

Peran L. crispatus antara lain: (1) pembentukan matriks ekstraseluler (biofilm) pada permukaan mukosa vagina, (2) produksi antimikroba seperti asam laktat, bakteriosin, dan H_2O_2 yang menghambat pertumbuhan dan/atau perlekatan patogen urogenital, (3) pemanfaatan nutrisi yang tersedia secara efisien terutama glikogen, karena ini adalah sumber karbon utama dalam lumen vagina, dan (4) modulasi respons imunogenik pejamu (Atassi F dkk., 2006 & Nardini P dkk., 2016).



Gambar 4. *Lactobacillus sp* sebagai mikrobiota transisi (Petrova dkk, 2016)

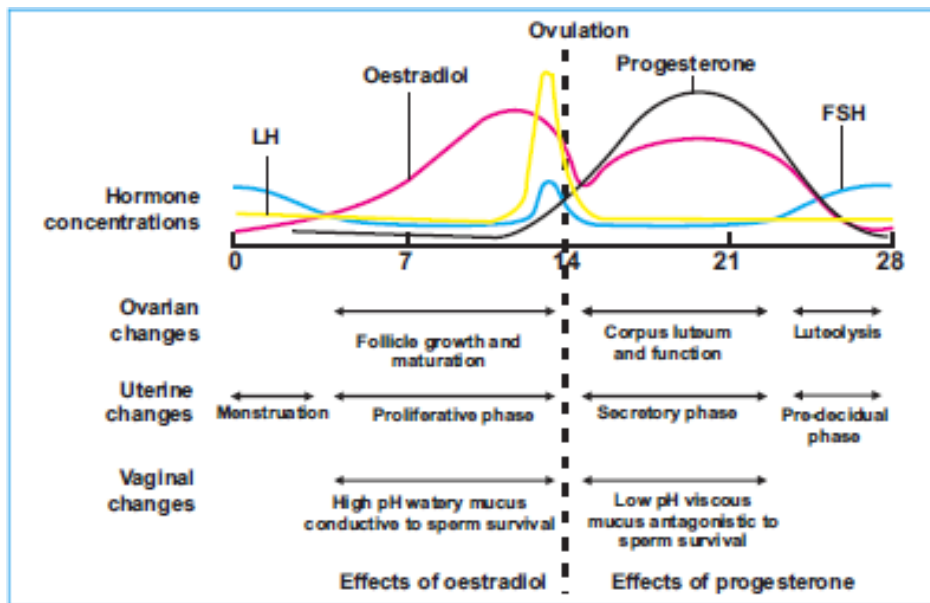
Lactobacillus crispatus mengkodekan dua gen *L-laktat dehidrogenase* dan satu gen *D-laktat dehidrogenase*. Menganalisis perbedaan *strain-to-strain* dalam kaitannya dengan total produksi asam laktat *in vitro*, tidak ada perbedaan yang konsisten atau signifikan yang diamati antara isolat *L. crispatus* dari mikrobioma vagina yang didominasi *Lactobacillus* dan isolat dari mikrobioma yang mengandung bakteri terkait vaginosis bakteri (Ojala et al., 2014; Abdelmaksoud dkk., 2016; Veer et al., 2019). Dibandingkan dengan spesies lain, *L. jensenii* mirip dengan *L. crispatus* dalam

menyimpan dua gen *D-laktat dehidrogenase* dan satu gen *L-laktat dehidrogenase*, sedangkan *L. iners* hanya memiliki satu gen *D-laktat dehidrogenase*. Perbedaan genomik yang terkait dengan asam laktat dan kontrol transkripsi gen ini dapat menjelaskan pengamatan klinis di mana *L. jensenii* dan *L. crispatus* dikaitkan dengan mikrobioma vagina yang sehat, berbeda dengan *L. iners*, yang sering ditemukan pada wanita dengan kekambuhan BV (Witkin et al., 2013; Ojala et al., 2014; Abdelmaksoud et al., 2016).

D. Peran *Lactobacillus sp* pada Bakterial Vaginosis yang Terjadi Saat Menopause

Pada keadaan normal, seorang wanita pada usia reproduktif akan mengalami siklus menstruasi yaitu perdarahan alami akibat peluruhan endometrium. Lamanya siklus menstruasi dapat berbeda antara seorang wanita dengan yang lainnya. Normalnya siklus menstruasi terjadi 21-35 hari dengan rata-rata 28 hari (Sanchez et al, 2012). Diakhir usia reproduktif, seorang wanita akan memasuki fase menopause. Menopause adalah terhentinya siklus menstruasi secara permanen paling tidak 12 bulan secara berturut-turut akibat hilangnya aktivitas folikel ovarium (WHO, 1981; Peacock, 2022). Menopause dapat terjadi rentang usia 44.5 – 54.5 tahun sedangkan rerata usia menopause wanita Indonesia berada di usia 50.5 tahun. Variasi usia menopause ini dapat disebabkan karena faktor genetik, sosial ekonomi, lingkungan dan gaya hidup (Laisk et al 2018). Secara fisiologis, siklus menstruasi dibagi menjadi tiga tahap akibat perubahan

pada ovarium dan uterus serta memberikan dampak pada vagina (Purnamasari, 2023).



Gambar 5. Fisiologi siklus menstruasi (Marpaung, 2019)

1. Fase folikular

Pada fase ini kadar estradiol, progesterone dan inhibin A sangat rendah dan merangsang stimulasi GnRH yang menyebabkan sekresi FSH dan LH pada kelenjar hipofisis (Marpaung, 2019). Fase ini ditandai dengan peningkatan hormon FSH sehingga mulai terbentuk folikel, semakin tinggi kadar FSH maka folikel juga akan bertambah matang. Selain itu, pada membrane sel secondary folikel terdapat sel granuloma bertanggung jawab pada sintesis estrogen, fase ini juga ditandai dengan mulainya produksi estrogen dan mempersiapkan folikel untuk masuk ke tahap selanjutnya. Folikel yang semakin matang akan menyebabkan produksi estrogen semakin tinggi, kadar estrogen yang tinggi ini akan

memberikan sinyal kepada hipotalamus untuk menghentikan produksi FSH sehingga folikel yang akan diproduksi tidak lagi bertambah dan mulai memproduksi hormon LH dan siap berlanjut ke fase selanjutnya.

2. Fase ovulasi.

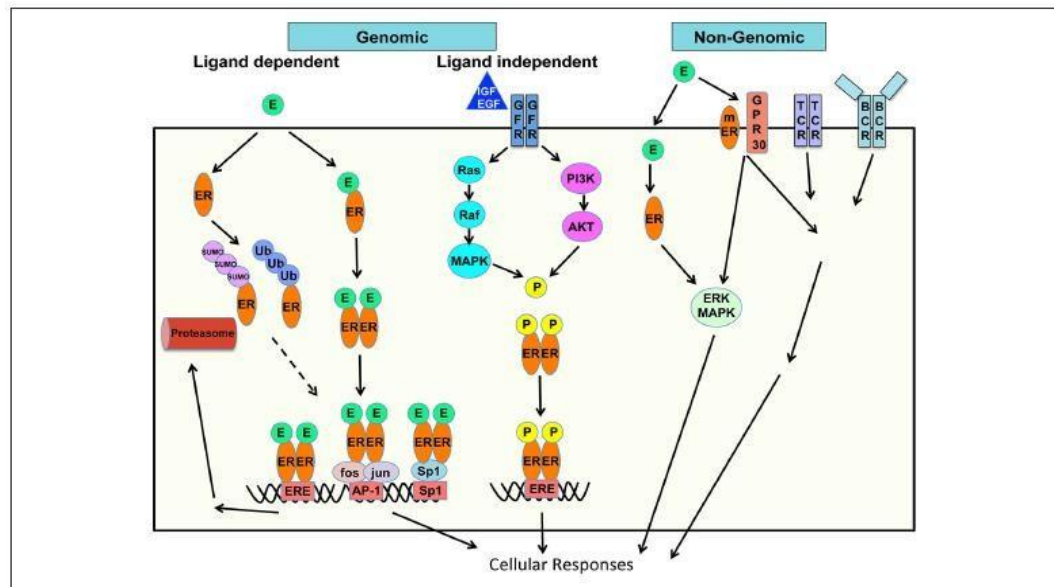
Kadar hormon LH yang semakin tinggi menyebabkan pecahnya folikel mengeluarkan oosit dan dimulailah tahap ovulasi. Oosit menjadi corpus luteum dan akan menghasilkan hormon progesterone yang berguna untuk mempertebal endometrium sebagai persiapan tempat bagi implantasi embrio jika terjadi pembuahan. Jika tidak terjadi pembuahan maka corpus luteum akan terdegradasi (Marpaung, 2019).

3. Fase luteal

Ini merupakan fase terakhir dari siklus menstruasi dan biasa disebut fase sekresi. Selama fase luteal, hormone FSH, LH, estrogen dan progesteron akan sangat rendah sehingga terjadi peluruhan dari dinding sel endometrium. Kadar estrogen yang rendah akan kembali memberi signal ke hipofisis untuk memproduksi FSH dan akan mempersiapkan kembali masuk ke fase folikular.

Estrogen juga berperan dalam berbagai fungsi imunitas (Moulton, 2018). Pada gambar diatas kita melihat estrogen dapat mengaktifkan berbagai faktor transkripsi melalui beberap jalur baik menggunakan ligan ataupun tidak pada jalur genomic maupun melalui jalur non genomic. Estrogen berperan melalui jalur klasik dengan dimediasi oleh resptor untuk

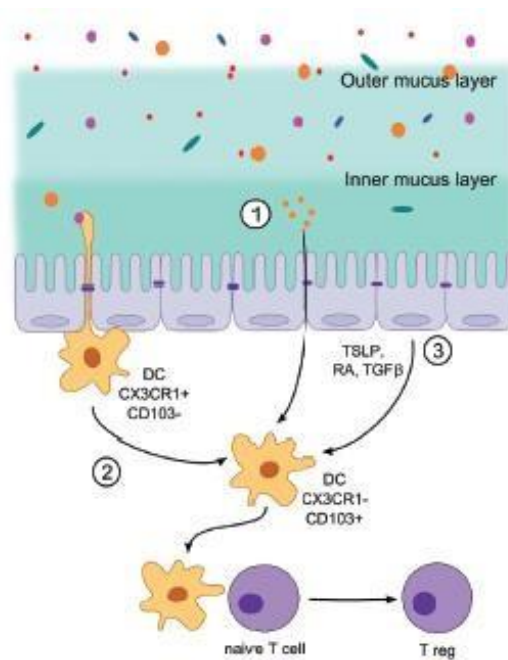
mengontrol ekspresi gen, modifikasi protein dan memberikan signal untuk mengaktifkan fungsi seluler (Moulton, 2018).



Gambar 6. Skema mekanisme estrogen pada respon seluler (Moulton, 2018)

Lactobacillus crispatus telah dilaporkan meningkatkan stabilitas mikrobiota vagina normal (Verstraelen dkk, 2009). Bakteri ini tidak ada pada pasien BV (Fredricks dkk, 2005; Zozaya-Hinchliffe dkk, 2010), dan dalam penelitian terbaru, *L. crispatus* adalah satu-satunya spesies yang berhubungan negatif dengan keempat kriteria Amsel (Srinivasan dkk, 2012). Metode dasar untuk koreksi *mikrobiocenosis* vagina yang terganggu adalah penggunaan preparat probiotik. Mengurangi efektivitas pengobatan berbasis antibiotik untuk pendekatan baru seperti penggunaan probiotik untuk profilaksis dan pengobatan kondisi genitourinari pada wanita. Kolonisasi *L. crispatus* strain CTV-05 pada vagina dilaporkan telah berhasil

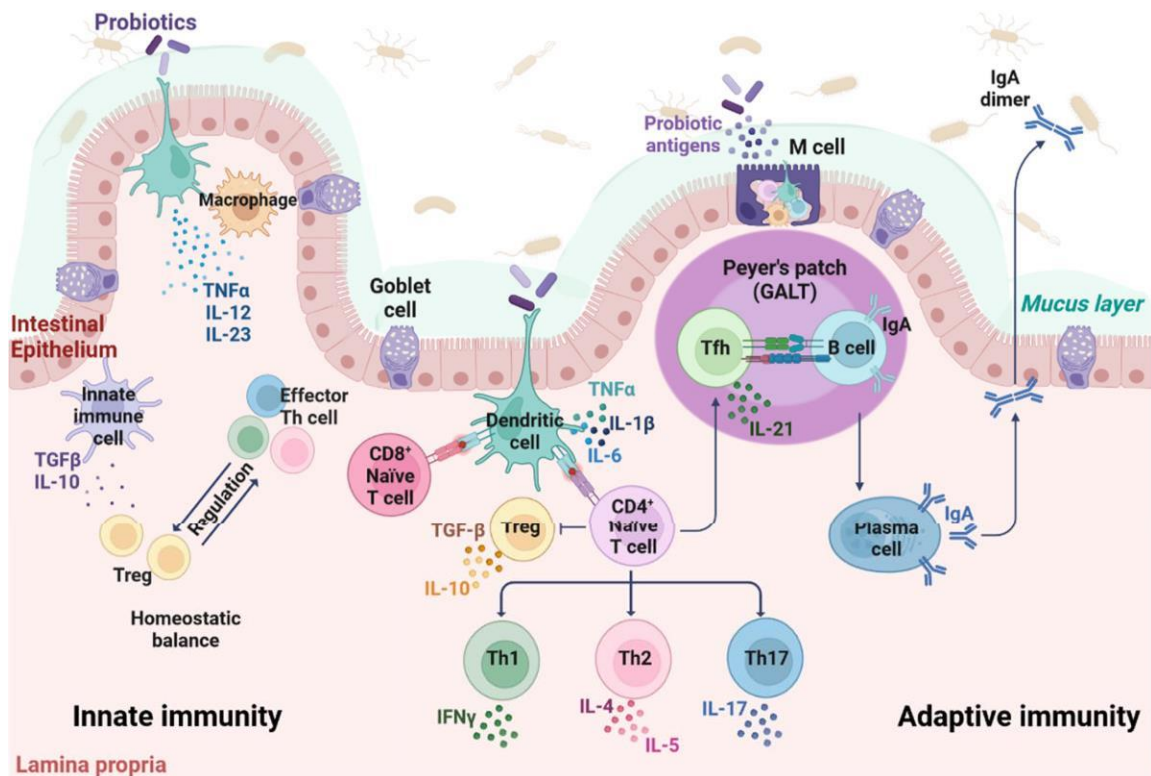
mengurangi kolonisasi patogen (Antonio & Hillier, 1999). *Lactobacillus crispatus* CTV-05 digunakan sebagai supositoria vagina untuk wanita sehat dengan riwayat infeksi saluran kemih berulang (ISK) (Czaja dkk, 2007; Stapleton dkk, 2011) dan untuk pengobatan BV (Hemmerling dkk, 2010).



Gambar 7. Mekanisme potensial immunomodulator *Lactobacillus* (Wells, 2011)

Probiotik berperan dalam respons imun bawaan dan adaptif inang dengan memodulasi sel imun seperti sel dendritik (DC), makrofag, serta limfosit B dan T. Interaksi antara sel usus inang dan probiotik terutama terjadi pada permukaan sawar usus, termasuk epitel usus dan lamina propria di bawahnya. Mikrobiota usus dipisahkan darinya oleh lapisan mukus yang disekresikan oleh sel goblet. Bakteri probiotik yang dikonsumsi

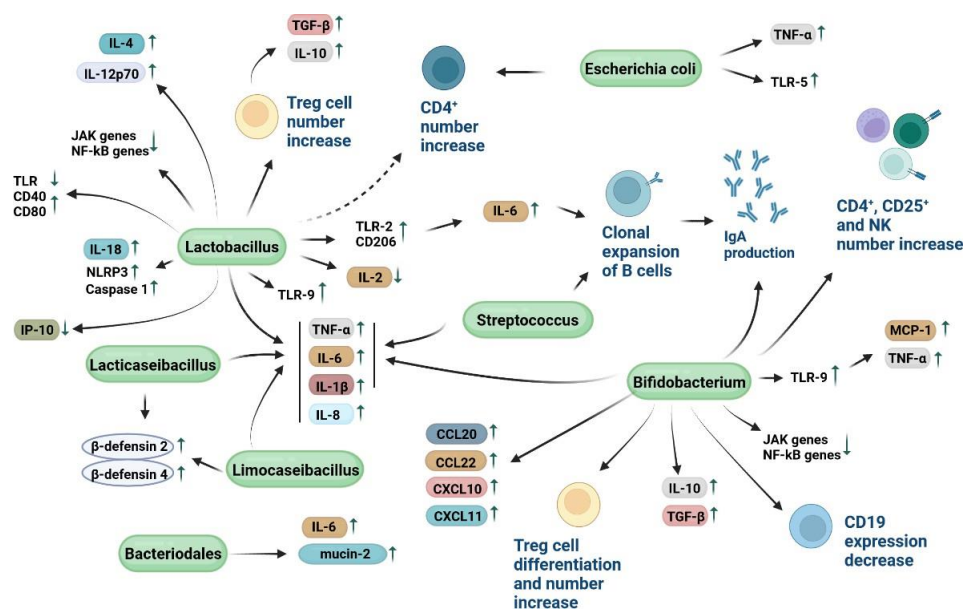
menempel pada sel epitel usus dan mengaktifkannya melalui reseptor pengenalan pola (PRR).



Gambar 8. Interaksi sel imun usus dan probiotik (Mazziotta et al., 2023)

Sitokinin yang distimulasi oleh bakteri probiotik menyebabkan aktivasi sel T regulator (Treg), yang menjaga homeostasis imun di mukosa usus. Treg merupakan penekan respons imun yang efektif dan memainkan peran kunci dalam membatasi respons imun. Antigen usus ditransfer ke DC melalui enterosit khusus yang dikenal sebagai sel mikrolipat (sel M), yang terletak di epitel yang melapisi bercak Peyer. Probiotik diproses langsung oleh sel dendrit (DC) di lamina propria dalam lumen usus. DC usus dapat mengaktifkan sel T naif CD8+/CD4+ dan mengarahkan respons sel T

pembantu terhadap pola Th1, Th2, Th17, atau pola regulasi. Respons imun Th1 terutama ditandai oleh produksi interferon (IFN)- γ dan terlibat dalam imunitas yang diperantarai sel. Respons imun Th2 meliputi pelepasan interleukin (IL)-4 dan IL-5, sehingga menginduksi imunitas humoral. Respons imun Th17 ditandai oleh produksi IL-17. Induksi Treg melepaskan IL-10 atau faktor pertumbuhan transformasi (TGF)- β . Selain itu, probiotik menginduksi pematangan sel B menjadi sel plasma penghasil imunoglobulin (Ig)A. Sel epitel usus melepaskan sitokin dan kemokin, menciptakan lingkungan mikro di lamina propria usus yang memungkinkan ekspansi klonal sel B untuk menghasilkan IgA. IgA bermigrasi melalui epitel ke lapisan mukus, tempat mereka mengendalikan perlekatan bakteri ke jaringan inang. Dua respons imun yang berbeda, yaitu imunitas bawaan dan adaptif, bekerja secara sinergis (Mazziotta et al., 2023).



Gambar 9. Mekanisme Probiotik (Mazziotta et al., 2023)

Mekanisme kerja bakteri probiotik. *Lactobacillus* dapat (i) menstimulasi sel T regulator (sel Treg) untuk memproduksi TGF-, interleukin-10 (IL-10), dan IL-8, (ii) meningkatkan kadar IL-6 yang disekresikan yang disekresikan dengan cara yang bergantung pada reseptor Toll-like (TLR)-2, sehingga menginduksi ekspansi klonal semua sel B penghasil IgA, sementara juga menstimulasi ekspresi reseptor mannan makrofag CD206, (iii) menghambat ekspresi Janus kinase (JAK) dan gen penambah rantai ringan kappa faktor nuklir dari sel B yang diaktifkan (NF- κ B), (iv) meningkatkan pelepasan IL-12p70 dan IL-4, (v) mengurangi ekspresi TLR dan meningkatkan ekspresi CD40 dan CD80, (vi) menurunkan kemokin proinflamasi IFN-inducible protein 10 (IP-10), (vii) meningkatkan ekspresi TLR-9, dan (viii) mendukung ekspresi protein reseptor domain oligomer pengikat nukleotida 3 (NLRP3), proteinase sistein-1 (Caspase-1), dan IL-18 (Mazziotta et al., 2023)

Lactobacillus dapat terlibat aktif dalam aktivasi dendritic cell CD103+ lamina propria (LP) melalui MAMPs yang akan mengakibatkan up regulasi MHC II dan menjadi molekul ko stimulasi yang dibutuhkan untuk signaling dan pengenalan antigen ke sel T naif pada jaringan limfoid. *Lactobacillus* juga dapat di ambil oleh sel dendritic epitel CX3CR1⁺ yang dapat secara langsung akan menyebabkan pergerakan CD103+ matur. Pemberian *lactobacillus* secara oral dapat menstimulasi sinyal epitel dan memproduksi berbagai sitokin seperti TGF β dan TSLP seperti faktor fenotipe tolerogenik pada CD103+ belum aktif pada lamina propria (Wells, 2011).

Mikrobiota pada vagina beradaptasi dengan perubahan pH vagina dan tingkat hormon. Pada perimenopause, penurunan jumlah *Lactobacillus* vagina menurunkan perannya dalam melindungi vagina terhadap kolonisasi bakteri lain. Akibatnya, ada lebih banyak spesies komensal yang hidup di vagina bila dibandingkan dengan periode reproduksi (Tsai CC dkk, 1987). Vagina pada fase pascamenopause sering memiliki kolonisasi organisme patogen. Organisme yang dapat diisolasi dari vagina wanita pascamenopause menggunakan metode kultur adalah *G. vaginalis* (27%), *U. urealyticum* (13%), *Prevotella* (33%) dan *Coliform* (41%). *Bacteroides* (40%) dan *E. coli* (35%) juga dapat ditemukan pada wanita pascamenopause yang tidak menjalani terapi penggantian hormon (Santoro & Randolph, 2011). Pada wanita pascamenopause, kolonisasi *E. coli* di vagina berbanding terbalik dengan *Lactobacillus*, pertumbuhan *Lactobacillus* yang cepat terkait dengan kolonisasi *E. coli* yang rendah (Sousa T dkk, 2008).

Pada wanita menopause, keberadaan flora normal *Lactobacillus* dianggap berkurang atau tidak ada. Gliniewicz (2019) menuliskan didapatkan hanya 50% wanita menopause yang didapatkan koloni *Lactobacillus* tanpa terapi hormon estrogen. Estrogen mendorong kolonisasi *Lactobacillus* di vagina seorang wanita yang memetabolisme glikogen untuk menghasilkan asam laktat dan memelihara pH vagina agar tetap rendah yang dapat menghambat pertumbuhan banyak patogen. Pada wanita menopause, sekresi estrogen menurun, atrofi epitel vagina, dan

glikogen tidak ada atau sangat berkurang. Penurunan estrogen menyebabkan penurunan kolonisasi *Lactobacillus* yang berhubungan dengan berkurangnya kadar glikogen, menyebabkan pH naik dan kolonisasi enterobacteria pada vagina meningkat. Secara klinis, ini bermanifestasi sebagai peningkatan prevalensi infeksi saluran kemih berulang.

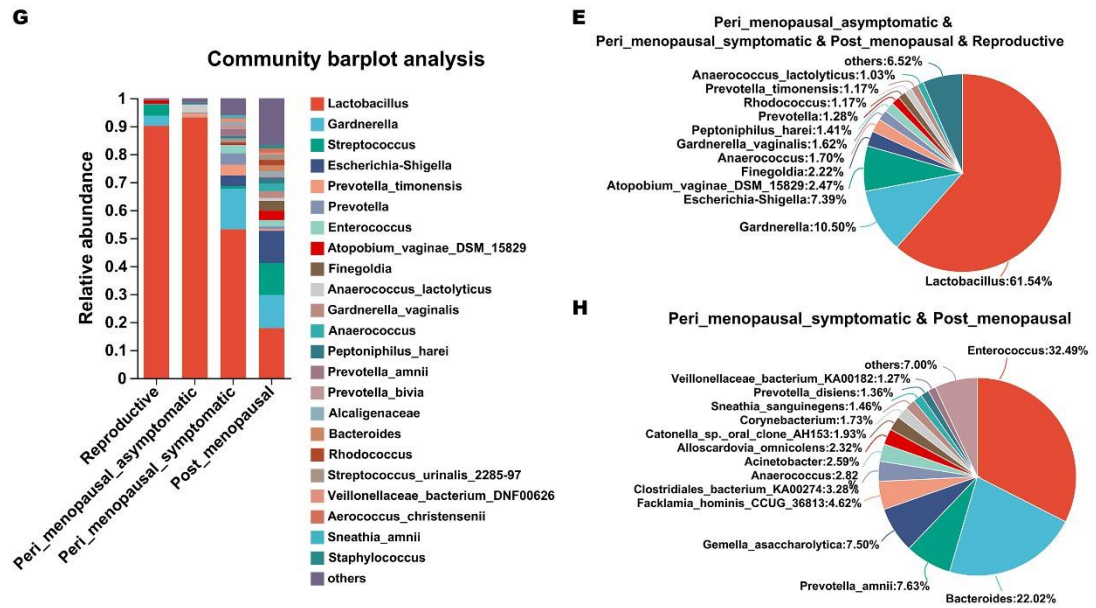
5. Mikrobiota Vagina Wanita

Keseimbangan mikrobiota vagina merupakan aspek penting dalam menjaga kesehatan sistem reproduksi wanita. Mikrobiota ini terutama didominasi oleh bakteri genus *Lactobacillus*, yang berperan dalam mempertahankan pH vagina yang asam, mencegah kolonisasi patogen, dan menjaga imunitas mukosa lokal. Komposisi mikrobiota vagina sangat dipengaruhi oleh usia, status hormonal, dan kondisi fisiologis wanita, terutama saat peralihan dari masa premenopause ke menopause (Gliniewicz, 2019).

Hasil analisis komposisi mikrobiota vagina pada wanita premenopause menunjukkan adanya variasi yang cukup tinggi antar individu. Berdasarkan gambar 10A, tampak bahwa pada beberapa subjek, genus *Lactobacillus* (terutama *Lactobacillus iners* dan *Lactobacillus gasseri*) masih mendominasi dengan proporsi >50%, seperti pada premenopause 1-3 dan premenopause 6.

Sebaliknya, pada individu di mana *Lactobacillus* tidak dominan atau bahkan absen, seperti pada premenopause 1 dan 7 (Gambar 10 A), terjadi peningkatan proporsi bakteri patogen oportunistik seperti *Gardnerella swidsinskii*, *Enterococcus faecalis*, dan *Streptococcus thermophilus*. Pola ini menunjukkan bahwa bila proporsi *Lactobacillus* menurun, komunitas mikrobiota akan diambil alih oleh bakteri non-*Lactobacillus*, yang berpotensi meningkatkan risiko disbiosis dan infeksi saluran reproduksi.

Diagram sunburst (Gambar gambar 10 B dan C) memperkuat temuan tersebut, dengan memperlihatkan bahwa bakteri dari filum *Firmicutes*, khususnya *Lactobacillaceae*, mendominasi pada sebagian besar individu, namun pada beberapa kasus komposisi mikrobiota menjadi lebih heterogen dengan meningkatnya bakteri dari family *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae*, hingga *Gardnerellaceae*. Mikrobiota vagina premenopause umumnya stabil dan didominasi *Lactobacillus*, namun dapat mengalami pergeseran bila terjadi gangguan lingkungan vagina, seperti perubahan hormonal, kebersihan, atau aktivitas seksual (Fettweis et al., 2019; Chen et al., 2021). Hal ini berbeda dengan kelompok menopause yang secara alamiah akan mengalami penurunan *Lactobacillus* tanpa makna patologi.



Gambar 11. Perbandingan mikrobiota vagina pada fase reproduktif, perimenopause simptomatis dan asimtomatis (Zeng et al., 2024)

Penelitian oleh Zeng et al. (2024) menunjukkan bahwa keanekaragaman mikrobiota vagina meningkat secara bertahap dari kelompok wanita reproduktif menuju kelompok postmenopause mengindikasikan adanya penurunan relatif *Lactobacillus* pada kelompok postmenopause, termasuk mereka yang tidak menunjukkan gejala GSM (genitourinary syndrome of menopause). Hal ini konsisten menunjukkan *Lactobacillus* berkaitan negatif dengan onset, tingkat keparahan, dan jenis gejala GSM (Zeng et al, 2024).

