



**EFEKTIVITAS PROBIOTIK *LACTOBACILLUS CRISPATUS*
SEBAGAI TERAPI PROFILAKSIS REKURENSI
VAGINOSIS BAKTERIAL**

**Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis dalam Kajian
Angka Kejadian Rekurensi dan Waktu Rekurensi**

Irvin Aldikha

NIM: 22040717320009

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
BAGIAN/KSM DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO/
RSUP DR. KARIADI
SEMARANG**

2022

**EFEKTIVITAS PROBIOTIK *LACTOBACILLUS CRISPATUS*
SEBAGAI TERAPI PROFILAKSIS REKURENSI
VAGINOSIS BAKTERIAL**

**Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis dalam Kajian
Angka Kejadian Rekurensi dan Waktu Rekurensi**

Tesis

**Untuk Memperoleh Gelar Dokter Spesialis
Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi
Semarang**

Oleh

Irvin Aldikha

NIM: 22040717320009

**EFEKTIVITAS PROBIOTIK *LACTOBACILLUS CRISPATUS*
SEBAGAI TERAPI PROFILAKSIS REKURENSI
VAGINOSIS BAKTERIAL**

**Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis dalam Kajian
Angka Kejadian Rekurensi dan Waktu Rekurensi**

disusun oleh:

Irvin Aldikha

NIM 22040717320009

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji Karya Ilmiah
Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang
pada tanggal 29 Juni 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima.

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

DR. Dr. Puguh Riyanto, SpKK(K),
FINS DV, FAADV
NIP. 19701216 200812 1 001

Dr. Asih Budiastuti, SpKK(K),
FINS DV, FAADV
NIP. 19600407 198703 2 001

Mengetahui,

Kepala Program Studi Dermatologi dan Venereologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. Widyawati, SpKK, FINS DV
NIP. 19841117 201012 2 006

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat memperoleh kesempatan dan kemampuan untuk menyelesaikan karya ilmiah akhir ini dengan judul:

EFEKTIVITAS PROBIOTIK *LACTOBACILLUS CRISPATUS* SEBAGAI TERAPI PROFILAKSIS REKURENSI VAGINOSIS BAKTERIAL

Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis dalam Kajian Angka Kejadian Rekurensi dan Waktu Rekurensi

sebagai salah satu syarat kelulusan bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis juga mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada Yang Terhormat:

1. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**, atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan spesialis di Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. **Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang**, atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan spesialis di Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

3. **Ketua Bagian Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Dr. Buwono Puruhito, SpKK, FINS DV**, yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
4. **Ketua KSM Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang, Dr. Holy Ametati, SpKK, FINS DV**, yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
5. **Ketua Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Dr. Widyawati, SpKK, FINS DV** yang telah memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan karya ilmiah akhir ini, serta memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
6. **DR. Dr. Puguh Riyanto, SpKK(K), FINS DV, FAADV**, sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
7. **Dr. Asih Budiastuti, SpKK(K), FINS DV, FAADV**, sebagai pembimbing kedua yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
8. **Dr. Diah Adriani Malik, SpKK(K), FINS DV, FAADV**, sebagai penguji pertama yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

9. **Dr. Retno Indar Widayati, Msi, SpKK(K), FINS DV, FAADV**, sebagai penguji kedua yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
10. **Dr. Muslimin, SpKK(K), FINS DV, FAADV**, sebagai penguji ketiga yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
11. **DR. Dr. Hardian**, sebagai konsultan statistik dan metodologi penelitian yang telah membantu dan memberikan bimbingan serta petunjuk dalam penyusunan usulan penelitian dan pengolahan data karya ilmiah akhir ini.
12. **Staf pengajar Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr Kariadi Semarang, Dr. S. Buditjahjono, SpKK(K) (alm), Prof. Dr. Kabulrachman, SpKK(K), Dr. Sugastiasri Sumaryo, SpKK(K), Dr. Paulus Yogyartono, SpKK(K) (alm), Dr. E. S. Indrayanti, SpKK(K), Dr. Soejoto, SpKK(K), PAK, Dr. Subakir, SpMK(K), SpKK(K), Prof. DR. Dr. Prasetyowati Subchan, SpKK(K), Dr. Irma Binarso, SpKK(K), MARS, Dr. T. M. Sri Redjeki S, SpKK(K), MSi.Med, Dr. R. Sri Djoko Susanto, SpKK(K), Dr. Lewie Suryaatmadja, SpKK(K), Dr. Meilien Himbawani, SpKK(K), MSi.Med, Dr. Dhiana Ernawati, SpKK(K), Dr. Widyastuti, SpKK, Dr. Y. F. Rahmat Sugianto, SpKK, Dr. Novi Kusumaningrum, SpKK, PhD, DR. Dr. Renni Yuniati, SpKK, DR. Dr. Radityastuti, SpKK, Dr. Galih Sari Damayanti, SpKK, DR. Dr. Liza Afriliana, SpKK, dan Dr. Aria Hendra Kusuma, SpKK**, yang telah

memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

13. **Orang tua tercinta, Khairil Anwar, Ellyani, Baruddin Hassim, dan Nurfadillah** yang senantiasa mendoakan, mengarahkan, memberikan semangat, dorongan dan nasihat yang berharga hingga penulis dapat mencapai tahap kehidupan seperti saat sekarang.
14. **Istri tercinta, Dwi Nawang Wulan**, yang senantiasa mendoakan, memberikan dukungan, dorongan dan semangat, **serta anak-anak tercinta, Valerio Alvian Muhammad dan Ovellia Anvila Callista**, yang menjadi sumber semangat penulis dalam menyelesaikan pendidikan dokter spesialis.
15. **Saudari tercinta, Kharlya Ulfiyani dan keluarga**, yang telah memberikan kasih sayang, doa, semangat dan dukungan selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
16. **Sahabat-sahabat penulis, Syamsul Arifin, Rizcky Erika, Tamara Friska, M. Zuldani Karami, Stephanie Nathania, Imelda Gunawan, Felyana Gunawan, dan teman-teman Fantastic 8**, yang telah menjadi keluarga, teman diskusi dan teman dalam suka duka menyelesaikan setiap tugas, ujian, karya ilmiah akhir sehingga perjalanan pendidikan dokter spesialis ini penuh hal yang menyenangkan dan indah untuk dikenang.
17. **Seluruh teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang**, yang telah memberikan dukungan, motivasi dan kerja sama selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
18. **Mbak Yanti, Mbak Ida, Mbak Umi, dan Mbak Nana** atas semua bantuan, kerja sama dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

19. **Bu Endang Poncowati, Bu Siti Jumronah, Pak Wuryanto, Pak Sriyono**, perawat dan petugas administrasi Klinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah membantu dan bekerja sama selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
20. **Penulis artikel yang diikutsertakan dalam penelitian ini**, yang telah memberikan kontribusi dalam memberikan data dan bahan penelitian.
21. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, atas segala bantuan, dukungan dan kerja sama selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkat dan rahmat-Nya atas keikhlasan dan budi baik semua pihak yang telah membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi.

Semoga karya ilmiah ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan serta bagi pelayanan kesehatan dalam bidang dermatologi dan venereologi. Segala kritik dan saran yang membangun akan senantiasa penulis terima dengan hati dan tangan terbuka.

Semarang, Juni 2022

Irvin Aldikha

ABSTRAK

EFEKTIVITAS PROBIOTIK *LACTOBACILLUS CRISPATUS* SEBAGAI TERAPI PROFILAKSIS REKURENSI VAGINOSIS BAKTERIAL

Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis dalam Kajian Angka Kejadian Rekurensi dan Waktu Rekurensi

Irvin Aldikha, Puguh Riyanto, Asih Budiastuti

Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP
Dr. Kariadi Semarang

Latar Belakang: Vaginosis bakterial (VB) merupakan salah satu penyebab utama keputihan pada wanita yang dialami oleh 15 – 50% wanita usia reproduksi di seluruh dunia. Regimen pengobatan untuk VB saat ini adalah dengan terapi antibiotik, namun angka rekurensinya cukup tinggi. Pemberian probiotik menunjukkan dapat mengobati atau mencegah rekurensi pada VB. Salah satu probiotik tersebut adalah *Lactobacillus crispatus*.

Tujuan: Menilai efektivitas probiotik *Lactobacillus crispatus* sebagai terapi profilaksis rekurensi vaginosis bakterial.

Metode: Hasil pencarian *database* secara *online* di *Pubmed-MEDLINE*, *Scopus*, *EBSCO*, *Cambridge Core*, *ProQuest*, *Cochrane library*, *ClinicalTrials.gov*, dan *Google Scholar*, didapatkan 4 artikel yang disertakan dalam tinjauan sistematis (n=516 subjek), 3 artikel diantaranya diikutsertakan dalam meta-analisis (n=350 subjek).

Hasil: Meta-analisis efektivitas pemberian probiotik *L. crispatus* dibandingkan kelompok plasebo terhadap kejadian rekurensi vaginosis bakterial menunjukkan data bersifat homogen ($Q=2,170$, $df=2$; $p=0,338$, $Tau^2=0,026$). Hasil meta-analisis menunjukkan nilai *Q* statistik adalah z *value*= -2,683; ($p=0,007$) dan nilai *Risk Ratio* secara *overall* adalah 0,694 (95% CI= 0,532 s/d 0,906) dengan $p=0,007$. Hal ini menunjukkan kelompok yang mendapatkan pemberian probiotik *L. crispatus* mempunyai risiko 0,694 X lebih rendah untuk mengalami rekurensi VB dibandingkan yang mendapatkan plasebo. Hasil *test for overall effect* dijumpai waktu rekurensi kelompok plasebo lebih singkat dibandingkan kelompok probiotik dengan *overall* rerata perbedaan waktu rekurensi antara kelompok probiotik dengan kelompok plasebo adalah $-0,960 \pm 0,20$ (Z *value*= -4,730; $p<0,001$). Hasil tinjauan sistematis menunjukkan bahwa pemberian probiotik *L. crispatus* aman diberikan, mencegah rekurensi dan memperlama terjadinya rekurensi VB.

Kesimpulan: Hasil tinjauan sistematis dan meta-analisis menunjukkan bahwa pemberian probiotik *Lactobacillus crispatus* setelah terapi antibiotik dapat mengurangi angka kejadian rekurensi VB dan memperlama terjadinya rekurensi pada VB.

Kata kunci: vaginosis bakterial, probiotik, *Lactobacillus crispatus*

ABSTRACT

THE EFFECTIVENESS OF *LACTOBACILLUS CRISPATUS* PROBIOTICS AS PROPHYLACTIC THERAPY FOR BACTERIAL VAGINOSIS RECURRENCE: A Systematic Review and Meta-analysis in the Study of Recurrence Rate and Recurrence Time

Irvin Aldikha, Puguh Riyanto, Asih Budiastuti

Department of Dermatovenereology, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang, Indonesia

Introduction: Bacterial vaginosis (BV) is one of the main causes of *fluor albus* in women which is found in 15 – 50% of all reproductive age in the world. Regimen therapy for bacterial vaginosis consists of antibiotics, but the recurrence rates remain high. Probiotics appear to have an effect on treating or preventing bacterial vaginosis recurrence. One of the probiotics is *Lactobacillus crispatus*.

Aim: To assess the effectiveness of the probiotic *Lactobacillus crispatus* as a prophylactic therapy for bacterial vaginosis recurrence.

Methods: The result of online searching on *Pubmed-MEDLINE*, *Scopus*, *EBSCO*, *Cambridge Core*, *ProQuest*, *Cochrane library*, *ClinicalTrials.gov*, and *Google Scholar* databases had found 4 relevant articles included in this systematic review (n=516 subjects), from which 3 articles were used in meta-analysis (n=350 subject).

Results: The meta-analysis of effectiveness of *L. crispatus* probiotics intervention group compared to the placebo group showed a homogeneity in data ($Q=2.170$, $df=2$; $p=0.338$, $Tau^2=0.026$). Meta-analysis showed the value of Q statistic was z value = -2,683; ($p=0,007$) and overall risk ratio was 0.694 (95% CI= 0.532 to 0.906) with $p=0.007$. This demonstrated that the group with *L. crispatus* probiotics had 0.694 times lower risk in having bacterial vaginosis recurrence compared to the placebo group. The test for overall effect found the time to recurrence of placebo group was shorter compared to probiotics group with overall mean time to recurrence between probiotics group and placebo group was -0.960 ± 0.20 (Z value= -4,730; $p<0,001$). Systematic review showed the administration of probiotic *L. crispatus* prevented recurrence and prolonged the occurrence of BV recurrence with a good safety profile.

Conclusion: Systematic review and meta-analysis results show that *Lactobacillus crispatus* probiotics administration after antibiotics therapy can significantly lower the incidence of bacterial vaginosis recurrence and prolong the time to recurrence.

Keywords: bacterial vaginosis, probiotics, *Lactobacillus crispatus*