

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Vaginosis bakterial (VB) merupakan salah satu penyebab utama keputihan pada wanita yang dialami oleh 15 – 50% wanita usia reproduksi di seluruh dunia.^{1,2} Prevalensi dan distribusi VB bervariasi di antara seluruh populasi dunia. Prevalensi VB secara global di dunia didapatkan sebesar 29,2%³ dan 32% pada wanita di Indonesia.⁴ Berdasarkan penelitian di Divisi Infeksi Menular Seksual (IMS) Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2012 – 2014 didapatkan 33 pasien baru VB dengan usia terbanyak ditemukan pada kelompok usia 25 – 44 tahun (57,6%).⁵

Vaginosis bakterial adalah hasil dari disbiosis vagina yang disebabkan oleh pertumbuhan berlebihan bakteri anaerob dengan penurunan populasi *Lactobacillus* di vagina. Keadaan ini merupakan faktor risiko terjadinya kelahiran prematur, korioamnionitis, infeksi neonatal dan kelainan reproduksi lainnya. Disisi lain, vaginosis bakterial juga dapat meningkatkan risiko terkena penyakit IMS lainnya, termasuk *Human immunodeficiency virus* (HIV).⁶

Diagnosis vaginosis bakterial dapat ditegakkan dengan berbagai macam tes diagnostik. Metode yang paling umum dipakai adalah kriteria *Amsel* dan skor *Nugent*. Menurut *Amsel* (1983), VB ditegakkan bila didapatkan 3 dari 4 kriteria, yaitu duh vagina homogen, tipis, putih atau keabuan; pH vagina > 4,5; *clue cells* (+) pada pewarnaan gram (sedikitnya 20% dari seluruh epitel pada sediaan basah); dan *whiff test* (+) yaitu apabila tes amin positif di mana duh tubuh vagina berbau amis setelah penambahan KOH 10%. Skor *Nugent* pada pewarnaan Gram dipertimbangkan

sebagai baku emas dalam diagnosis VB. Skor ini dihitung dari jumlah *Lactobacillus*, *Gardnerella* dan berbagai morfotipe bakteri perlapang pandang besar. Jumlah skor tersebut berkisar antara 0 – 10 dan dinyatakan sebagai VB jika didapatkan skor 7 – 10. Kriteria diagnosis berdasarkan *Amsel* (3 dari 4 kriteria) dan skor *Nugent* (7 – 10) untuk pertama kali terinfeksi VB dan terjadinya rekurensi VB adalah sama.^{7,8}

Regimen pengobatan saat ini untuk VB adalah terapi antibiotik yang berupa metronidazole atau klindamisin secara oral atau intravagina.¹ Beberapa hasil penelitian menunjukkan setelah terapi dengan agen antibiotik tersebut ternyata didapatkan angka rekurensi yang cukup tinggi, yaitu 57 – 90% dalam waktu 1 – 3 bulan dan 34 – 51% dalam waktu 1 tahun.⁹ Rekurensi pada vaginosis bakterial dapat menyebabkan gangguan emosional, seksual dan sosial serta beban ekonomi yang besar dalam bidang kesehatan. Oleh karena itu, pencegahan rekurensi VB memerlukan terapi dengan agen yang baru.² Beberapa studi klinis menunjukkan pemberian probiotik dapat mengurangi gejala dan mencegah rekurensi pada VB.⁶

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat kesehatan bila dikonsumsi dalam jumlah yang sesuai.¹⁰ Banyak penelitian telah membuktikan efektivitas suplementasi probiotik dalam pengobatan atau pencegahan berbagai infeksi vagina, seperti vaginosis bakterial, kandidiasis vulvovaginalis dan gonore.^{11,12} Sebagian besar bakteri probiotik termasuk ke dalam genus *Lactobacillus*.¹ Beberapa strain dan spesies *Lactobacillus* seperti *L. rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* RC-14, *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. fermentum* telah diteliti sebagai probiotik di vagina untuk mengobati atau mencegah VB.¹³

Lactobacillus crispatus merupakan salah satu spesies *Lactobacillus* yang paling banyak ditemukan pada vagina, paling aktif, stabil dan protektif. *Lactobacillus crispatus* memiliki

kemampuan mencegah mikroorganisme patogen dengan melakukan adhesi pada epitel vagina dan memiliki peran penting dalam menghambat pertumbuhan bakteri lainnya dengan cara memproduksi zat-zat yang bersifat anti mikroba, seperti asam laktat, H₂O₂, bakteriosin, zat yang menyerupai bakteriosin serta biosurfaktan.^{6,14}

Beberapa penelitian klinis telah meneliti penggunaan strain tunggal *L. crispatus* atau kombinasi dengan spesies *Lactobacillus* lain sebagai probiotik. Strain tunggal yang telah diteliti di antaranya adalah *L. crispatus* GAI 98332 sebagai pencegahan rekurensi infeksi saluran kemih (ISK), *L. crispatus* CTV-05 (Lactin-V) dan *L. crispatus* IP 174178 (Physioflor) sebagai pencegahan terhadap rekurensi VB.¹⁴ Kombinasi probiotik *L. crispatus* LMG S-29995, *L. brevis*, dan *L. acidophilus* (verum) juga telah terbukti berperan dalam pencegahan rekurensi VB.¹⁵

Rute pemberian untuk probiotik *L. crispatus* bisa melalui oral atau intravagina. Rute melalui intravagina lebih dipilih karena menguntungkan dalam efisiensi dosis, frekuensi penggunaan, dan tidak terganggu oleh penyerapan gastrointestinal. Pemberian secara intravagina juga langsung menuju ke dalam vagina, baik itu dalam sediaan kapsul atau *powder* menggunakan aplikator vagina (seperti tampon yang sudah terisi) yang diharapkan terjadi peningkatan kolonisasi dari spesies probiotik tersebut di vagina sehingga dapat memberikan manfaat yang diharapkan.¹⁴

Berbagai penelitian dengan probiotik *L. crispatus* setelah pengobatan dengan antibiotik menunjukkan dapat mengurangi angka kejadian rekurensi VB dan memperlama waktu terjadinya rekurensi.^{6,14} Hal inilah yang menjadi dasar penelitian untuk menilai efektivitas probiotik *Lactobacillus crispatus* sebagai terapi profilaksis rekurensi vaginosis bakterial.

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1. Rumusan Masalah Umum

Apakah probiotik *Lactobacillus crispatus* efektif sebagai terapi untuk profilaksis rekurensi vaginosis bakterial?

1.2.2. Rumusan Masalah Khusus

1. Apakah ada perbedaan angka kejadian rekurensi antara kelompok yang mendapatkan probiotik *Lactobacillus crispatus* dan kelompok yang mendapatkan plasebo pada pasien vaginosis bakterial?
2. Apakah ada perbedaan waktu rekurensi antara kelompok yang mendapatkan probiotik *Lactobacillus crispatus* dan kelompok yang mendapatkan plasebo pada pasien vaginosis bakterial?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dari tinjauan sistematik dan meta-analisis ini adalah untuk menilai efektivitas probiotik *Lactobacillus crispatus* sebagai terapi profilaksis rekurensi vaginosis bakterial.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan umum tersebut selanjutnya dibagi menjadi tujuan khusus untuk menganalisis secara kuantitatif dan kualitatif :

1. Menilai perbedaan angka kejadian rekurensi antara kelompok yang mendapatkan probiotik *Lactobacillus crispatus* dan kelompok yang mendapatkan plasebo pada pasien vaginosis bakterial.
2. Menilai perbedaan waktu rekurensi antara kelompok yang mendapatkan probiotik *Lactobacillus crispatus* dan kelompok yang mendapatkan plasebo pada pasien vaginosis bakterial.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan mengenai efektivitas pemberian probiotik *Lactobacillus crispatus* sebagai terapi profilaksis rekurensi vaginosis bakterial.

1.4.2. Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini dapat menjadi masukan dan pertimbangan bagi para klinisi untuk memberikan probiotik *Lactobacillus crispatus* sebagai terapi profilaksis setelah pengobatan dengan antibiotik untuk menurunkan angka kejadian rekurensi dan memperlama waktu terjadinya rekurensi pada pasien vaginosis bakterial.

1.4.3. Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi untuk masyarakat tentang kegunaan pemberian probiotik *Lactobacillus crispatus* sebagai terapi profilaksis rekurensi vaginosis bakterial.

1.4.4. Penelitian

Hasil penelitian ini menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas pemberian probiotik *Lactobacillus crispatus* sebagai terapi profilaksis rekurensi vaginosis bakterial.

1.5. Keaslian Penelitian

Pencarian data secara online di *Pubmed-MEDLINE*, *Scopus*, *EBSCO*, *Cambridge Core*, *ProQuest*, *Cochrane library*, *ClinicalTrials.gov*, dan *Google Scholar* maupun *hand searching* dari perpustakaan sampai dengan tanggal 30 Mei 2021 tidak menemukan adanya publikasi terkait tinjauan sistematik dan meta-analisis tentang efektivitas probiotik *Lactobacillus crispatus* sebagai terapi profilaksis rekurensi vaginosis bakterial.

Tabel 1. Keaslian penelitian

Nama peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode penelitian	Kriteria Eligibilitas	Sumber Jurnal	Parameter penilaian	Hasil	Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan
Mitavania, dkk. Perbandingan angka kekambuhan <i>bacterial vaginosis</i> antara terapi metronidazole tunggal dengan kombinasi metronidazole dan probiotik : metaanalisis 2020 ¹⁶	Meta-analisis	Studi acak terandomisasi, wanita VB usia reproduksi (18 - 50 tahun) dengan skor <i>Nugent</i> 7-10	<i>Database</i> kedokteran (Pubmed, Cochrane Database) dari tahun 2000 – 2019, menggunakan 3 jurnal <i>randomized controlled trial</i> (RCT)	Membandingkan angka kekambuhan pengobatan metronidazole tunggal dibandingkan kombinasi metronidazole dan probiotik pada vaginosis bakterial (VB) selama 30 hari dengan skor <i>Nugent</i>	Didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,04$) terhadap angka kekambuhan VB yang dilakukan terapi kombinasi (metronidazole dan probiotik) bila dibandingkan terapi metronidazole tunggal	Probiotik yang diberikan merupakan <i>L. crispatus</i> , parameter yang digunakan adalah kriteria <i>Amsel</i> dan skor <i>Nugent</i> serta akan dilakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis
De Vrese M, dkk. <i>Impact of oral administration of four Lactobacillus strains on Nugent score – systematic review and meta-analysis</i> 2019 ¹⁷	Tinjauan sistematis dan meta-analisis	Penelitian <i>randomised clinical trials</i> (RCTs) yang menggunakan campuran probiotik yang terdiri dari 4 strain <i>Lactobacillus</i> (<i>L. crispatus</i> LbV 88 (DSM 22566), <i>L. gasseri</i> LbV 150N (DSM 22583), <i>L. jensenii</i> LbV 116 (DSM 22567) dan <i>L. rhamnosus</i> LbV96 (DSM 22560)) pada disbiosis vagina	<i>Database</i> elektronik Pubmed / Medline, Embase dan Cochrane tanpa melihat tanggal publikasi, menggunakan 4 jurnal <i>randomised clinical trials</i> (RCTs)	Membandingkan skor <i>Nugent</i> sebelum dan sesudah pemberian terapi oral campuran 4 strain <i>Lactobacillus</i> sp	Pemberian probiotik oral yang mengandung <i>L. crispatus</i> LbV 88 (DSM 22566), <i>L. gasseri</i> LbV 150N (DSM 22583), <i>L. jensenii</i> LbV 116 (DSM 22567) dan <i>L. rhamnosus</i> LbV96 (DSM 22560) baik sebagai yogurt atau dalam bentuk kapsul, dapat meningkatkan jumlah mikroba dalam berbagai bentuk disbiosis vagina	Probiotik yang diberikan merupakan <i>L. crispatus</i> , parameter yang digunakan adalah kriteria <i>Amsel</i> dan skor <i>Nugent</i> serta akan dilakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis

Nama peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode penelitian	Kriteria Eligibilitas	Sumber Jurnal	Parameter penilaian	Hasil	Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan
Wang Z, dkk. <i>Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis</i> 2019 ¹⁸	Tinjauan sistematik dan meta-analisis	Berdasarkan kerangka PICOS: wanita yang sedang hamil dan menyusui dengan VB (sesuai kriteria Amsel atau Hay/Ison), sediaan probiotik (tanpa melihat strain, dosis, cara pemberian), kelompok kontrol menggunakan plasebo atau bahan aktif lain	<i>Database</i> elektronik Medline, Embase, Cochrane library, Web of science, Lilacs, Clinicaltrial.gov, dan Google Scholar hingga 1 Maret 2018, menggunakan 10 jurnal RCT	Membandingkan efektivitas dan keamanan terapi pada kelompok yang hanya menggunakan probiotik saja dengan kelompok probiotik dan antibiotik pada pasien vaginosis bakterial, kemudian dievaluasi dengan kriteria <i>Amsel</i> dan skor <i>Nugent</i> di hari ke 30 dan lebih dari 60 hari	Terapi yang hanya menggunakan probiotik aman digunakan dan mungkin memberikan manfaat jangka pendek dan jangka panjang untuk pengobatan VB	Probiotik yang diberikan merupakan <i>L. crispatus</i> , menilai efektivitas probiotik dalam pencegahan rekurensi VB serta akan dilakukan tinjauan sistematik dan meta-analisis

Berikut beberapa penelitian mengenai uji klinis penggunaan probiotik *L. crispatus* sebagai terapi profilaksis rekurensi vaginosis bakterial yang akan diteliti (tabel 2) :

Tabel 2. Penelitian uji klinis probiotik *L. crispatus* sebagai terapi profilaksis rekurensi VB

Nama peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode penelitian	Parameter penilaian	Hasil
Anke Hemmerling, dkk. <i>Phase 2a study assessing colonization efficiency, safety, and acceptability of Lactobacillus crispatus CTV-05 in women with bacterial vaginosis.</i> J Am STD 2010 ¹⁹	<i>Randomized Controlled Trial</i> menggunakan 18 orang kelompok probiotik <i>L. crispatus</i> (Lactin-V) 2x10 ⁹ CFU/dosis powder tampon seperti aplikator vagina 1x/ hari selama 5 hari (hari 1 – 5) diikuti 1 minggu selama 2 minggu (hari 12 dan 19) dibandingkan dengan 6 orang kelompok plasebo pada wanita usia 18 – 50 tahun (premenopause) dengan VB dan sudah diterapi metronidazole gel 0,75% (metrogel) selama 5 hari	Kriteria <i>Amsel</i> Skor <i>Nugent</i>	Probiotik Lactin-V berkolonisasi baik, aman dan dapat diterima. Jumlah rekurensi VB pada kelompok Lactin-V lebih sedikit dibandingkan kelompok plasebo
J.M. Bohbot, dkk. <i>Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized Lactobacillus crispatus IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence.</i> J Gynecol Obstet Hum Reprod 2018 ⁶	<i>Randomized Controlled Trial</i> menggunakan 50 orang kelompok probiotik <i>L. crispatus</i> IP 174178 (Physioflor) 1x10 ⁹ CFU/gr kapsul intravagina 1x/hari selama 14 hari, selama 2 siklus menstruasi pertama dan 14 hari berikutnya pengobatan yang sama untuk 2 siklus menstruasi berikutnya, dibandingkan dengan 48 orang kelompok plasebo pada wanita usia > 18 tahun (premenopause) dengan VB serta sudah mendapatkan terapi metronidazole 2x500 mg selama 7 hari	Kriteria <i>Amsel</i> Skor <i>Nugent</i>	Pemberian probiotik Physioflor® dapat mengurangi angka dan waktu rekurensi VB dibandingkan kelompok plasebo
Craig R. Cohen, dkk. <i>Randomized trial of Lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis.</i> N Eng J Med. 2020 ²	<i>Randomized Controlled Trial</i> menggunakan 152 orang kelompok probiotik CTV-05 (Lactin-V) 2x10 ⁹ CFU/dosis powder intravagina 4x/hari selama 1 minggu dilanjutkan 2x/ minggu selama 10 minggu dibandingkan dengan 76 orang kelompok plasebo pada wanita berusia 18 – 45 tahun (premenopause) dengan VB dan sudah mendapatkan terapi metronidazole 0,75% gel intravagina selama 5 hari	Kriteria <i>Amsel</i> Skor <i>Nugent</i>	Pemberian probiotik Lactin-V setelah terapi metronidazole gel menurunkan insiden rekurensi VB dibandingkan kelompok plasebo

Nama peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode penelitian	Parameter penilaian	Hasil
Halyna Reznichenko, dkk. <i>Oral intake of Lactobacilli can be helpful in symptomatic bacterial vaginosis: a randomized clinical study.</i> J Low Genit Tract Dis 2020 ¹⁵	<i>Randomized Controlled Trial</i> menggunakan 82 orang kelompok verum yang menerima 1 kapsul (dosis 5,4 milyar <i>L. crispatus</i> LMG S-29995, <i>L. brevis</i> , dan <i>L. acidophilus</i> dengan proporsi masing-masing 60%, 20%, and 20%), dibandingkan dengan 84 orang kelompok plasebo selama 2x/hari selama 7 hari dan dilanjutkan 1x/hari selama hari ke-8 sampai 120 pada wanita usia 18 – 45 tahun dengan VB dan sudah diterapi dengan metronidazole.	Kriteria Amsel Skor Nugent	Pemberian <i>L. crispatus</i> LMG S-29995, <i>L. brevis</i> , dan <i>L. acidophilus</i> aman digunakan, dapat menurunkan angka rekurensi VB secara signifikan, dan memperlama waktu terjadinya rekurensi pada wanita usia subur