

BAB 2

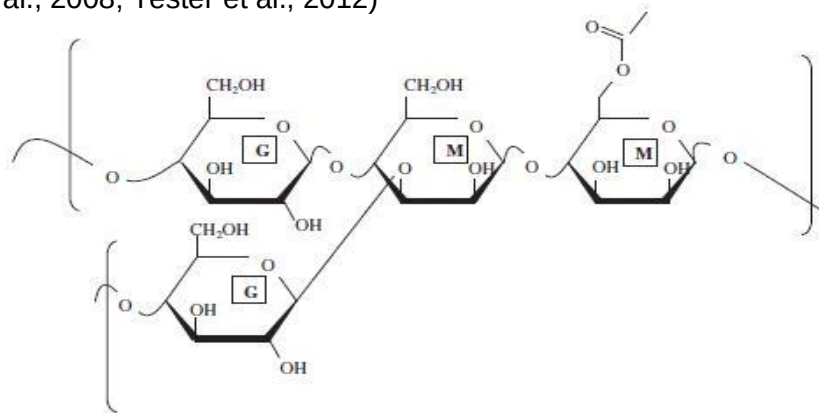
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Glucomannan*

2.1.1. Pengertian *Glucomannan*

Glucomannan adalah polisakarida dari jenis hemiselulosa yang terdiri dari ikatan rantai galaktosa, glukosa dan mannose. Ikatan rantai utamanya adalah glukosa dan mannose (Khanna, 2003).

Glucomannan terhidrolisis (hidrolisat glukomannan) yang diekstrak (sebagai polisakarida) dari tanaman Konjac yang banyak digunakan di Asia sebagai sumber pangan. Hidrolisat glukomannan diperoleh dari hidrolisis secara enzimatis, polisakarida glukomannan tanaman Konjac. Material prebiotik ini telah diuji baik *in vitro* maupun *in vivo* dan berhasil, yang ditunjukkan dengan peningkatan pertumbuhan *Lactobacilli* atau *Bifidobacteria* dan berkurangnya patogen. Pertumbuhan bakteri yang menguntungkan berguna untuk menekan pertumbuhan patogen, dengan diproduksinya substansi anti mikrobial (asam, H_2O_2 dan *bacteriocyn*) maka keberadaan prebiotik ini akan meningkatkan pertumbuhan *Lactobacillus* yang menguntungkan. (Al-Ghazzewi et al., 2007; Sutherland et al., 2008; Elamir et al., 2008; Tester et al., 2012)



Gambar 2.1. Struktur kimia dari bagian glukomannan. G, glukosa; M, mannose (Tester dan Al-Ghazzewi, 2013)

2.1.2. Sumber Glucomannan

Pada tabel dibawah ini di sebutkan beberapa sumber untuk mendapatkan Glucomannan :

Tabel 2.1 Sumber glukomanan polisakarida, komposisi dan derajat polimerisasi (DP).

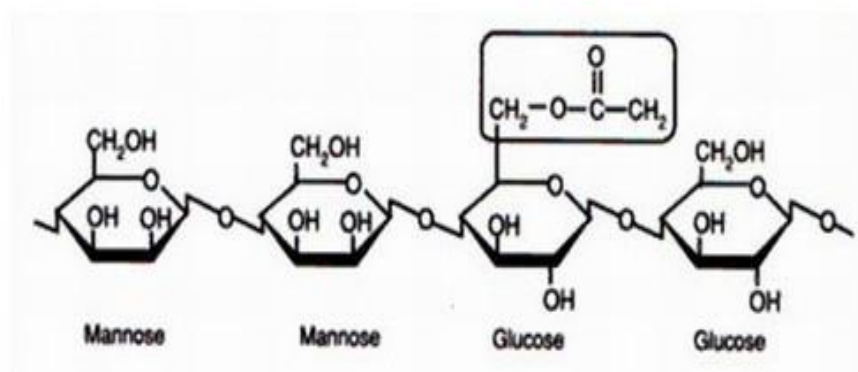
Asal Botani	Mannose : Glukosa Ratio (MGR)	Derajat
		Polimerasi (DP)
Eastern white pine (<i>Pinus strobes</i>)	3:8:1	90
Higanbana (<i>Lycoris radiata</i>)	4:0:1	73
Konjac (<i>Amorphophallus konjac</i>)	1:6:1	6200
Lily (<i>Lilium auratum</i>)	2:7:1	220
Orchid (<i>Tubera salep</i>)	3:2:1	600
Ramie (<i>Boehmeria nivea</i>)	1:8:1	10800
Redwood (<i>Sequois sempervirens</i>)	4:2:1	60
Suisen (<i>Narcissus tazetta</i>)	1:5:1	-

(Sumber: Khanna,2003)

2.1.3. *Amorphophallus Konjac*

Tester dan Al-Ghazzewi (2013) menyatakan bahwa konjak *Glucomannan Hydrolisates* sebuah hidrokoloid yang larut dalam air diperoleh dari tepung konjac dengan ekstraksi air. Tepung konjac adalah produk dari akar tanaman tahunan *Amorphophallus Konjac*. Komponen utama dari karet konjac adalah unit D-mannose dan D-glukosa di jatah molar 1,6 : 1,0, dihubungkan dengan β - (1-4) obligasi – glycosidic, rantai samping pendek terpasang melalui β - (1-3) obligasi - glycosidic, dan kelompok asetil terjadi secara acak dengan perbandingan sekitar 1 kelompok per 9 untuk 19 unit

gula. Komponen utama glukomannan memiliki rata-rata molekul berat 200 000 - 2 000 000.



Gambar 2.2. Rumus Molekul Glukomannan (Koeswara S, 2006)

Umbi Konjac atau disebut juga Porang dengan nama binomial (*Amorphophallus*) dikenal di Indonesia dengan beberapa nama. Di Jawa umbi Konjac dikenal dengan nama illes-iles atau suweg, sementara di Sulawesi Selatan dikenal dengan nama tire. Penyebaran tanaman porang atau umbi Konjac tidak hanya terdapat di Indonesia, umbi Konjac juga ditemukan dari mulai kepulauan Andaman, India, Myanmar dan Thailand. Umbi Konjac tumbuh dimana saja seperti di hutan, di semak belukar, di sawah bahkan di daerah Sulawesi umbi Konjac banyak ditemukan tumbuh di atas batu. Di Indonesia illes-iles sering digunakan hanya sebatas bahan baku pada industri. Illes-iles memiliki kandungan *glukomannan* yang tinggi, dengan basis kering yaitu sekitar 55 persen (Koeswara S, 2006).



Gambar 2.3. Tanaman Konjac (Koeswara S, 2006)

2.1.4. Manfaat *Glucomannan* dalam respon imun

Serat dapat memodulasi berbagai sifat dari system kekebalan tubuh, termasuk yang di usus terkait jaringan limfoid (Arrieta, Meddings, & Field, 2011; Meyer, 2008). Administrasi konjak dengan bahan glukomanan bubuk dalam diet telah terbukti untuk mencegah perkembangan gejala alergi rhinitis seperti yang terkait dengan peningkatan plasma imunoglobulin E (IgE) dan G (IgG) konsentrasi pada tikus (Onishi et al, 2005, 2007.; Oomizu et al., 2006). Pada ikan dan anjing, glucomannans juga telah ditunjukkan untuk merangsang sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan ketahanan infeksi (Swanson et al., 2002; Torrecillas et al., 2007).

2.2. Prebiotik

2.2.1. Pengertian Prebiotik

Prebiotik adalah *nondigestible food ingredient* yang mempunyai pengaruh baik terhadap host dengan memicu aktivitas, pertumbuhan yang selektif, atau keduanya terhadap satu jenis atau lebih bakteri penghuni kolon. Prebiotik pada umumnya adalah karbohidrat yang tidak dicerna dan tidak diserap, biasanya dalam bentuk *oligosakarida* dan serat pangan. Karakteristik utama dari prebiotik adalah tahan terhadap enzim pencernaan dalam usus manusia tetapi difermentasi oleh koloni mikroflora, bifidogenik dan efek dari pH rendah. (Antarini, 2011).

Berdasarkan FAO (2008), menggambarkan prebiotik sebagai komponen makanan yang memberikan manfaat kesehatan pada host yang terkait dengan modulasi mikrobiota dan prebiotik harus meningkatkan kesehatan inang atau memberikan efek fisiologis yang menguntungkan (Hutkins et al., 2016). Semua prebiotik yang dikenal saat ini merupakan

substansi yang komponennya adalah karbohidrat. Banyak jenis karbohidrat yang berbeda dipasarkan di seluruh dunia sebagai prebiotik, diantara jenis-jenis yang beredar yang didukung oleh data yang berkualitas dari uji coba manusia adalah fruktans (inulin dan fructo-oligosakarida), galactooligosaccharides, dan disakarida sintesis, laktulosa (O'Bryan et al., 2013).

2.2.2. Jenis Prebiotik

Jenis-jenis prebiotik yang baik meliputi *inulin*, *fructo-oligosakarida* (FOS), *galakto-oligosakarida*, dan *laktosa*. FOS secara alami terdapat pada karbohidrat yang tidak dapat dicerna oleh manusia. FOS ini juga mendukung pertumbuhan bakteri *Bifidobacteria*. Secara umum pencernaan prebiotik memiliki karakteristik yaitu adanya perubahan dari kepadatan populasi mikrobial (Caglar et al., 2005). *Fructo-oligosakarida* (FOS) yang terdiri dari campuran oligosakarida yang terdiri dari glukosa terkait dengan fruktosa unit β - (1,2) link dengan derajat polimerisasi (DP) antara 1 dan 5. Mereka terdapat secara alami di beberapa tanaman seperti asparagus, gandum, artichoke dan gandum hitam. Selain itu bawang kaya FOS yang berkisar dari (25 sampai 40% dari bahan kering). Produksi komersial FOS terutama didasarkan pada dua metode pengolahan yang baik dalam proses yang berkesinambungan menggunakan sel amobil kalsium gel alginat atau enzim pada pelarut atau konversi sukrosa oleh *fructosyl transferase* jamur (Jaime et al., 2001; Vega dan Zúniga-Hansen, 2011).

Beberapa prebiotik seperti inulin dan oligosakarida dapat diisolasi dari sumber alami, seperti umbi-umbian. Umumnya umbi-umbian mengandung oligosakarida dalam bentuk rafinosa dalam jumlah yang tinggi (Antarini, 2011).

2.2.3. Manfaat prebiotik

Prebiotik adalah zat yang dapat meningkatkan pertumbuhan dan aktivitas bakteri menguntungkan di kolon seperti *Lactobacillus sp.* Keberadaan *Lactobacillus sp.* di tempat itu dapat memberikan pengaruh yang menguntungkan bagi kesehatan terkait kemampuannya untuk memproduksi suatu zat asam atau *lactic acid*, gas H_2O_2 , defensins juga *bacteriocins* yang mampu melindungi area reproduksi wanita dari serangan patogen (Hay, 2014). H_2O_2 lah yang dapat menjadikan suasana ddalam vagina menjadi asam, dan oleh karena itu pH rendah dapat menghalangi bakteri yang berpotensi sebagai patogen (Antarini, 2011).

2.2.4. Prebiotik Sebagai Terapi Bacterial Vaginosis

Prebiotik, gizi zat yang merangsang pertumbuhan probiotik, bisa digunakan sebagai alternatif untuk mengobati BV (Roberfroid, 2007). Penelitian Rousseau *et, al* (2005) menunjukkan bahwa pemberian prebiotik yang mengandung oligosakarida mampu mempromosikan pertumbuhan *Lactobacilli strain* bermanfaat tetapi tidak dari mikroorganisme patogen yang sering ditemukan pada infeksi urogenital termasuk *G.vaginalis*.

2.2.5. Perbedaan antara Prebiotik dan Probiotik

Prebiotik adalah serat yang merangsang pertumbuhan bakteri yang memberi manfaat pada flora normal di usus kecil. Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang diperoleh dari makanan yang kita makan sehari-hari. Prebiotik ini akan melalui sistem pencernaan, masuk ke usus kecil dan usus besar. Probiotik pada saat itu juga masuk ke usus kecil dan usus besar. Secara normal (fisiologi), bakteri ini tidak merangsang aktivitas metabolik, namun memberikan manfaat kepada tubuh (Shereen, 2010). Manfaat-manfaat tersebut adalah meningkatkan sistem imun. Prebiotik dan probiotik secara simbiosis bekerja sama untuk memberikan manfaat kesehatan

kepada tubuh manusia. Selain itu, akibat sinergisme (Depdikbud, 1994) yang diperoleh akibat penggabungan prebiotik dan probiotik maka banyak makanan tambahan serta suplemen yang telah diproduksi (Adriano, 2010).

2.2.6. Manfaat yang Diperoleh dari Prebiotik

Terdapat berbagai manfaat yang dapat diperoleh dari konsumsi prebiotik. Manfaat utamanya adalah untuk mencegah konstipasi. Manfaat ini telah dibuktikan dengan beberapa penelitian. Pada umumnya prebiotik adalah karbohidrat, yang dihasilkan di usus besar, melalui proses fermentasi. Dengan proses fermentasi ini, gas yang akan dihasilkan akan meningkatkan volume dan mengurangi masa transit hasil pencernaan di dalam usus. Konstipasi adalah efek dari jangka waktu akibat hasil pencernaan yang lama di usus (masa transit yang panjang). Oleh karena itu, dengan mengurangi jangka waktu ini, konstipasi dapat teratasi. Selain itu, karbohidrat juga meningkatkan kandungan air di dalam usus dan asam yang dihasilkan dari proses fermentasi bisa meningkatkan peristaltik usus. Kedua efek ini juga akan mengurangi waktu transit makanan di usus (Angelo, 2002).

Prebiotik juga mengurangi pH usus. Efek ini terjadi akibat adanya perubahan dari metabolisme fermentasi protein (menghasilkan amoniak dan pH yang tinggi) menjadi fermentasi karbohidrat (menghasilkan asam). Beberapa penyakit seperti *Crohn disease* dan *Irritable Bowel Syndrome* (IBS) mempunyai karakteristik pH yang tinggi. Prebiotik dapat menurunkan pH sehingga mengurangi gejala penyakit tersebut. Selain itu, pH usus yang rendah juga meningkatkan pergerakan usus dan melindungi dari serangan dari bakteri patogenik (Munjat, 2009).

Prebiotik dapat mengembalikan keseimbangan flora di usus akibat penggunaan antibiotik, diare, stres dan penggunaan obat lain selain antibiotik. Hal ini terjadi karena adanya mekanisme yang secara selektif menstimulasi pertumbuhan bakteri dari kelompok tertentu. Hal ini selanjutnya akan memperbaiki keadaan keseimbangan flora pada usus (Lomax, 2010).

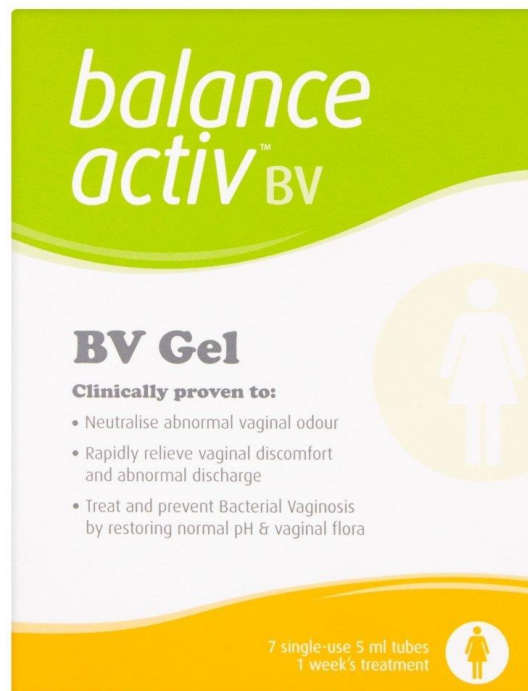
Selain itu prebiotik dapat mengurangi risiko terhadap kanker kolorektal. Produk yang dihasilkan melalui fermentasi protein, bisa meningkatkan risiko kanker kolonrektal. Mengurangi fermentasi protein bisa menurunkan risiko ini. (Geier, 2006). Penelitian Munjal (2009) menunjukkan bahwa produk dari fermentasi karbohidrat oleh prebiotik dapat menurunkan risiko kanker kolorektal. Prebiotik sendiri tidak membawa manfaat kepada sistem imun, tetapi dengan merubah flora usus sehingga sistem imun tubuh pun bisa terpengaruh. Stimulasi prebiotik ini bisa berfaedah karena meningkatkan fungsi sistem imun terhadap patogen. Terdapat banyak penelitian yang telah dijalankan terhadap efek prebiotik terhadap sistem imun. Walaupun begitu tidak dikatakan jenisnya secara spesifik prebiotik yang membawa manfaat kepada sistem imun tubuh (Lomax, 2010).

Mikroflora untuk anak-anak kurang dari 5 tahun sangat tidak stabil. Banyak patogen oral yang bisa mengganggu keseimbangan mikroflora tersebut (Saavedra, 2002). Dalam kondisi tersebut substansi yang bisa memperbaiki keadaan ini ialah prebiotik. Terdapat beberapa studi yang mengatakan bahwa oligosakarida komersil mempunyai efek untuk menstabilkan keseimbangan mikroflora dan menyediakan pH yang sesuai untuk aktivitas pencernaan. (Cruz, 2010).

2.3. *Balance Activ (Lactic Acid Komersial)*

2.3.1 Deskripsi *Balance Activ BV Komersial*

Lactic Acid komersial yang digunakan dalam penelitian ini adalah Balance Activ dengan komposisi *Lactic Acid* dan *glicogen*. Bahan – bahan tersebut mampu memberikan nutrisi yang mendorong pertumbuhan bakteri baik, yang membantu untuk menetralsir bau, mengurangi *discharge* abnormal dan meringankan ketidaknyamanan serta menghilangkan gejala BV. Balance Activ dapat digunakan untuk menjaga keseimbangan pH alami vagina dan mencegah kekambuhan dalam jangka panjang (Balanceactiv.com).



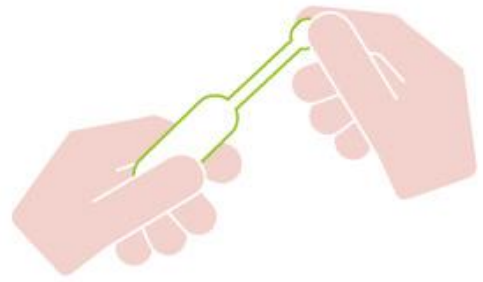
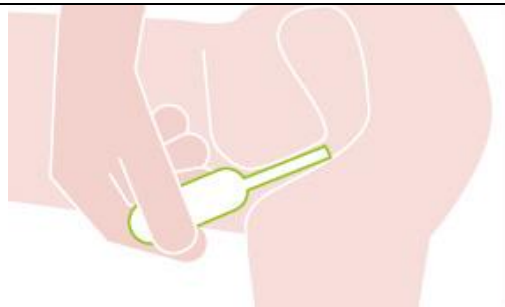
Gambar 2.4. *Balance Activ BV komersial*

Diproduksi oleh Rolf Kullgren AB, Agatan 4, PO-BOX 123 SE-646 22, Swedia. dan didistribusi oleh BBI Healthcare, Ltd.

2.3.1. Cara Penggunaan *Balance Activ*

Untuk menggunakan produk ini terdapat tata cara yang hampir sama dengan produk dengan penggunaan *pessaries* lainnya.

Tabel 2.2 Teknik Pemakaian Suppositoria Balance Activ

No	Langkah- Langkah	Keterangan Gambar
a	Pertama. Cuci tangan dengan sabun dan air mengalir dan keringkan. Buka ujung penutup tube pessaries, lepaskan.	
b	Kedua. Ambil posisi duduk atau berbaring. Lulut ditekuk dan buka kedua kaki. Pegang badan tube. Masukkan ujung tube sedalam mungkin di lubang vagina dengan pelan.	
c	Ketiga. Tekan badan tube hingga isi tube masuk kedalam lobang vagina semuanya tanpa tersisa. Karena 1 tube untuk 1 kali penggunaan (penggunaan tunggal). Cuci tangan setelah penggunaan.	

(Sumber: *Balanceactiv.com*)

2.4. Respon Imun

Bakteri sebagai antigen ketika masuk ke dalam tubuh akan dieliminasi oleh neutrofil dan makrofag dalam perannya pada sistem imun *innate*. Selain itu makrofag yang juga sebagai *Antigen Presenting Cells* (APC) akan memfagositosis bakteri yang kemudian akan dikenali oleh MHC II, kemudian akan dipresentasikan dalam bentuk antigen peptida.

Selanjutnya, MHC II akan berikatan dengan limfosit T helper (CD4) pada bagian kompleks *T Cell Receptor* (TCR) (Abbas, 2015). Sel T CD4+ yang teraktivasi akan kehilangan CD62L dan mengekspresikan berbagai molekul permukaan seperti CD25, CD44, CD69 yang bertujuan untuk melawan dan meregulasi aktivitas sel efektor yang teraktivasi akibat adanya paparan antigen bakteri (Rifa'i, 2011). Kemudian sel T CD4+ efektor akan mensekresikan IFN- γ + yang berfungsi sebagai aktivasi makrofag, fagositosis, dan killing bakteri. Sel T CD4+ akan menghasilkan sitokin IL-2 yang mengakibatkan aktivasi sel T sitotoksik (CD8+) dan sel T reg (CD4+CD25+) (Abbas, 2015).

2.4.1. Respon Imun pada Bacterial vaginosis

Konsentrasi *human β defensin-2* (H β -2) dan *human defensin-5* pada cairan vagina wanita dengan BV secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol wanita tanpa BV. Konsentrasi interleukin-4 (IL-4) secara signifikan lebih rendah pada cairan vagina wanita dengan BV dari pada kelompok kontrol. H β D-2 dan human defensin-5 mungkin terlibat dalam melawan invasi oleh mikroorganisme BV yang terkait dan penurunan konsentrasi IL-4 dapat meningkatkan resiko untuk terjadi BV (Fan et al., 2008). IL 1 α , 1 β , dan reseptor agonis-1 meningkat, dan kadar IL-8 (sitokin leukotactic primer) mengalami penurunan pada BV (Livengood, 2009).

Kadar sitokin vagina dari limfosit Th1 (IFN- γ , IL-12) dan dari limfosit Th2 serta limfosit immunoregulatori (IL-10 dan TGF- β) mempunyai konsentrasi yang tinggi pada wanita dengan BV dan *intermediate* BV dibandingkan dengan wanita tanpa BV (Alvarez-Olmos et al., 2004). Didapatkan pula bukti bahwa dari sensitisasi sistemik, *Lactobacillus* memproduksi sitokin yang menunjukkan pola dominan dari sitokin *immunoregulatory*, terutama IL-10 dan TGF- β serta Treg. Kehadiran IL-10

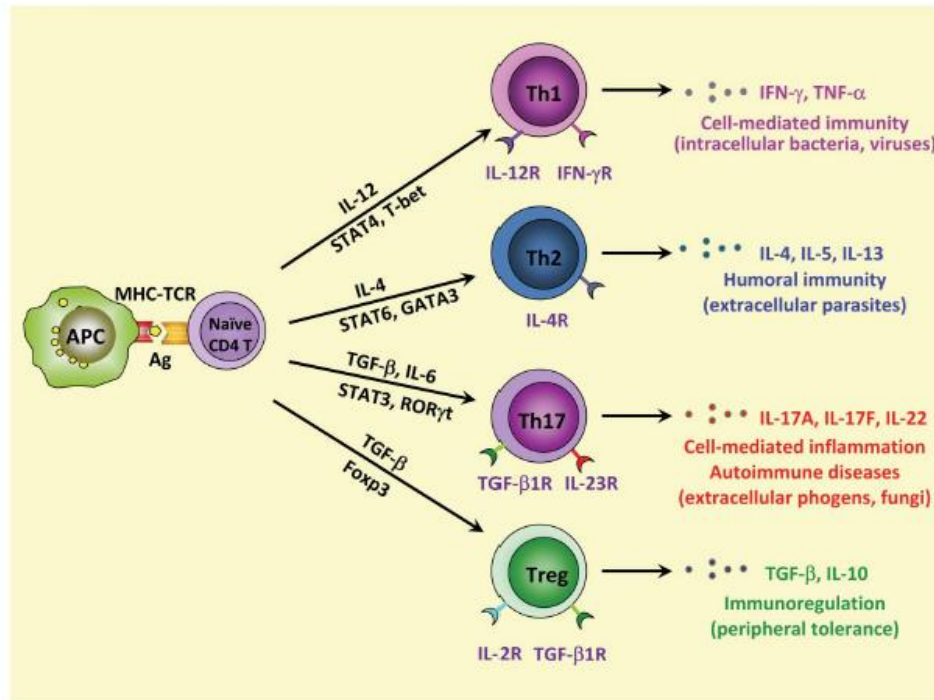
serta rendahnya kadar sitokin (Tipe Th1) adalah konsisten dengan respon yang diharapkan terhadap bakteri ekstraseluler yang pola sitokinnya menekan diferensiasi sel T kearah Th 1. Hal tersebut dimungkinkan karena antibodi terhadap *Lactobacillus* spesifik yang menurun jumlahnya pada BV. TGF- β adalah sitokin penting yang bersama-sama dengan IL-10 melawan efek sitokin proinflamasi dengan menghambat proliferasi T sel dan aktivasi makrofag, sehingga menciptakan keseimbangan respon imun dan kondisi toleransi (Levings et al., 2002)

2.5 Sitokin

2.5.1 Definisi Sitokin

Nama umumnya disebut dengan sitokin, namun sitokin masih dibagi lagi menjadi sebutan yang lain tergantung dari seluler yang mengeluarkannya. Nama yang lain diantaranya limfokin (sitokin yang dihasilkan limfosit), monokin (sitokin yang dihasilkan monosit), kemokin (sitokin dengan aktivitas kemotaktik) dan interleukin (sitokin yang dihasilkan oleh satu leukosit dan beraksi pada leukosit lainnya). Sitokin berdasarkan jenis sel penghasil utamanya, terbagi atas monokin dan limfokin.

Makrofag sebagai sel penyaji antigen (APC), mengekspresikan peptida protein *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II pada permukaan sel dan berikatan dengan bagian dari kompleks reseptor sel T (TCR), sel T helper. Makrofag mensekresi Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, dan TNF- α (Baratawidjaja, 2014). Pada sel T terdiri atas dua kelompok yaitu kelompok sel Th1 memproduksi Interleukin-2 (IL-2), Interferon- γ (IFN- γ) dan Limfotoksin (LT) Kelompok sel Th2 memproduksi beberapa interleukin yaitu IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 (Abbas, 2015). Peran dari masing2 diferensiasi dari sel T dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar. 2.5 Model diferensiasi sel Th dari sel CD41 T naif.

Keterangan: Di awal IL-12, diferensiasi sel-sel CD41 T naif menjadi sel Th1 membutuhkan aktivasi dari master regulator faktor transkripsi T-taruhan melalui STAT1 dan STAT4. Sel-sel Th1 memproduksi IFN- γ dan terlibat dalam imunitas diperantarai sel terhadap bakteri intraseluler dan virus. IL-4 mempromosikan aktivasi stat-6 dan GATA3, yang bertanggung jawab untuk diferensiasi sel Th2. Sel-sel Th2 penting dalam imunitas humoral terhadap parasit, suatu tindakan yang dimediasi melalui produksi mereka dari IL-4, IL-5 dan IL-13. Kombinasi sitokin TGF- β dan proinflamasi, seperti IL-6 dan IL-23, mendorong diferensiasi sel CD41 T naif menjadi IL-17-memproduksi sel Th (Th17) melalui regulasi STAT3 dan ROR γ t. Sel-sel Th17 memainkan peran penting dalam perlindungan host terhadap patogen ekstraseluler dan penyakit autoimun peradangan. Selain itu, TGF- β dapat menginduksi diferensiasi sel CD41 T naif menjadi sel Foxp31 Treg, yang menghasilkan modulator TGF- β dan IL-10 dan bertindak sebagai respon imun. APC, antigen-presenting sel; Foxp31, forkhead kotak p31; IFN, interferon; MHC-TCR, reseptor-T-sel kompleks histocompatibility utama; ROR, yatim piatu reseptor terkait retinoid; TGF, mengubah faktor pertumbuhan; Th, T helper; Treg, Regulatory T (Leung, 2010).

2.6 Interleukin 23

2.6.1 Definisi Interleukin 23

Interleukin 23 (IL – 23) merupakan interleukin yang merangsang perkembangan sel T CD4 untuk memproduksi IL – 17. IL – 23 merupakan anggota dari IL 12, adalah sitokin *heterodimeric* yang terdiri dari subunit IL – 12p40 dan subunit p19 yang baru (Kleinschek et.al, 2006). Interleukin ini disekresi oleh pengaktifan makrofag dan sel dendritik yang terletak di jaringan perifer (kulit, mukosa usus dan paru – paru) sebagai disulphide – linked kompleks dengan polipeptida p19 protein yang mengikat p40 (Gerosa, et al. 2008). IL – 23 terlibat dalam beberapa gangguan *autoimmune* seperti *colitis*, *gastritis*, *psoriasis*, dan *arthritis*. IL – 23 memiliki kemampuan untuk meningkatkan sel T memproduksi interferon (IFN) γ dan proliferasi, kemampuan IL – 23 memberikan peran yang berbeda jika dibandingkan dengan IL 12 dalam pengembangan dan pemeliharaan keseimbangan *autoimmune*. Produksi IL – 12 dan IL – 23 oleh sel dendritik dipengaruhi oleh hormon prostaglandin E_2 yang memicu respon inflamasi (Hayashi, et al. 2010). IL – 23 menguatkan dan menstabilkan proliferasi dari IL 17 yang mensekresi CD4 + sel T (Th 17) sehingga memproduksi IL – 17 sebagai sitokin proinflamasi yang merangsang pengeluaran IL – 1, IL – 6, TNF α , Nitrat Oioxide synthase – 2, dan kemokin yang bertanggung jawab pada inflamasi. (McKenzie, 2006). Produksi dari IL – 12 dan IL – 23 membutuhkan NF κ B untuk memproduksi dua sitokin yang dapat memicu respon imun Th1 dan Th 17 sebagai sel immunity (Chang, et al. 2010).

2.6.2 Struktur, Reseptor dan Signalling Pathways

Interleukin 23 merupakan heterodimer dengan berat molekul 1900, empat kali lipat inti heliks α subunit (IL–23p19), disulphide linked dengan tambahan berat 40.000 molekular yang berbeda pada subunit β (IL–12p40).

P19 diproduksi oleh sel antigen dan sel T sedangkan produksi p40 terbatas pada APC seperti monosit, makrofag dan sel dendritik. Pembentukan IL-23 membutuhkan sintesis dari p40 dan p19 dalam sel yang sama (Langrish, et al. 2004).

Interleukin 23 mengikatkan diri ke IL-23 receptor (IL-23R) dan IL-12R β 1, tetapi bukan pada IL-12R β 2. IL-23R berikatan dengan IL-23 p19 yang terdiri dari immunoglobulin ekstraselular N-terminal yang merupakan anggota dari reseptor haematopoietin. Sedangkan subunit IL-12R β 1 terdiri tiga membrane proksimal jenis fibronectin III dan 2 domain reseptorsitokin yang berinteraksi dengan IL-12/ 23p40. IL-23 diasumsikan menginduksi autokrin dalam sistem kekebalan bawaan dan menyebabkan produksi berbagai macam mediator inflamasi (McGovern and Powrie, 2007).

Signalling pathways untuk IL-23 terdiri dari dua reseptor dan sinyal protein yaitu *Janus kinase 2* (Jak2) dan *Tyrosine kinase 2* (Tyk2), sinyal transduksi dan aktivator transkripsi 3 (STAT3) dan STAT4. Stimulasi reseptor kompleks mengaktifkan JAK2 dan Tyk2, sehingga fosfat kompleks reseptor berfosforilasi. STAT yang difosforilasi, dimerisasi, dan translokasi ke dalam inti, kemudian mengaktifkan gen target. Fosforilasi STAT4 sangat penting untuk meningkatkan produksi IFN- γ dan diferensiasi sel Th1, sedangkan fosforilasi STAT3 penting bagi perkembangan sel Th17. Secara khusus, STAT3 diperlukan untuk pengembangan IL-23 yang memicu Th17, tetapi sekresi IL-17 penting untuk menanggapi IL-23 ditambah dengan IL-18. Secara keseluruhan, proses ini merupakan sitokin kaskade, mengaktifkan sel – sel kekebalan tubuh yang diperlukan untuk berpartisipasi dalam pemberantasan setiap pathogen (Mathur, et al, 2007).

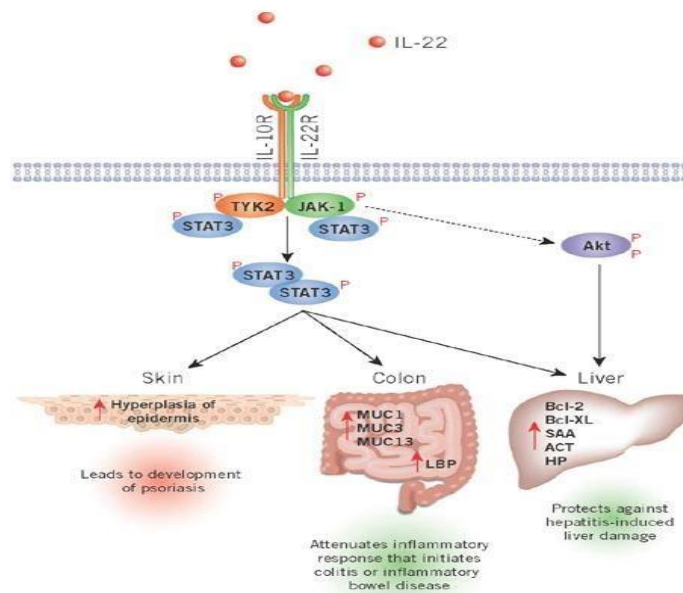
2.7. Interleukin 22

2.7.1 Definisi Interleukin 22

Selama proses inflamasi, interleukin 22 (IL-22) merupakan sitokin yang memodulasi respon jaringan. Melalui aktivasi kaskade sinyal STAT3, sitokin yang menginduksi proliferasi dan jalur anti-apoptosis, serta molekul antimikroba yang membantu mencegah kerusakan jaringan dan membantu dalam perbaikan. IL – 22 diekspresikan oleh dua system kekebalan adaptive seperti CD4 subset sel T, serta limfosit bawaan termasuk sel – sel NK. IL-22 berperan penting dalam peradangan, termasuk penyakit inflamasi kronis dan penyakit menular.

2.7.2 Reseptor dan Fungsi Interleukin 22

IL-22 dikenali oleh reseptor heterodimeric yang terdiri dari IL-22R dan IL-10R β . Ekspresi dari IL-22R terutama pada sel – sel epitel, sehingga memberikan signal spesifik ke jaringan. Marker sel target IL-22 adalah sel yang meliputi keratinosit, hepatosit, dan sel epitel kolon. Sel- sel tersebut memiliki marker dan reseptor yang sesuai untuk IL-22. Dari ligasi antara IL-22 dengan reseptor menyebabkan aktivasi sinyal kaskade STAT3, serta Akt dan pengaktifan protein mitogen pada jalur kinase. Hal ini menghasilkan induksi berbagai gen spesifik jaringan, termasuk serum amyloid A (SAA), protein anti – mikroba (β – defensin, Reg3 γ , lipocalin – 2), dan musin. Molekul – molekul ini telah berada pada jaringan dan memiliki efek yang lebih umum pada induksi sistemik. IL-22 juga menginduksi proliferasi dan anti – apoptosis dalam respon sel untuk pertahanan jaringan (Zhang, et al. 2008), hal tersebut dapat dilihat pada gambar 2.8 dibawah ini.



Gambar 2.6 Interleukin 22

Keterangan: Yang memperantarai efek melalui stimulasi dari *Signal Transducer and Activator of Transcription - 3* (STAT3) pada kulit, usus, hati, serta melalui protein kinase B (PKB) dalam hati. Dengan mengikat reseptor (IL-22R) dan reseptor (IL 10R). IL-22 mengaktifkan *Tyrosine kinase 2* (Tyk2) dan Janus kinase 1 (Jak - 1) yang akhirnya menyebabkan aktivasi STAT dan memulai kaskade sinyal yang mengarah ke aktivasi Akt (Rittenhouse, 2008).

IL – 22 diekspresikan oleh banyak tipe dari limfosit, termasuk dari sistem imun innate dan adaptive. Termasuk juga CD4 sel T, terutama Th 17 dan sel T $\gamma\delta$, sel NK, sel LT α i, dan LT α i-like cells. Pengaturan ekspresi IL – 22 oleh berbagai himpunan yang berbeda dan memiliki beberapa kualitas umum seperti reseptor aktivasi yang sama dan faktor transkripsi, tetapi ada juga mekanisme yang berbeda.

IL – 22 pada awalnya dianggap sebagai sitokin dari Th1 tetapi dengan penemuan Th17 saat itu sudah diungkapkan bahwa IL – 22 sebagai hasil dari Th17. Ekspresi IL – 22 berbeda dari IL 17A sitokin Th 17 lainnya. Pada kondisi kultur in vitro yang ideal untuk menghasilkan ekspresi IL 17A terutama menghasilkan *Transformasi Growth Factor* – β (TGF – β) dan IL – 6, tidak menyebabkan hasil yang optimal pada ekspresi IL – 22 karena TGF – β adalah penghambat ekspresi IL – 22. Produksi IL – 17A menurun jika

terjadi signalling dari TGF – β independent, signal yang membedakan T naive dengan adanya IL -6, IL – 23, dan IL - 1 β dan lingkungan sitokin ini juga akan mengarah pada ekspresi IL – 22. Ekspresi IL – 22 secara in vivo selama infeksi tergantung pada IL – 23, tetapi ekspresi IL – 17a berkurang (Siegemund, Schutze, *et al*, 2009)

2.8. Wanita Usia Subur (WUS)

2.8.1. Pengertian

Menurut WHO, yang dimaksud dengan wanita usia subur (WUS) adalah wanita yang keadaan organ reproduksinya berfungsi dengan baik antara umur 20-49 tahun (Suparyanto, 2011).

2.8.2. Tanda-tanda Wanita Usia Subur

Menurut Suparyanto (2011) terdapat beberapa tanda wanita berada dalam usia subur, antara lain:

a. Siklus menstruasi

Pada WUS, siklus menstruasi masih teratur, dengan rentang antar siklus 28-30 hari. Keteraturan siklus menstruasi merupakan salah satu tanda wanita tersebut masih tergolong subur.

b. Alat pencatat kesuburan

Untuk mendeteksi kesuburan wanita dapat menggunakan alata bantu berupa ovulation thermometer.. Suhu tubuh akan berubah kurang lebih 0,2 derajat selama 10 hari ketika seorang wanita sedang ovulasi atau menghasilkan ovum. Pada saat wanita mengeluarkan sel telur, termometer ini akan mencatat perubahan suhu badannya.

c. Tes Darah

Jika menstruasi tidak teratur seperti menstruasi datang 3 atau 6 bulan sekali mengindikasikan wanita tersebut tidak subur. Oleh karena itu untuk mengetahui kandungan hormon yang berperan pada kesuburan wanita diperlukan tes darah.

d. Pemeriksaan fisik

Dapat dilakukan pemeriksaan mammae untuk mengetahui hormon prolactin dimana jika kandungan hormone prolaktin tinggi akan mengganggu proses pengeluaran sel telur. Selain itu, system reproduksi dapat diketahui dengan pemeriksaan fisik secara menyeluruh.

e. Riwayat kesehatan

peluang terkena kuman pada saluran reproduksi akan lebih tinggi pada wanita yang pernah mengalami abostus, baik itu abortus provocatus maupun spontan.

2.8.3. Perhitungan Masa Subur

Beberapa cara yang dilakukan untuk perhitungan masa subur Suparyanto (2011):

a. Perubahan suhu yang dikombinasikan dengan perubahan lendir serviks bisa sebagai berbagai indikator masa subur.

b. Penggunaan sistem kalender didasarkan saat ovulasi terjadi pada hari ke 14 dari menstruasi yang akan datang.

2.9. Ekosistem Normal Vulvovaginal

Vulva dan vagina ditutupi oleh epitel skuamosa berlapis. Vulva mengandung folikel rambut dan sebasea, keringat, dan kelenjar apokrin, sedangkan epitel vagina mukosanya tidak berkeratin dan tidak memiliki unsur-unsur khusus. Setelah pubertas, dengan pematangan sel epitel yang

terjadi dengan rangsangan estrogen, peningkatan kadar glikogen dalam jaringan vagina mendukung pertumbuhan *Lactobacillus* dalam saluran kelamin. Bakteri ini memecah glikogen menjadi asam laktat, menurunkan pH dari 6 sampai 8, yang umum sebelum pubertas dan setelah menopause, untuk kisaran pH vagina normal pada 3,5 - 4,7 pada usia reproduksi wanita. Selain itu, *Lactobacillus* terutama *L. Vaginalis* memainkan peranan penting dalam kesehatan vagina. *L. vaginalis* memproduksi suatu zat asam atau lactic acid, gas H_2O_2 , defensins juga *bacteriocyns* yang ampuh untuk melindungi area reproduksi wanita dari seranga pathogen (Hay, 2014). Selain *Lactobacillus*, berbagai bakteri aerob dan anaerob lainnya biasanya ditemukan di vagina pada konsentrasi 10^8 - 10^9 koloni per ml cairan vagina, seperti yang bisa dilihat pada tabel 2.3.

Tabel 2.3 Jenis Bakteri Asam Laktat terkait manusia sebagai *host*

<i>Lactobacilli</i>	Bakteri Asam Laktat Lain
Intestinal Bacteria	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> **group*	
<i>L. acidophilus sensu strictu</i>	
<i>L. animalis</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>L. brevis</i> *	<i>adolescentis</i> *
<i>L. buchneri</i>	<i>B. angulatum</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. bifidum</i>
<i>L. curvatus</i>	<i>B. breve</i>
<i>L. deLrueckii</i> *	<i>B. catenulatum</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>B. dentium</i> *
<i>L. gassen</i> *	<i>B. infantis</i>
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. longum</i>
<i>L. paracasei</i> *	<i>B. pseudocatenulatum</i>
<i>L. plantarum</i> *	<i>Enterococcus faecalis</i> *
<i>L. reuter</i> *	<i>E. faecium</i> *
<i>L. rhamnosus</i> *	<i>Leuc. mesenteroides</i>
<i>L. ruminis</i>	<i>Pediococcus</i>
<i>L. salivarius</i> *	<i>pentosaceus</i> *
<i>L. sakei</i>	<i>Weissella confusa</i>
Vaginal Bacteria	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> *	<i>Bifidobacterium</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>bifidum B. longum</i>
<i>L. casei</i> *	<i>B. infantis</i>
<i>L. rhamnosus</i> *	<i>B. breve</i>
<i>L. cellobiosus</i>	<i>B. catenulatum</i>
<i>L. plantarum</i> *	<i>B. dentium</i>
<i>L. brevis</i> *	
<i>L. delbrueckii</i> *	
<i>L. salivarius</i> *	
<i>L. jensenii</i> *	
<i>L. vaginalis</i>	
<i>L. gassen</i> *	
<i>L. crispatus</i>	

Keterangan :

* Juga dapat ditemukan pada sampel klinik

(Sumber: Abbas *et al.*, 2015; Fukushima *et al.*, 1998; Goktepe *et al.*, 2006; Hori *et al.*, 2001; Hosoda *et al.*, 1996; Shida *et al.*, 2002)

Vagina merupakan ruang potensial, berbentuk tabung terbuka sehingga apabila terdapat rasio 5: 1 (anaerobik: bakteri aerob) maka kondisi tersebut tergolong normal. Begitupun dengan adanya *discharge* dari vagina. Oleh karena itu, tidak semua *discharge* dari vagina menunjukkan infeksi, perbedaan ini penting untuk proses diagnostik. Sekresi vagina berasal dari beberapa sumber, sebagian cairan dari lendir serviks, sebagian kecil berasal dari cairan endometrium, eksudat dari kelenjar aksesori seperti kelenjar *Skene* dan kelenjar *Bartholini*, dan dari transudat vagina. Pengelupasan sel-sel skuamosa dari dinding vagina memberikan sekresi yang berwarna putih dan memberikan beberapa peningkatan konsistensi.

Hal itu merupakan kultur dari flora vagina yang juga dapat berkontribusi dalam sekresi vagina. Komponen-komponen ini bersama-sama merupakan sekresi vagina normal yang memberikan pelumasan fisiologis yang mencegah pengeringan dan iritasi. Jumlah dan karakter campuran ini bervariasi di bawah pengaruh banyak faktor, termasuk hormonal dan status cairan, kehamilan, imunosupresi, dan peradangan. Pada wanita dengan asimtomatik menghasilkan sekitar 1,5 g cairan vagina per hari. Cairan vagina yang normal tidak memiliki bau (Beckmann *et al.*, 2010).

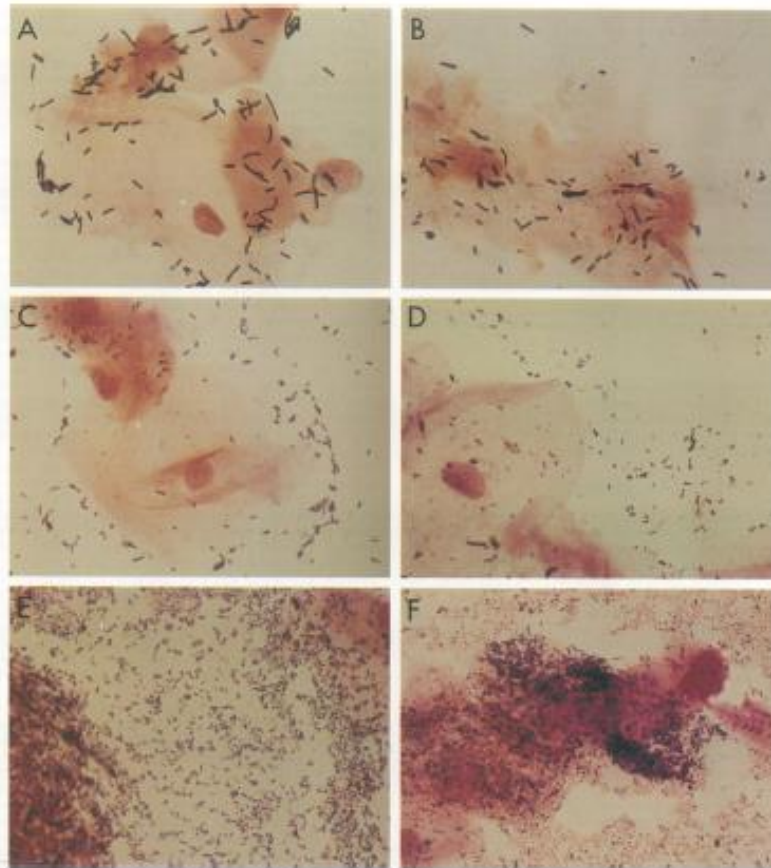
Flora vagina yang sehat didominasi oleh *Lactobacillus* spp yang memproduksi *hidrogen peroksida* (H_2O_2), karakteristik ini menghilangkan bakteri lain yang tidak dapat mensintesis katalase. *Lactobacilli* vagina memproduksi asam organik sehingga pH vagina normal $< 4,7$ dengan menggunakan glikogen di epitel vagina sebagai substrat, juga mensintesis bakteriosin, protein yang menghambat spesies bakteri lainnya. Hal itu menyebabkan *Lactobacilli* mendominasi lingkungan vagina. Epitel normal vagina ditutupi oleh lapisan tipis musin (Livengood, 2009). Namun pada saat wanita mengalami menstruasi, diidentifikasi sebagai faktor yang paling negatif mempengaruhi stabilitas mikrobiota vagina (Gajer, 2012)

2.10 Bacterial Vaginosis

2.10.1 Pengertian

Bacterial Vaginosis (BV) adalah infeksi *polymikrobia* ditandai oleh kurangnya *hidrogen peroksida* yang memproduksi *Lactobacilli* dan pertumbuhan berlebih dari organisme anaerob fakultatif termasuk *G. vaginalis*, *mycoplasma hominis*, spesies *bacteroides*, spesies *peptostreptococcus*, spesies *fusobacterium*, spesies *prevotella*, dan *atopobium vaginae* (Beckmann et al., 2010). Namun diantara banyaknya bakteri anaerob yang dapat mendukung terjadinya BV, *G.vaginalis* telah muncul pada kasus BV sebanyak 95% (Patterson, 2009)

Pada kejadian BV, lapisan epitel vagina yang dilapisi oleh lapisan tipis dari mucin digantikan oleh *Gardnerella vaginalis*. β defensin-1 dan β defensin-2 mRNA serta konsentrasi sekretori *leukosit protease inhibitor* habis pada BV. Interleukin (IL) 1α , 1β , dan reseptor agonis-1 meningkat, dan kadar IL-8 (chemokin) mengalami penurunan. Peningkatan pada 70 kD heat-shock protein, enzim litik (Sialidase, matriks-metaloproteinase 8, fosfolipase A2), nitrat oksida, dan endotoksin ditemukan di vagina pada BV, mengalami peningkatan destruktif dan berpengaruh inflamasi (Livengood, 2009).



Gambar 2.7 Gram-stain smear vagina dari seorang wanita normal dan dengan BV.

Keterangan: Gambar A-B gram stained dari wanita dengan flora vagina normal, gambar C-D gram stained dari wanita dengan intermediate vaginal flora dan pada gambar E-F merupakan gram stained dari wanita dengan positif BV (Nugent, 1991)

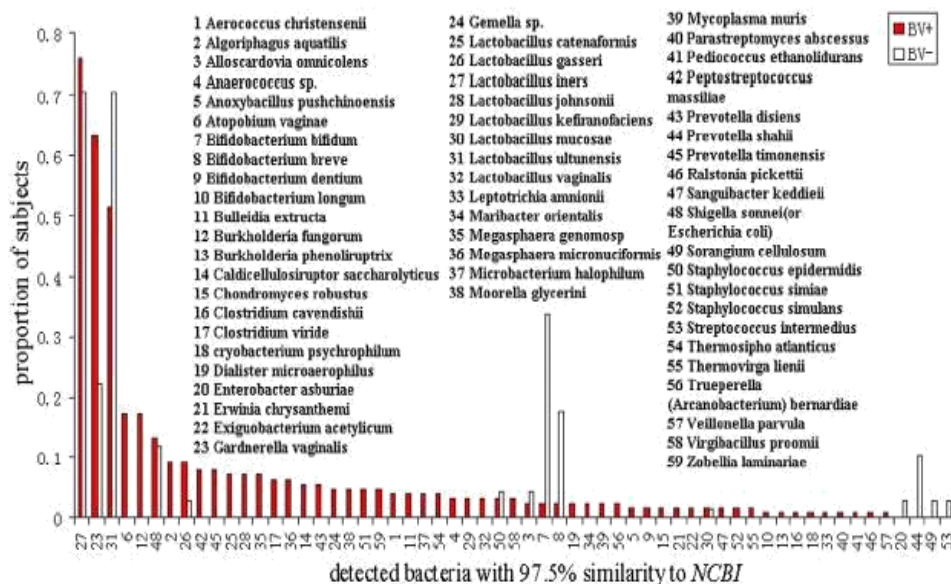
2.10.2 Etiologi

BV dapat muncul begitu saja, namun seringkali terjadi kronis atau bahkan kambuhan dari pengobatan sebelumnya. Dua teori yang dapat menjelaskan keberadaan dan kekambuhan dari BV, yaitu: (1) menurunnya koloni bakteri baik dalam hal ini *Lactobacillus* dikarenakan faktor lingkungan seperti penggunaan *douching* vagina, berubahnya pH vagina karena hubungan seksual atau faktor-faktor lain, (2) beberapa *Lactobacillus* diserang oleh jenis microbial tertentu (bakteriofag) dan tidak mampu untuk rekolonisasi di dalam vagina sehingga memfasilitasi pertumbuhan berlebih bakteri anaerobik (Donders, 2010).

Meskipun tidak tergolong dalam infeksi menular seksual, namun BV sangat erat kaitannya dengan wanita yang sering berganti pasangan seksual sehingga meningkatkan kemungkinan untuk menderita BV.

Pada beberapa wanita, biofilm menutupi seluruh biopsi, bakteri *Gardnerella* menyumbang 90% dari bakteri yang terlihat dalam biofilm, dengan *Atopobium vaginae* satu- satunya organisme numerik penting lainnya. *Lactobacilli* mendominasi pada wanita dengan flora normal, tetapi tidak membentuk biofilm. (Hay, 2014).

Gardnerella juga terdapat di peringkat ke 2 pada wanita dengan BV positif, seperti pada bagan dibawah ini.



Gambar 2.8 Prevalensi setiap spesies bakteri yang terdeteksi antara wanita dengan dan tanpa bacterial vaginosis.

Keterangan: Daftar di atas menunjukkan identifikasi spesies, tingkat dengan kesamaan 97,5% pada taksonomi NCBI (Xia et al., 2016)

2.10.3 Faktor Predisposisi *Bacterial Vaginosis*

Terdapat beberapa factor predisposisi yang bisa mengakibatkan terjadinya BV. Salah satu nya berdasarkan hasil penelitian dari Ocviyanti et al. (2010) di Kabupaten Karawang dan Jakarta, beberapa faktor resiko yang berhubungan dengan kejadian *bacterial vaginosis* adalah usia, pendidikan, pekerjaan, jumlah kelahiran, pasangan yang tidak di khitan dan penggunaan

pantyliners. Selain itu juga dengan memiliki banyak pasangan atau berganti-ganti pasangan sex serta pasangan sex yang baru, pemakaian kontrasepsi IUD, penggunaan antibiotik, bilas vagina dan merokok merupakan faktor resiko kejadian *bacterial vaginosis*. Namun, peran aktivitas seksual dalam pengembangan kondisi tidak sepenuhnya dipahami, dan vaginosis bakteri masih bisa berkembang pada wanita yang belum melakukan hubungan seksual (Cunningham *et al.*, 2010).

2.10.4 Patofisiologi Paparan Mikrobial pada *Bacterial Vaginosis*

Epidemiologi dari berbagai penelitian *in vitro*, menunjukkan bahwa gejala dan komplikasi terkait *bacterial vaginosis* timbul karena peningkatan drastis jumlah vagina anaerob, yaitu *Gardnerella vaginalis* sebagai penyebab utama (Turovskiy *et al.*, 2011). Ketika *bacterial vaginosis* meningkat, *Lactobacilli* menjadi kurang banyak dan kemungkinan hilang, sementara adanya peningkatan konsentrasi anaerob dan organisme anaerob fakultatif, sehingga menghambat mediator *Lactobacilli* termasuk asam laktat, H₂O₂, defensins dan *bakteriocyn*.

Pemicu untuk *bacterial vaginosis* ada beberapa kemungkinan. Peningkatan pH vagina normal dari 3.5 - 4.5 normal sampai 7,0 yang mengurangi efek penghambatan H₂O₂ pada pertumbuhan anaerob. Perubahan hormonal dan inokulasi dengan organisme.

2.10.5 Epidemiologi *Bacterial Vaginosis*

BV ditemukan paling sering pada wanita usia subur, tetapi juga dapat ditemui pada wanita menopause, namun agak jarang pada anak-anak (Akinbiyi, 2008; Schneider, 1998). Pada wanita Kaukasia prevalensinya 5% sampai 15%, di Afrika dan kulit hitam Amerika 45% sampai 55%. di Asia wanita prevalensi yang kurang baik dipelajari, tapi di umum sekitar 20% sampai 30% (Donders, 2010)

2.10.6 Gejala *Bacterial Vaginosis*

Gejala BV yang paling umum adalah *discharge* berbau busuk dan gatal-gatal (Amsel et al., 1983). Bau amis yang khas seperti bau dari ikan (*fishy odor*). Hal tersebut dapat terjadi karena pelepasan amina, amina yang sama yang diproduksi oleh bakteri yang merusak ikan. Pada beberapa orang dengan BV, tidak ada gejala yang jelas. Selain itu juga terdapat beberapa kriteria dari BV antara lain 1) adanya *discharge* khas (secret vagina), 2) pH > 4,5, 3) tes bau positif, dan 4) adanya sel-sel bakteri pathogen pada smear basah (Amsel et al., 1983; Eriksson, 2011), 5) Rasa terbakar saat buang air kecil, 6) Gatal di sekitar bagian luar vagina (CDC, 2016), 7) Terjadi peningkatan produksi secret vagina yang *homogeny* dan berwarna ke-abu-an, 8) munculnya bercak kemerahan pada kulit (*pruritus*), 9) nyeri pada perut bagian bawah, 10) nyeri ketika berhubungan seksual (Rao, 2004)

2.10.7 Diagnosis

Pemeriksaan mikroskopis *gram staining* menunjukkan sedikit peningkatan sel darah putih, koloni bakteri, hilangnya *Lactobacilli* normal, dan karakteristik "*Clue Cells*". Clue cells adalah sel-sel epitel dengan berbagai bakteri pathogen yang menempel ke permukaan mereka, yang membuat munculnya perbatasan tidak jelas dan pada sitoplasma menyerupai 'dasar kaca'.

Diagnosis *bacterial vaginosis* (*Amsel's criteria*) didefinisikan oleh tiga dari empat kriteria berikut:

- a. Karakter *discharge* putih atau keabu-abuan yang abnormal pada pemeriksaan, sekret vagina homogen melekat pada dinding vagina.
- b. pH vagina lebih dari 4,5 (pH > 4,5).
- c. *Whiff test* positif (berbau tidak enak) dan tercium bau amis pada penambahan alkali (10% kalium hidroksida)

- d. Adanya “*clue cells*” (sel petunjuk) pada mikroskop cairan vagina dicampur dengan normal saline (sediaan basah) (Hay, 2014).

Pemeriksaan spekulum menunjukkan lapisan vagina yang tipis, homogen, *discharge* putih atau kuning melekat terhadap dinding vagina. Organisme klasik yang terkait dengan bacterial vaginosis menggunakan kultur sel baru-baru ini diidentifikasi melalui teknik PCR terdapat *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* (*Prevotella*), BVAB1-3 (*Clostridiales*), *Mycoplasma hominis*, *Megasphaera*, *Mobiluncus* spp. *Sneathia*, *Leptotrichia* (Hay, 2014).



Gambar 2.9 Clue cells.

Clue cells adalah sel epitel dengan koloni bakteri berkerumun di permukaannya. *Clue cells* menunjukkan adanya infeksi bakteri vagina (Beckmann et al., 2010).

Pemeriksaan *gram stained* atau pewarnaan gram melalui pap smear vagina merupakan cara cepat dan relatif sederhana untuk mendiagnosis *bacterial vaginosis*, hal ini memungkinkan pengenalan flora intermediate, dan slide dapat disimpan dan dievaluasi secara independen dalam studi penelitian di kemudian hari. Palmeira-de-Oliveira *et al.* (2015) menyebutkan evaluasi mikroskopis semi-kuantitatif dari *gram stained* vagina smear adalah dasar dari skor Nugent dan kriteria diagnostik, dalam skala ini BV didiagnosis pada sampel yang menunjukkan penggantian laktobasilus oleh mikroorganisme anaerob (skor Nugent dari 7). Sebaliknya, sampel vagina yang sehat memiliki *Lactobacillus*

yang berlimpah (Nugent skor kurang 3). *Gold standart* dalam penelitian untuk mendiagnosis BV adalah dengan menggunakan skor Nugent ≥ 7 pada *gram stained* dari sampel vagina (Nugent et al., 1991). Metode Amsel dapat digunakan sebagai alat *screening* sedangkan skor Nugent bisa berfungsi sebagai sumber untuk mendiagnosa, mengingat titik penilaian *Cutoff* yang baru (negatif 0-6 dan positif ≥ 7) (Rodrigues et al., 2015).

Tabel 2.4 Tabel perbedaan antara beberapa jenis vaginitis

	Tanda dan gejala vaginitis			
	Normal	Vulvovaginal Candidiasis	Trichomoniasis	Bacterial vaginosis
Gejala	Tidak ada	Gatal, nyeri, dyspareunia	Nyeri, dyspareunia, dapat asimtomatis	Sering asimtomatis, nyeri pada saat urinasi
Karakteristik sekret				
Jumlah	Beragam	Sedikit – Sedang	Banyak	Sedang
Warna	Putih / Jernih	Putih	Hijau-Kuning	Putih/Abu-abu
Konsistensi	Nonhomogen floccular	Kental, lengket	Homogen, berbusa	Homogen, lengket
pH cairan vagina	4.0-4.5	4.0-4.5	5.0-6.0	>4.5
Tes amine (bau amis)	Tidak ada	Tidak ada	Biasanya positif	Positif
Mikroskopis				
Saline	PMN : EC rasio < 1 , predominan lactobacillus	PMN : EC rasio < 1 , terdapat pseudohifa	PMN : EC < 1 , Trichomonas yang motil, predominan sel polimorfonuklear	PMN : EC < 1 , clue cells, coccobacilli
10% KOH	Negatif	Didapati pseudohifa	Negatif	Negatif

(Sumber: Rodrigues, 2015)

Tabel 2.5 Kriteria diagnosis berdasarkan skor Nugent

Score	Lactobacillus per lapang pandang (100x objektif)	Gardnerella/Bacteroides (Basil gram negatif) per lapang pandang (100x Objektif)	Basil gram variabel berbentuk koma per lapang pandang (100x objektif)
0	>30	0	0
1	5-30	<1	1-4
2	1-4	1-4	>5
3	<1	5-30	Tidak ada
4	0	>30	Tidak ada

(Sumber: Rodrigues, 2015)

Interpretasi :

- 0-3 Normal
- 4-6 disertai dengan clue cells = BV, 4-6 tidak disertai dengan clue cells : Bukan BV
- 7-10 Bacterial vaginosis

2.10.8 Pengobatan

Berdasarkan penelitian menunjukkan bahwa terapi oral maupun topikal untuk *bacterial vaginosis* memiliki khasiat yang setara (75-86% tingkat kesembuhan), dan beberapa memiliki efek yang merugikan. *Clindamycin* dan *Metronidazole* dua obat yang paling sering digunakan untuk pengobatan penderita *bacterial vaginosis* serta dua jenis obat tersebut tersedia dalam bentuk oral dan topikal, di Amerika Serikat terapi *Tinidazole* diijinkan hanya untuk pengobatan oral. (De oliviera et al., 2015). Gejala pada wanita hamil juga dapat diobati dengan obat-obat ini, sebagai obat tidak terbukti memiliki efek *teratogenic*. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa skrining untuk pengobatan dari *bacterial vaginosis* pada wanita dengan kehamilan berisiko tinggi dapat mengurangi kejadian ketuban pecah dini (KPD) dan kelahiran prematur. Namun, penelitian tidak mengkonfirmasi bahwa skrining *bacterial vaginosis* secara universal dan pengobatan pada wanita hamil yang asimtomatik membantu mencegah hasil yang merugikan. Pada wanita tidak hamil, *bacterial vaginosis* telah dikaitkan dengan infeksi lain, termasuk infeksi radang panggul dan infeksi pasca operasi. Hal ini juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko *human immunodeficiency virus* (HIV) dan *herpes simpleks virus* (HSV). Aplikasi topikal dari antimikroba dimurnikan diproduksi oleh *Lactobacilli vaginalis* dapat berpotensi digunakan untuk mengembalikan keseimbangan mikroba di vagina ekosistem melalui penghambatan selektif BV terkait patogen (Klebanoff et al 1991; Wineslaus dan Calve 1996; Papanikolaou et al. 2002; Cardone et al. 2003; Dover et al. 2008)

2.10.9 Komplikasi

Bacterial vaginosis berpengaruh pada keguguran di trimester kedua dan kelahiran prematur. *Odds ratio* yang dilaporkan adalah 1.4 - 7.0. Dapat terjadi peningkatan risiko dari *chorio-amnionitis*, yang dapat merangsang kelahiran

prematur melalui pelepasan sitokin pro-inflamasi (Goldenberg *et al.*, 2000). *Bacterial vaginosis* telah dikaitkan dengan selulitis, infeksi luka dan pembentukan abses setelah *transvaginal histerectomy*. Tidak ada uji acak yang dilakukan untuk melakukan screening dan pengobatan sebelum seperti operasi. Potensi peran bacterial vaginosis pada infeksi berikut pemasangan AKDR, histeroskopi, dan dilatasi dan kuretase belum dipelajari secara sistematis termasuk potensi mekanisme bacterial vaginosis dapat meningkatkan penularan HIV. Selain itu, H₂O₂ yang dihasilkan oleh *Lactobacillus* dapat menghambat HIV *in vitro*, dan tidak ada dalam sebagian besar wanita dengan BV (Hay, 2014).