

BAB 6

PEMBAHASAN

Bacterial Vaginosis merupakan infeksi polymikrobal yang ditandai oleh kurangnya *hydrogen peroxide* (H_2O_2) yang diproduksi oleh *Lactobacilli* dan pertumbuhan berlebih dari organisme anaerob fakultatif. Penelitian ini dilakukan untuk menjawab masalah mengenai pengaruh pemberian Antibiotik, GMH+antibiotik, *Balance Activ* (BA), GMH+BA terhadap kadar sitokin IL-23 dan IL-22 pada *Bacterial Vaginosis* wanita usia subur.

6.1 Hubungan Karakteristik Usia, Parietas, Pekerjaan, Pendidikan, Kontrasepsi Dan Personal Hygiene Responden Terhadap Kejadian *Bacterial Vaginosis* Pada Perempuan Usia Subur

Berdasarkan hasil dari data umum didapatkan bahwa usia responden penelitian yang mengalami BV adalah usia 31 – 40 tahun (46%), rata-rata masih memiliki 1 anak (54%) dengan ibu tidak bekerja (14%) dan latar belakang Pendidikan SMA (54%) sedang menggunakan kontrasepsi IUD maupun tidak ber-KB (75%) selain itu dilihat dari personal hygiene yaitu sebanyak (58%) membasuh area kemaluan dengan sabun.

Menurut Gonzales (2014), terdapat hubungan yang signifikan secara statistic antara kejadian BV dengan faktor-faktor seperti usia, mulai dari kehidupan seksual yang aktif, jumlah hubungan seksual per minggu, jumlah pasangan seksual, dan kehamilan. Dari hasil penelitian lain tentang kejadian vaginosis bakterial dengan jumlah kasus sebanyak 33 didapatkan. Rentang usia mayoritas 25-44 tahun (57,6%) dan 84,8% sudah menikah. Keluhan yang paling utama adalah keputihan tanpa keluhan subjektif (42,4%), pasangan paling seksual adalah suami (60,6%), riwayat penggunaan *douching* vagina (30,3%)

(Karim, 2016). Data lain menunjukkan faktor predisposisi infeksi BV meliputi frekuensi hubungan seksual yang tinggi, jumlah pasangan seks pria yang banyak, serta penggunaan IUD juga kontrasepsi hormonal (Ningrat, 2011). Mengutip dari penelitian Ernawati (2013), seseorang memiliki peluang lebih besar menderita BV bila melakukan irigasi vagina, atau seringkali membersihkan vagina dengan sabun atau produk lain (Department of Health New York State, 2006).

Dari beberapa penelitian serupa yang sebelumnya pernah didapatkan terdapat beberapa kesesuaian yaitu usia terjangkitnya perempuan terhadap BV rata – rata pada usia 36 – 40 tahun dan sudah menikah dengan intensitas aktivitas seksual aktif akan mudah memicu terjadinya BV selain itu penggunaan alat kontrasepsi IUD juga bisa menjadi faktor predisposisi terjadinya BV karena keputihan merupakan salah satu efek samping penggunaan IUD dikarenakan pada saat melakukan pemeriksaan benang IUD setiap setelah haid yang menggunakan jari kemudian dimasukkan ke dalam vagina akan memicu masuknya bakteri, selain itu penggunaan pembersihewanitaan berbahan dasar sabun sebagai cara untuk membersihkan vagina tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan kondisi pH vagina meningkat menjadi basa dan dalam kondisi vagina basa inilah bakteri patogen akan mudah masuk dan berkembang didalam vagina sehingga menyebabkan BV.

6.2 Hubungan Kadar Sitokin IL-23 pada Hari ke 0, Hari ke 11 dan Hari ke 22 dengan pemberian terapi antibiotic *Metronidazole*, GMH+antibiotik, BA, GMH+BA

Interleukin 23 berperan dalam pengembangan dan pemeliharaan sistem imun, IL-23 memiliki kemampuan meningkatkan sel T yang berfungsi untuk memproduksi *interferon* γ dan proliferasi. Pembentukan IL-23 terjadi di sel dendritik, kaskade sitokin akan mengaktifkan sel – sel kekebalan tubuh yang diperlukan untuk mendukung dalam memberantas pathogen (Chang, *et al.*, 2010). Kemudian berperan dalam memodulasi pola ekspresi sitokin dari sel dendritik dan makrofag, seperti yang ditunjukkan oleh *Lactobacillus Vaginalis*. Antigen-presenting sel yang berinteraksi dengan prebiotik yang diberikan akan memodulasi diferensiasi dari sel T naif (Th0) menjadi populasi sel T yang berbeda tergantung pada jenis sitokin yang diproduksi. Sel T sitotoksik dan sel Th1 mempromosikan sel dimediasi respon imun dan menginduksi fagositosis dan diketahui bahwa proses fagositosis dapat ditingkatkan oleh *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* (Gill, 2008)

Pemberian Antibiotik Metronidazole dengan dosis 1000mg yang diberikan secara peroral 2x sehari selama 7 hari terapi, dikonsumsi berturut- turut sejak H1 hingga H8. Terlihat pada tabel 5.7 didapatkan bahwa adanya peningkatan kadar sitokin IL-23 pada hari ke 11 dan juga hal yang sama pada pengamatan H22. Apabila pemberian terapi Antibiotik ditambahkan dengan GMH sebagai prebiotik dapat meningkatkan kadar IL-23 pada pengamatan H22. Akan tetapi tidak berdampak yang signifikan pada pengamatan H11. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Tester (2012) bahwa penggunaan GMH akan tampak nyata dalam mengurangi pertumbuhan dan perkembangan biakan bakteri gram negative setelah pemakaian hari ke 16. *G. vaginalis* merupakan patogen vagina paling umum yang menjadi salah satu bakteri paling sering berperan dalam BV, kolonisasi bakteri *G. vaginalis* pada selaput lendir vagina dapat meningkatkan

resiko pada penderita STDs dan gagal berkembang janin serta PROM pada ibu hamil (Donders, 2010). Bakteri *G. vaginalis* mengeluarkan *toxin* yang direspon oleh sel dendritic kemudian merangsang produksi sitokin IL 6, IL 1 dan IL-23 yang semuanya akan mendorong diferensiasi sel T CD4⁺ ke arah sel Th 17 (Abbas, 2015)

Pada kelompok P3 dengan pemberian terapi Balance Activ terlihat dalam tabel 5.9 bahwa pada pengamatan hari ke 11 menunjukkan peningkatan kadar IL-23 yang bermakna secara statistik. Namun pada pengamatan pada H22, tidak seperti pada H11. Balance Activ yang berisi Lactic Acid dan protein lainnya mampu menginduksi sel-sel imun pada mukosa vagina, yang nantinya sel-sel imun tersebut akan mengalami homing ke jaringan limfoid genitourinaria, sehingga sel-sel imun yang antigen reaktif di daerah tersebut juga meningkat dan kemudian sel-sel imun tersebut akan bereaksi terhadap antigen setempat (Baratawidjaja, 2014). gel vagina dalam pengobatan BV (Zeng *et al.*, 2010). Menurut Zeng *et.al* (2010) perbandingan kemanjuran gel prebiotik yang mengandung sukrosa dengan metronidazole 0,75% (dalam sediaan gel vagina), gel prebiotik angka kesembuhannya sama dengan metronidazole, juga dapat mempercepat pemulihan dari mikroflora normal vagina. Sedangkan Coste *et.al* (2012) mengevaluasi efikasi dan keamanan lain gel prebiotik, diterapkan sebagai terapi adjuvant, pada wanita yang dirawat karena BV dan menunjukkan pemulihan perbaikan dari vagina normal flora, mengurangi risiko kekambuhan.

Dalam penelitian lain tentang pemberian probiotik *L. plantarum* terlibat dalam produksi IL-23 pada sel THP 1. Peningkatan induksi dari IL-23 p19 mRNA difasilitasi oleh *L. Plantarum* demikian juga induksi dari TNF – α . IL-23 akan mempengaruhi diferensiasi dari sel Th0 menjadi Th17 dan menghasilkan sitokin IL-22 sebagai pertahanan jaringan dari kerusakan (Zheng, *et al.*, 2008). Selain itu sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Witkin (2010), yaitu dengan

menambahkan *lactic acid* ke PBMC yang diinkubasi dengan lipopolisakarida menghasilkan peningkatan sekresi IL-23 yang nyata dengan adanya pelepasan dari lipopolisakarida. *Lactic acid* sesuai dosis, secara selektif mempromosikan pelepasan IL-23 oleh PBMC sebagai respons terhadap lipopolisakarida. Fasilitasi sekresi IL-23 oleh *Lactic Acid* akan membantu memastikan aktivasi sel Th17 secara langsung di saluran genital wanita bahkan dengan adanya beragam spesies bakteri yang biasanya ada di lokasi tersebut.

Kelompok P4 dengan terapi GMH+BA seperti yang terlihat pada tabel 5.10 Yang berarti bahwa pada pengamatan hari ke 11 menunjukkan peningkatan kadar IL-23 bermakna secara statistik. Kemudian pada pengamatan di H22 kadar sitokin IL-23 semakin meningkat sangat signifikan. Dikarenakan hal tersebut dapat mendukung kehidupan dari probiotik *L. vaginalis* dalam mengatur keseimbangan respon sel Th1 – Th2 dan kemampuan imunoregulatornya terutama dimediasi oleh T regulator . Dimana bakteri *Lactobacillus* mampu menghasilkan agen antimikroba, seperti asam organik, hidrogen peroksida, diasetil, rantai pendek asam lemak dan bakteriosin, semua agen tersebut berguna untuk melawan patogen. (Perdigon, *et al.*, 2002). *L.vaginalis* memiliki kemampuan untuk memediasi efek sehat melalui induksi imunitas mukosa vagina, sehingga dapat memodulasi imunitas bawaan maupun imunitas adaptif (Kekkonen, 2008).

Maka dalam penelitian ini dapat dikatakan adanya pengaruh pemberian prebiotic GMH juga BA terhadap kadar sitokin IL-23. Namun diantara 4 kelompok perlakuan dalam penelitian ini, terdapat 1 kelompok yang mengalami peningkatan yang bermaksan yaitu kelompok p4 dengan pemberian GMH+BA.

6.3 Hubungan Kadar Sitokin IL-22 pada Hari ke 0, Hari ke 11 dan Hari ke 22 dengan pemberian terapi antibiotik *Metronidazole*, GMH+antibiotik, BA, GMH+BA

Dalam penelitian ini ditemukan rendahnya kadar sitokin IL-22 pada H0 yaitu sebelum diberi perlakuan. Setelah diberi antibiotik pada 7 hari berturut-turut dan dilakukan pengukuran kadar sitokin IL-22 pada H11 dan H22 didapatkan hasil kadar sitokin IL-22 mengalami peningkatan tetapi tidak ada perbedaan yang bermakna pada hari 11 dan H22. Pada kelompok pemberian BA juga didapatkan hasil kadar sitokin IL-22 mengalami peningkatan tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan pada hari 11 dan H22. Sedangkan kelompok pemberian kombinasi GMH+Antibiotik dan kombinasi GMH+BV Gel didapatkan pada H11 dan H22 terdapat perbedaan yang bermakna yang berarti hasil kadar sitokin IL-22 mengalami peningkatan yang bermakna.

Pemberian Antibiotik dapat meningkatkan kadar IL-22 baik pada H11 maupun H22 jika dibandingkan dengan H0 (tabel 5.11). Pemberian Antibiotik memang secara nyata dapat meningkatkan kadar sitokin baik IL-23 maupun IL-22. Namun peningkatan yang drastic dari efek kimia pastinya akan menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Salah satunya kejadian berulang (Hilbert, 2016). BV dapat saja muncul kembali meskipun pengobatan dengan antibiotik telah selesai apabila factor pendukung tidak dirubah. Selain dapat meningkatkan kejadian berulang seperti yang dilaporkan oleh Bradshaw (2006) bahwa tingkat kegagalan terapi Metronidazole 50,0% bahkan bisa lebih tinggi pada 6 bulan setelah pengobatan.

Dalam keadaan normal, pada vagina terdapat flora normal yang terdiri dari sejumlah besar bakteri, terutama *Lactobacilli* (90-95%) dan spesies bakteri lain dengan prosentase yang lebih kecil. *Lactobacilli* menjaga ekosistem normal vagina dengan mencegah pertumbuhan, adhesi, dan ekspansi dari pathogen yang masuk melalui vagina. Flora normal menjadi faktor penting dalam

pertahanan anti infeksi pada ekosistem vagina. Jumlahnya pun berubah-ubah selama kehidupan wanita dipengaruhi oleh hormon (termasuk saat hamil dan setelah melahirkan), aktivitas seksual dan juga adanya penyakit (Guta,2013; Qonnitun, 2016). Apabila diberikan antibiotik dalam dosis tinggi dan pemakaian jangka panjang maka dapat memberikan efek buruk pada flora normal yang ada didalam saluran vagina (Machado, 2015). Antibiotik menginduksi mikrobiota mukosa sehingga dapat merubah jenis dan keragaman mikroba yang terkait *microbial-associated molecular patterns* (MAMPS) dan membran *toll like receptors* (TLRs) serta sel imun bawaan, sehingga berdampak mulai dari pengembangan jaringan limfoid hingga diferensiasi sub tipe sel T, priming neutrofil untuk membunuh bakteri, produksi molekul antibakteri, dan pelepasan berbagai fungsi sitokin (Ubeda dan Pamer, 2012)

Dengan pemberian GMH+AB tampak pada pengamatan hari ke 11 kadar sitokin IL-22 mengalami peningkatan yang kurang signifikan jika dibandingkan dengan H22 yang dapat meningkat tajam. Hal tersebut sejalan dengan hasil pengamatan pada penelitian Hilbert (2016) .bahwa dengan pemberian Antibiotik untuk mengatasi BV dapat meningkatkan kejadian berulang. Kemungkinan lainnya yang dapat terjadi yaitu kurangnya jumlah *L. vaginalis* yang ada didalam vagina sehingga GMH yang diberikan tidak banyak dimanfaatkan oleh *L. vaginalis* yang ada, maka *L.vaginalis* tidak dapat memproduksi H₂O₂ secara memadai sehingga *G. vaginalis* masih bertahan.

Pada kelompok P3 dengan pemberian BA bahwa pada pengamatan hari ke 11 menunjukkan peningkatan kadar IL-22 walaupun peningkatan ini tidak bermakna secara statistik (tabel 5.1). *Lactobacillus* sebagai probiotik mengaktivasi respon imun bawaan, setelah terjadi interaksi dengan sel-sel epitel, bakteri probiotik atau fragmen-fragmennya diinternalisasikan. Sel-sel pertama yang akan berinteraksi dengan mereka adalah APC seperti makrofag ataupun

sel dendritik yang terdapat dalam lamina propria usus. Interaksi “dengan sel epitel menginduksi pelepasan IL-6. Makrofag dan sel” dendritik yang memfagositosis bakteri probiotik ataupun fragmennya juga diinduksi untuk memproduksi sitokin seperti TNF α dan IFN- γ , yang terus meningkatkan stimulasi sel epitel dan memulai reaksi silang antara semua sel imunitas. Sel mast juga akan “dirangsang untuk memproduksi IL-4. Sitokin lainnya, seperti IL-23 dan IL-6, juga diproduksi untuk meningkatkan sinyal jaringan sitokin. Sitokin yang dihasilkan akan menginduksi peningkatan jumlah makrofag, Limfosit T, Limfosit B (Kekkonen, 2008). Kemudian proliferasi sel Th 17 bergantung pada IL-23 sehingga akan memproduksi sitokin IL-22, IL 21 dan IL 17 (Abbas, 2014). Pada penelitian Qonitun (2016) didapatkan kadar IL 17 yang lebih tinggi (273.2 pg/mL) bila dibandingkan dengan kadar IL-22 (60.83 pg/mL) hal ini dikarenakan bahwa produksi dari sel Th 17 cenderung menghasilkan IL 17 dari pada IL-22.

Kelompok P4 dengan pemberian GMH+BA pada pengamatan hari ke11 menunjukkan adanya peningkatan kadar IL-22 yang bermakna secara statistic (tabel 5.14). IL-22 meningkat pada H11 dan juga H22. Hal tersebut dapat terjadi dari adanya induksi respon imun sistemik oleh *L. vaginalis* terjadi setelah berinteraksi dengan imunitas mukosa vagina, tepatnya adalah *peyer patch*. Interaksi tersebut menyebabkan peningkatan sekresi dari sitokin-sitokin yang dibutuhkan untuk menimbulkan suatu respon imun yang adekuat. Apabila induksi sitokin ini berjalan dengan baik maka “ketika ada benda asing yang masuk ke dalam tubuh akan” cepat dihadapi oleh imunitas sistemik secara optimal (Galdeano, *et al.*, 2007).

Glucomannan Hydrolysates (GMH) selaku prebiotic dapat menstimulasi pertumbuhan dan perkembangan *L. vaginalis* Kemudian *L. vaginalis* menghasilkan hydrogen peroksida (H_2O_2) yang dapat menurunkan pH dari vagina sehingga menghambat pertumbuhan dan juga membunuh bakteri

pathogen salah satunya *G. Vaginalis* (Hay, 2014). Apabila *L. vaginalis* dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangan bakteri pathogen sehingga dapat dinilai bahwa kadar dari sitokin proinflamasi ini semakin meningkat yang berarti bahwa sistem imun untuk melindungi diri telah menguat. Sama halnya dengan penelitian Amalia (2016) dan Qonitun (2016) bahwa dengan pemberian prebiotic juga probiotik dapat meningkatkan produksi dari sitokin IL-23 dan IL-22 sehingga hal tersebut sejalan hipotesis dalam penelitian ini.

6.4 Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini terdapat keterbatasan yang diperhatikan perlu untuk penelitian selanjutnya, antara lain :

- a. Penelitian ini merupakan *human experimental* dimana pengaplikasian terapi dilakukan secara langsung oleh responden sendiri, sehingga tingginya subjektivitas dapat terjadi. Peneliti tidak bisa mengendalikan kepatuhan dalam pemberian terapi benar dalam hal dosis, waktu maupun cara pemakaian. Untuk itu, peneliti berusaha untuk melakukan tindakan pencegahan agar kesalahan dapat dikurangi dengan cara memberikan jadwal tertulis yang dapat dipahami oleh responden. Selain itu peneliti memantau setiap hari melalui telepon selular agar responden tetap berada di jadwal yang telah ditentukan.
- b. Hubungan seksual. Dalam hal ini peneliti tidak bisa melarang responden untuk tidak berhubungan seksual selama penelitian karena merupakan pelanggaran HAM. Namun, peneliti hanya dapat memberikan tindakan preventif untuk mengurangi kemungkinan adanya penularan timbal balik dari pasangan seksual dengan memberikan kondom untuk berhubungan seksual selama penelitian berlangsung.

- c. Sulitnya mencari responden manusia yang bersedia berpartisipasi sehingga diperlukan waktu yang lebih panjang dibandingkan sampel penelitian dengan hewan coba.