

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Prebiotik

2.1.1 Definisi

Definisi terbaru untuk prebiotik didefinisikan pada pertemuan *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP) 2008 yang menyatakan “Sebuah prebiotik makanan adalah bahan selektif fermentasi yang menghasilkan perubahan spesifik, dalam konsumsi dan / atau aktivitas mikrobiota saluran cerna, sehingga pemberian manfaat pada kesehatan tuan rumah”. Prebiotik merupakan bahan makanan yang tidak dapat dicerna (oleh manusia) yang menstimulasi pertumbuhan dan aktivitas bakteri di dalam sistem pencernaan serta bermanfaat pada kesehatan manusia. Prebiotik digunakan sebagai sumber tenaga bagi beberapa jenis bakteri yang tinggal di usus kecil (Roberfroid, 2007).

Prebiotik pada umumnya adalah karbohidrat yang tidak dicerna (oleh manusia) dan tidak diserap, biasanya dalam bentuk Oligo Sakarida 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). Prebiotik juga merupakan zat yang dapat meningkatkan pertumbuhan dan aktivitas bakteri menguntungkan di kolon seperti *Lactobacillus spp.* Keberadaan *Lactobacillus spp.* di tempat itu dapat memberikan pengaruh yang menguntungkan bagi kesehatan terkait kemampuannya untuk menghancurkan patogen dan mempertahankan

nutrisi penting, vitamin, antioksidan dan memproduksi lisin serta asam amino (Cahyanto *et al.*, 2007)

2.1.2 Sumber Prebiotik

Prebiotik dijumpai dalam berbagai sumber makanan, yang pada dasarnya prebiotik merupakan karbohidrat (seperti Oligo Sakarida), tetapi bisa terdiri dari bahan yang bukan karbohidrat. Prebiotik alami dapat ditemukan di biji-bijian, kacang-kacangan, sayuran, umbi-umbian, bawang merah, bawang putih, buah-buahan seperti pisang, apel, rambutan, semangka dan nanas. (Koon, 2010). Selain itu prebiotik juga ditemukan di Air Susu Ibu (ASI)

2.1.3 Jenis Prebiotik

Ada beberapa jenis prebiotik yang banyak digunakan yaitu Fruktosa Oligo Sakarida (FOS), Galakto Oligo Sakarida (GOS) dan inulin (Bouhnik *et al.*, 1999). Baik inulin, FOS maupun GOS bukan merupakan substrat enzim hidrolitik pada saluran pencernaan bagian atas (Macfartane *et al.*, 2008; Gropper *et al.*, 2009)

2.1.4 Manfaat Prebiotik

Berbagai manfaat dapat diperoleh dari prebiotik diantaranya yaitu :

1. Mencegah konstipasi. Banyak prebiotik adalah karbohidrat yang dihasilkan di usus besar melalui proses fermentasi, gas yang dihasilkan dapat meningkatkan volume dan mengurangi masa transit hasil pencernaan di dalam usus, sehingga efek dari jangka waktu yang diambil oleh hasil pencernaan yang lama di usus (masa transit yang panjang) teratasi.
2. Mengurangi pH usus. Akibat adanya perubahan metabolisme fermentasi protein (menghasilkan amoniak dan pH yang tinggi) menjadi fermentasi karbohidrat (menghasilkan asam), jika pH usus

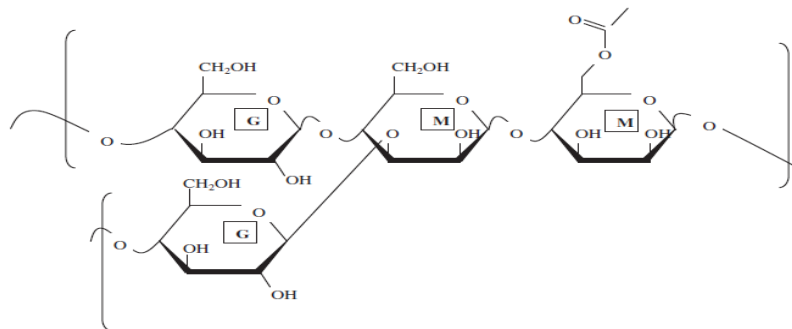
rendah dapat meningkatkan pergerakan usus dan melindungi dari serangan bakteri patogenik (Munjal, 2009).

3. Prebiotik, gizi zat yang merangsang pertumbuhan probiotik, bisa digunakan sebagai alternatif untuk mengobati BV (Roberfroid, 2007).
Persiapan prebiotik yang mengandung Oligo Sakarida mampu mempromosikan pertumbuhan *lactobacilli strain* bermanfaat tetapi tidak dari mikroorganisme patogen sering ditemukan pada infeksi urogenital termasuk *G. Vaginalis* (Rousseau *et al.*, 2005)

2.2 *Glucomannan Hydrolysates* (GMH)

2.2.1 Definisi

Glucomannan adalah salah polisakarida netral yang bertindak sebagai sumber (larut) serat makanan. Tidak seperti serat larut lainnya, mereka ditandai dengan memiliki viskositas yang sangat tinggi (McCarty, 2002).



Gambar 2.1 Struktur kimia Glucomannan. G, Glucose; M, Mannose
(Sumber : Tester, Al-Ghazzewi, 2012)

Glucomannan tersusun dari residu mannise sebagai gula primer dengan glukosa sebagai gula kedua ditambah beberapa asetat residu dan rantai samping galaktosa (Khanna, 2003). *Glucomannan* dinyatakan aman untuk dikonsumsi (Takigami, 2000). Hasil analisis secara metilasi menunjukkan bahwa *glucomannan* terdiri atas

komponen penyusun berupa D-glukopiranososa dan D-manopiranososa dengan ikatan β -1,4 glikosidik. Menurut Parry (2010), *glucomannan* memiliki gugus asetil setiap 10-19 unit gugus karbon pada posisi C2, C3 dan C6. Gugus asetil tersebut berperan pada sifat fisikokimia *glucomannan* seperti sifat kelarutan dalam air panas maupun air dingin.

Sumber enzim mananase yang potensial berasal dari bakteri. Enzim mananase memiliki karakteristik yang berbeda bergantung pada lingkungan mikroorganismenya. Berat molekul enzim mananase yang dihasilkan oleh mikroorganismenya yaitu berkisar antara 39.6 kDa sampai 165 kDa. Sebagian besar enzim mananase cenderung spesifik pada substrat *locust bean* gum. Aktivitas optimal enzim mananase berada pada kisaran suhu 40-65⁰C dan pH 4-6. Kestabilan enzim mananase berada pada kisaran suhu 30-65⁰C dan pH 3-10. Hasil hidrolisis mananase dapat digunakan sebagai anti tumor, *cytothesis*, imunoregulasi, dan prebiotik (Sigres dan Sutrisno, 2015)

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* and *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-mikrobia (asam, H₂O₂ dan *bacteriocin*) dengan keberadaan prebiotik ini. (Tester, 2011)

2.2.2 Jenis Serat Glucomannan

Berdasarkan penelitian, *glucomannan* memiliki kandungan serat yang cukup tinggi dan tanpa kolesterol, oleh karena itu banyak digunakan sebagai makanan diet karena mengandung banyak serat (*dietary fiber*). Terdapat 2 jenis serat *glucomannan* yakni serat yang larut (*soluble fiber*) dan serat yang tidak larut (*insoluble fiber*) (Mann and Truswell, 2007).

2.2.3 *Amorphophallus Konjac*

Amorphophallus merupakan jenis tanaman umbi yang mempunyai potensi dan prospek untuk dikembangkan di Indonesia. Tanaman ini dikenal dengan beberapa nama salah satunya di Jawa dikenal dengan sebutan iles-iles atau suweg. Penyebaran tanaman ini awalnya ditemukan di kepulauan Andaman India, kemudian menyebar ke arah timur melalui Myanmar masuk ke Thailand dan ke Indonesia (Jansen, *et al.* 1996). *Glucomannans* yang diambil dari berbagai asal-usul tanaman seperti konifer, yang umbi *Amorphophallus konjac* dan *dicotyledons* mana mereka berfungsi sebagai cadangan energi dan dalam beberapa kasus memainkan peran structural (Pereira *et al.*, 2010).

Amorphophallus sering digunakan hanya sebatas bahan baku pada industri. Kandungan *glucomannan* yang dimiliki tanaman ini tinggi, dengan basis kering yaitu sekitar 55% (Soetrisno, 2006). Pengembangan *Amorphophallus* sebagai bahan tepung prebiotik menjadi salah satu *alternative* solusi yang tepat guna dan ekonomis untuk meringankan resiko terkena penyakit dan gangguan pencernaan yang disebabkan oleh bakteri karena tanaman ini mudah ditanam dan juga mudah diperoleh dengan harga yang terjangkau. Dengan

mengolahnya menjadi tepung prebiotik maka akan membantu ketahanan pangan nasional dalam menghadapi krisis pangan dan meningkatkan nilai ekonomis *Ammorphophallus*.

Ammorphophallus merupakan tumbuhan tahunan yang tumbuh dari umbi besar berdiameter 25 cm. Umbi ini adalah modifikasi dari batang. Tanaman ini memiliki ketinggian sekitar 1 – 2,5 meter, daunnya berukuran 1,3 m dari pangkal, menyirip, dan dibagi menjadi berbagai selebaran. Bunganya diproduksi pada seludang bunga (*spatha*) yang dilindungi oleh selembur daun pelindung (*braktea*) berwarna ungu gelap berukuran sampai 55 cm. Tanaman ini memiliki siklus hidup sekitar 4 – 6 tahun dan menghasilkan 5 – 10 umbi di setiap akhir musim tanamnya. (Sumarwoto, 2005)



Gambar 2.2 Tanaman *Amorphophallus Konjac*, umbi *Konjac* dan Hasil Hidrolisat dari Umbi *Konjac*

(Sumber: <http://www.thrombocyte.com/glucomannan-health-benefits/>)

Tabel 2.1 Kandungan *glucomannan* umbi pada *Ammorphophallus konjac* berdasarkan hasil penelitian (Sumarwoto, 2005)

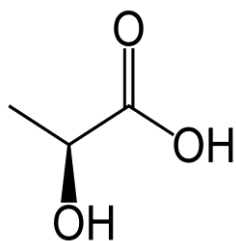
Kadar Glucomannan	Periode Pertumbuhan
35 – 39 %	Satu periode tumbuh
46 – 48 %	Dua periode tumbuh
47 – 55 %	Tiga periode tumbuh
43 – 49 %	Bunga muncul (masih kuncup)
40 – 45 %	Bunga mekar
32 – 37 %	Masa pengisian biji
32 – 35 %	Buah mulai masak

(sumber BIODIVERSITAS Vol. 6, No. 3 Juli 2005, hal. 185 – 190)

2.3 Asam Laktat / *Lactic Acid* (LA)

2.3.1 Definisi

Asam laktat / *Lactic Acid* (LA) adalah salah satu asam organik yang penting di industri, terutama industri makanan, mempunyai nama dibawah pengawasan *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) *2-hydroxypropanoic* (CH₃-CHOH-COOH), LA merupakan asam buah dari *Alpha-hidroxy* (AHA) yaitu komponen yang mengandung rantai hidroksi di posisi alfa.



Gambar 2.3 Rumus Bangun *Lactic Acid* (LA)

(Sumber: Shuklov, *et al*, 2016)

Senyawa asam ini mempunyai sifat antara lain tak berwarna sampai kekuningan, larut dalam air, alkohol, eter dan korosif. LA ditemukan di susu pada tahun 1780 oleh seorang kimiawan Swedia bernama Schele. LA dapat dibuat melalui proses sintesis kimia atau fermentasi karbohidrat seperti sukrosa, laktosa, manitol, pati dan dekstrin.

2.3.2 Lactic Acid Komersial

Lactic Acid komersial yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Balance Activ* dengan komposisi antara lain Lactic Acid, Glycogen, Propylene Glycol, Methylhydroxypropyl Cellulose, Sodium Lactate, Water, PH 3.8 bahan–bahan tersebut mampu memberikan nutrisi yang mendorong pertumbuhan bakteri baik, yang membantu untuk menetralkan bau, mengurangi discharge abnormal dan meringankan ketidaknyamanan serta menghilangkan gejala. *Balance Activ* dapat digunakan untuk menjaga keseimbangan pH alami vagina dan mencegah kekambuhan dalam jangka panjang. (Balanceactiv.com)



How to use Balance Activ BV Gel



Step one

Balance Activ Vaginal Gel comes in hygienic single-use tubes. To use Balance Activ, simply twist off the cap of the tube.



Step two

Insert the neck of the tube into the vagina, and squeeze out the contents. It is most effective if it is used at bedtime as the risk of leakage is reduced. The tube can then be removed and disposed of.

Gambar 2.4 Balance Aktiv

Keterangan : *Balance Aktiv* dalam bentuk kemasan tubes yang *hygienic*. Cara pemakaian : 1) putar tutup tabung. 2) Masukkan leher tabung ke dalam vagina, dan peras isi. Efektif jika digunakan sebelum tidur karena dapat mengurangi resiko kebocoran. Tabung kemudian bisa dilepas dan dibuang.

2.4 *Secretory Immunoglobulin A (sIg A)*

Immunoglobulin A (Ig A) merupakan salah satu bahan yang dibentuk oleh sel plasma yang banyak ditemukan dalam cairan sekresi saluran nafas, cerna dan urogenital, air mata, keringat, ludah, dan dalam air susu ibu berupa IgA sekretori (sIgA) (Baratawidjaja, 2014).

Sekretori Ig A (sIg A) berfungsi melindungi tubuh dari patogen melalui adanya sekresi dengan molekul adhesi dari patogen sehingga dapat mencegah perlekatan dan kolonisasi patogen di dalam host, serta dapat menetralkan toksin atau virus dan mencegah terjadinya kontak antara toxin atau virus dengan sel sasaran (Baratawidjaja, 2014)

Immunoglobulin A (Ig A, juga disebut sebagai sIg A) yaitu antibodi yang memainkan peran penting dalam fungsi kekebalan tubuh dari selaput lendir. Jumlah Ig A diproduksi dalam asosiasi dengan membran mukosa lebih besar dari semua jenis antibodi gabungan. Secara absolut, antara tiga dan lima gram disekresikan ke dalam usus lumen setiap hari, hingga 15% dari total *imunoglobulin* diproduksi di seluruh tubuh. Ig A memiliki dua *sub class* (IgA1 dan IgA2) dan dapat diproduksi sebagai monomer serta bentuk dimer.

Ig A bentuk dimer paling lazim disebut sIg A. sIg A adalah imunoglobulin utama yang ditemukan dalam sekresi lendir, termasuk air mata, air liur, keringat, kolostrum dan sekresi dari saluran urogenital, saluran pencernaan, prostat dan epitel pernapasan. Hal ini juga ditemukan dalam jumlah kecil dalam darah. Komponen sekretori dari sIg A melindungi imunoglobulin dari yang terdegradasi oleh enzim proteolitik, sehingga sIg A dapat bertahan hidup di lingkungan saluran pencernaan yang keras dan memberikan perlindungan terhadap mikroba yang berkembang biak di dalam sekresi tubuh. sIg A juga dapat menghambat efek inflamasi *imunoglobulin* lainnya.

Tingginya prevalensi Ig A di daerah mukosa adalah hasil dari kerjasama antara sel-sel plasma yang menghasilkan polimer Ig A (Piga), dan sel-sel epitel mukosa yang mengekspresikan reseptor imunoglobulin disebut polimer Ig reseptor (plgR). Piga dilepaskan dari sel plasma terdekat diaktifkan dan mengikat plgR. Hal ini menyebabkan transportasi IgA di sel epitel mukosa dan belahan dada dari plgR untuk rilis ke dalam sekresi eksternal.

Produksi slg A terhadap antigen spesifik tergantung pada sampel sel M dan sel dendritik yang mendasari, aktivasi sel T, dan switching kelas sel B di Galt, kelenjar getah bening mesenterika, dan folikel limfoid terisolasi di usus kecil. Polimer Ig A (terutama dimer sekretori) diproduksi oleh sel plasma di lamina propria berdekatan dengan permukaan mukosa. Ia mengikat ke immunoglobulin reseptor polimer pada permukaan basolateral sel epitel, dan diambil ke dalam sel melalui endositosis. Reseptor-Ig A kompleks melewati kompartemen selular sebelum disekresi pada permukaan luminal dari sel epitel, masih melekat ke reseptor. Proteolisis dari reseptor terjadi, dan molekul Ig A dimer, bersama dengan sebagian dari reseptor yang dikenal sebagai komponen sekretori, bebas untuk menyebar di seluruh lumen. Dalam usus, Ig A dapat mengikat ke lapisan lendir yang menutupi sel-sel epitel. Dengan cara ini, penghalang mampu menetralkan ancaman sebelum mereka mencapai sel epitel terbentuk.

slg A terutama bertindak dengan memblokir reseptor epitel (misalnya dengan mengikat ligan mereka pada patogen), oleh sterik menghambat perlekatan ke sel epitel, dan dengan pengecualian kekebalan tubuh. Sejak slg A adalah opsonin miskin dan aktivator komplemen, hanya mengikat patogen belum tentu cukup untuk menampungnya spesifik epitop mungkin harus terikat ke sterik menghalangi akses ke epitel.

Pengecualian imun adalah suatu proses aglutinasi antigen polivalen atau patogen dengan silang mereka dengan antibodi, menjebak mereka di lapisan lendir, dan/atau membersihkan mereka *peristaltically*. Rantai oligosakarida dari komponen Ig A dapat mengaitkan dengan lapisan lendir yang duduk di atas sel-sel epitel.

2.5 β – Defensins

Defensin adalah protein kationik berukuran kecil kaya sistein yang ditemukan di vertebrata maupun invertebrata. Defensin aktif melawan bakteri, jamur, dan virus. Defensin terdiri dari 18-45 macam asam amino termasuk 6-8 residu sistein yang terawetkan. Sel-sel sistem imunitas mengandung peptida jenis ini untuk membunuh bakteri fagositosis, seperti contoh pada granulosit neutrofil dan hampir di seluruh sel epitelium. Kebanyakan defensin berfungsi mengikat membran sel mikroba. Beberapa bagian dari gen makhluk hidup memproduksi defensin dan gen tersebut sangat polimorfik.

Konsentrasi *human β defensin-2* ($H\beta$ -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. $H\beta$ -2 dan *human defensin-5* mungkin terlibat dalam melawan invasi oleh mikroorganisme BV yang terkait dan penurunan IL-4 konsentrasi dapat meningkatkan kerentanan untuk BV (Fan *et al.*, 2008)

Terdapat 3 bentuk utama defensin yang diketahui yaitu :

a. *α -defensin* diproduksi oleh gen DEFA1, DEFA1A3, DEFA3, dan DEFA4.

Defensin ini terdapat terutama pada neutrofil dan juga di sel NK dan beberapa T-limfosit. DEFA5 dan DEFA6 terdapat pada sel *Paneth* di usus halus, di mana mereka mengatur keseimbangan mikroba di lumen usus.

- b. β -defensin diproduksi oleh gen DEFB1, DEFB4, DEFB103A/DEFB103B hingga DEFB107A/DEFB107B, dan DEFB110 hingga DEFB133. Defensin ini tergolong sangat luas penyebarannya, disekresikan oleh leukosit dan berbagai jenis sel epitelium. Seperti contoh, mereka dapat ditemukan di lidah, kulit, kornea, kelenjar ludah, ginjal, esofagus, dan saluran pernapasan.
- c. θ -defensin diproduksi oleh gen DEFT1P. Defensin ini sangat langka, hanya terdapat pada leukosit di *rhesus macaque* dan *baboon zaitun*, *Papio anubis*.

2.6 Koloni Bakteri

Koloni bakteri adalah sekumpulan dari bakteri-bakteri yang sejenis yang mengelompok menjadi satu dan membentuk suatu koloni-koloni. Untuk mengetahui pertumbuhan suatu bakteri dapat dilakukan dengan menghitung jumlah koloni bakteri. Penghitungan suatu koloni dapat dilakukan dengan metode *pour plate* hitung cawan. Untuk mempermudah penghitungan jumlah koloni bakteri digunakan alat yang biasa disebut *Colony Counter*. Pada alat *Colony Counter* penghitungan jumlah koloni bakteri dipermudah dengan adanya *counter electronic*. Dengan adanya *counter* tersebut peneliti tinggal menandai koloni bakteri yang dihitung dengan menggunakan pen yang terhubung dengan *counter*. Setiap koloni yang ditandai maka *counter* akan menghitung. Penghitungan suatu koloni dengan metode *pour plate* masih memungkinkan terjadinya kesalahan dikarenakan faktor *human error* akibat bentuk koloni yang relatif kecil dan banyaknya koloni yang akan dihitung.

2.7 Bacterial Vaginosis (BV)

2.7.1 Definisi

Bacterial Vaginosis (BV) adalah suatu kondisi yang abnormal perubahan ekologi vagina yang ditandai dengan pergeseran keseimbangan flora vagina dimana dominasi *Lactobacillus* digantikan oleh bakteri-bakteri anaerob, diantaranya *Gardnerella Vaginalis*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, dan *Mycoplasma sp.* (Eschenbach et al., 1989, Morris et al., 2001).

Infeksi bakteri ini disebabkan oleh ketidakseimbangan bakteri dalam vagina wanita, yang mengarah ke faktor mengacaukan keseimbangan pH (asam-basa keseimbangan) di dalam vagina (Nunns et al., 1997, Donders et al., 2002). *Centre of Disease Control* (CDC) tidak memasukkan BV kedalam golongan Infeksi Menular Seksual (IMS) karena BV disebabkan oleh gangguan keseimbangan flora bakteri vagina dan seringkali dikacaukan dengan infeksi jamur (kandidiasis) atau infeksi trikomonas. (Medscape, 2009; Bashh, 2006; Warren, 2010; Ferris et al, 2002)

Nonspecific vaginitis merupakan nama yang mula-mula digunakan untuk membedakan sindrom ini dari gejala yang ditimbulkan oleh *T. Vaginalis* dan *Yeast* (Spiegel, 1991), untuk selanjutnya sekarang dikenal dengan sebutan BV. Pada tahun 1995 BV pertama kali dikemukakan oleh Gardner dan Dukes sebagai vaginitis non spesifik yang disebabkan oleh *Haemophilus Vaginalis* (Emilia, 1999, Hillier, 2005).

Terminologi BV sendiri digunakan karena gambaran kelainan ini lebih mengarah kepada bakteri dibandingkan protozoa maupun jamur, juga karena ditemukannya bakteri yang menjadi agen penyebab tunggal (Hillier, 2005), serta tidak terdapatnya gambaran respon inflamasi yang

nyata pada sebagian besar kasus (Spiegel et al., 1983). BV merupakan kondisi yang umum dijumpai pada wanita usia reproduktif (Puapermpoonsiri et al., 1996, Sobel, 1997).

2.7.2 Etiologi

Penyebab dari BV masih belum diketahui dengan pasti, tetapi berdasarkan epidemiologi kumpulan gejala yang timbul pada BV bukan merupakan organisme tunggal. Pada suatu analisis dari data flora vagina memperlihatkan ada 4 jenis bakteri vagina yang berhubungan dengan BV yaitu :

1. *Gardnerella vaginalis*, Selama 30 tahun terakhir observasi Gardner dan Dukes' bahwa *G. vaginalis* sangat erat hubungannya dengan BV. Meskipun demikian dengan media kultur yang sensitif *G. vaginalis* dapat diisolasi dalam konsentrasi yang tinggi pada wanita tanpa tanda-tanda infeksi vagina. Sekarang diperkirakan bahwa *G. vaginalis* berinteraksi melalui cara tertentu dengan bakteri anaerob dan *mycoplasma genital* menyebabkan BV (Adam dkk., 2011)
2. *Bacteroides Spp*, dari hasil penelitian *bacteroides Spp* diisolasi didapatkan sebanyak 76% dan *peptostreptococcus* sebanyak 36 % pada wanita dengan BV. Penemuan *species* anaerob dihubungkan dengan penurunan laktat dan peningkatan suksinat dan asetat pada cairan vagina.
3. *Mobiluncus Spp*, merupakan batang anaerob lengkung yang juga ditemukan pada vagina bersama-sama dengan organisme lain yang dihubungkan dengan BV. *Mobiluncus Spp* tidak pernah ditemukan pada wanita normal dan 85 % wanita dengan BV mengandung organisme ini (Adam dkk, 2011)

4. *Mycoplasma Hominis*, berbagai peneliti menyimpulkan bahwa *Mycoplasma Hominis* juga harus dipertimbangkan sebagai agen etiologic untuk BV, bersama-sama dengan *G. vaginalis* dan bakteri anaerob. Prevalensi tiap mikroorganisme ini meningkat pada wanita dengan BV. Organisme ini terdapat dengan konsentrasi 100-1000 kali lebih besar pada wanita dengan BV mengandung organisme lain (Adam dkk., 2011).

2.7.3 Diagnosa

Berbagai macam tes yang menggambarkan perubahan ekologi vagina telah digunakan untuk mendiagnosa BV. Metode diagnosis yang umumnya digunakan adalah kriteria klinik Amsel dan metode pengecatan Gram (Spiegel et al., 1983, Keane et al., 2006). Selama ini kriteria Amsel merupakan metode yang paling sering digunakan dan dianggap sebagai baku emas dalam mendiagnosis BV. Dasar dari diagnosis klinis BV berdasarkan ada tidaknya tanda-tanda berikut yang dianjurkan oleh Amsel dan kawan-kawan yaitu :

1. Sekret wanita berwarna putih dan homogen. Sekret vagina pada BV berwarna putih, melekat pada dinding vagina, jumlahnya hanya meningkat sedikit sedang dibandingkan dengan wanita normal. Riwayat douching, hubungan seksual yang baru dilakukan, menstruasi, dan semua infeksi dapat mengubah gambaran secret vagina pada BV.
2. pH cairan vagina > 4,5. Pemeriksaan pH vagina memerlukan kertas indicator pH dengan rentang yang sesuai antara 4,0 sampai dengan 6,0. Pengambilan spesimen untuk pemeriksaan pH vagina paling baik dilakukan pada bagian lateral atau posterior fornix vagina dan langsung diperiksa atau ditempatkan pada kertas pH, kertas pH dapat

juga ditempatkan pada kumpulan cairan vagina setelah speculum dilepas dari vagina. Mukus serviks harus dihindari karena mempunyai pH yang lebih tinggi dibandingkan pH vagina (pH 7,0).

3. Adanya *fishy odor* dari cairan vagina yang ditetesi KOH 10% (*whiff test*). *Malodor* pada vagina merupakan gejala yang paling sering terjadi pada wanita dengan BV, serta munculnya *fishy odor* setelah penetesan KOH 10% membantu mendeteksi *malodor* bagi klinis. Tetesan cairan vagina ditempatkan pada *object glass* dan ditetesi KOH 10% akan segera menghasilkan bau amis, akan tetapi bau ini cepat menghilang. Meskipun tes ini sangat membantu diagnosis tetapi sensitivitasnya juga rendah (Eschenbach dkk). Sebagaimana dapat disimak pada Rahmah dkk., Hitler dan Holmes, melaporkan nilai prediksi sebesar 76% dibandingkan pewarnaan Gram.

4. Pada pemeriksaan mikroskop ditemukan adanya *Clue cells*.

a. *Clue cells* merupakan sel epitel skuamous vagina yang tertutup oleh banyak bakteri sehingga memberikan gambaran tepi yang tidak rata. Tepi yang tidak rata ini akibat melekatnya bakteri termasuk *Gardnarella* dan *Mobilincus*. *Lactobacillus* juga bisa melekat pada dinding vagina, konsentrasinya kurang untuk bisa menyerupai *clue cells*. Terdapat *clue cells* > 20% pada preparat atau pewarnaan gram pada BV (Majeroni, 1998). Sampel cairan vagina diambil dengan swab dan ditempatkan di *object glass* kemudian ditetesi dengan garam fisiologis 1 dan 2 tetes, kemudian ditutup dengan gelas penutup. Sediaan diperiksa dibawah mikroskop dengan perbesaran tinggi (400X). Pemeriksaan ini mempunyai sensitivitas 60% dan spesifitas 98%. *Clue cells* merupakan kriteria terbaik untuk diagnosis BV.



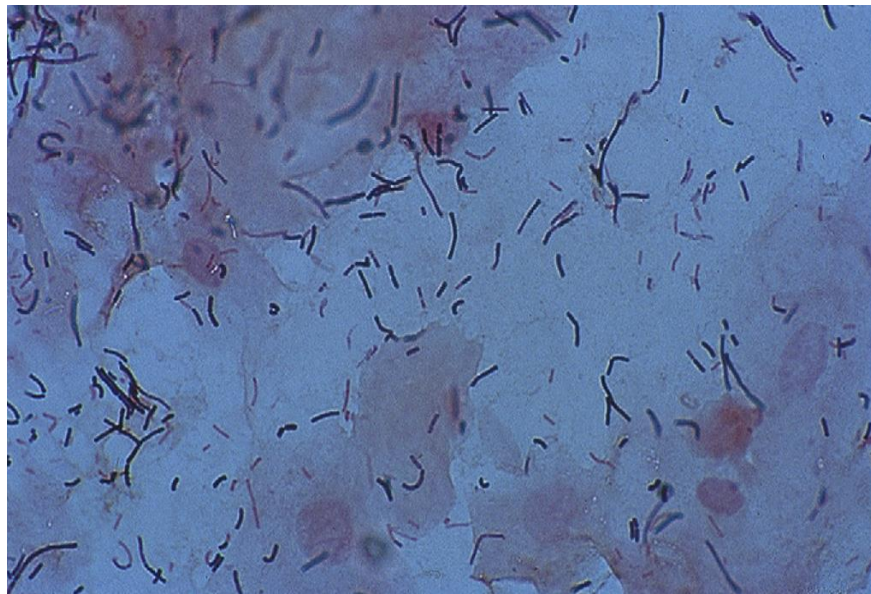
Gambar 2.5 Clue Cells

Keterangan : *Clue cells* adalah sel epitel dengan rumpun bakteri berkerumun di permukaannya. *Clue cells* menunjukkan adanya infeksi bakteri vagina. CDC /M. Rein. (Beckmann *et al.*, 2010)

Metode ini cukup mudah dikerjakan serta hanya memerlukan alat yang sederhana selain harus tersedianya mikroskop untuk memeriksa preparat basah (Keane *et al.*, 2006). Namun metode ini memiliki beberapa kelemahan, diantaranya subjektivitas dan pengalaman pemeriksa yang sangat menentukan interpretasi penilaian. Misalnya pada penilaian sekret vagina dan tes amin. Disamping itu juga dibutuhkan ketrampilan dan ketelitian pemeriksa serta waktu yang cukup lama untuk mempersiapkan, mengidentifikasi, dan menghitung *clue cells* dalam sediaan preparat basah. Hal ini membuat pemeriksaan ini kurang praktis untuk dilakukan di klinik.

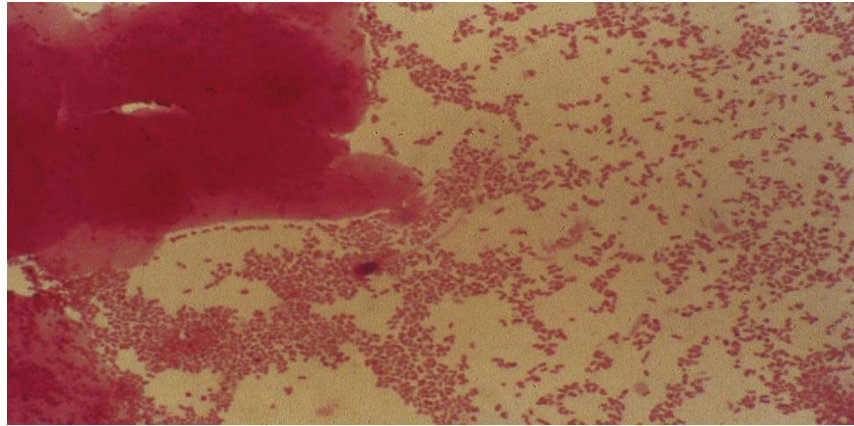
- b. Kultur *Gardnarella vaginalis* hanya memberikan sedikit keuntungan untuk mendiagnosis BV karena merupakan flora normal vagina sehingga didapatkan juga pada cairan vagina wanita normal meskipun dalam konsentrasi yang rendah.

c. Pewarnaan Gram. Dunkelberg merupakan orang yang pertama mengusulkan pemeriksaan hapusan vagina dengan menggunakan pewarnaan gram untuk diagnosis BV (Spiegel dkk), kemudian mempublikasikan petunjuk klinis. Sistem skoring pengecatan gram dipakai sebagai metode standar untuk diagnosis BV berdasarkan tiga morfotipe yaitu : kuman batang gram positif besar (*Lactobacillus*), kuman batang gram negative kecil atau bervariasi (*Gardnarella* dan kuman batang anaerob), dan *Mobiluncus*. Metode ini berdasarkan pergeseran formatif dari *Lactobacillus* yang dominan berubah menjadi *Gardnarella* dan bakteri anaerob termasuk *Mobilincus*. Pemeriksaan gram mempunyai sensitivitas 89% dan spesifisitas 83%. (Murtiastutik, 2008).



Gambar 2.6 Gram-stain smear vagina dari seorang wanita dengan flora normal

Keterangan : Sel epitel dan inti dapat dilihat dengan jelas. Batang Gram-positif khas lactobacilli (Hay, 2014)



Gambar 2.7 Gram-stain smear vagina dari seorang wanita dengan bakteri vaginosis

Keterangan : Tampak bakteri gram-negatif. Berbentuk besar, batang melengkung, khas *Mulieris Mobiluncus*. (Hay, 2014)

d. *Nugent Score*

Evaluasi mikroskopis semikuantitatif dari Gram-stained vagina smear merupakan dasar dari skor Nugent dan kriteria diagnostik, dalam skala ini, BV didiagnosis pada sampel yang menunjukkan penggantian *laktobacillus* oleh mikroorganisme anaerob (skor Nugent dari 7 atau lebih besar). Sebaliknya, sampel vagina yang sehat memiliki lactobacilli yang berlimpah (Nugent skor 3 atau lebih rendah) (Palmeira-de-Oliveira et al. (2015))

Tabel 2.2 Sistem skoring pada pewarnaan Gram

Skor	Morfotipe <i>Lactobacillus</i> sp	Morfotipe <i>Gardnerella</i> sp dan <i>Bacteroides</i> sp	Morfotipe bakteri gram
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ atau 2+
2	2+	2+	3+ atau 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Keterangan : Morfotipe diberikan skor berdasarkan jumlah yang dilihat perlapang pandang. 0: tidak terdapat morfotipe abnormal; 1+: tampak <1 morfotipe abnormal; 2+: tampak 1-4 morfotipe; 3+: tampak 5-30 morfotipe; 4+: tampak \geq 30 morfotipe. Diagnosis BV berdasarkan skor Nugent: normal (skor 0-3), intermediet (skor 4-6), BV (skor \geq 7) (Ocviyanti et al., 2009)

2.7.4 Deteksi Hasil Metabolik

Deteksi Hasil metabolik dari BV :

1. Wanita dengan BV terdapat diamin dan poliamin pada cairan vaginanya.
2. Tes Proline Aminopeptidase : *Gardnarella vaginalis* dan *Mobiluncus Spp* menghasilkan proline aminopeptidase, dimana *lactobacillus* tidak menghasilkan enzim tersebut.
3. Perbandingan suksinat/laktat : Batang gram negatif anaerob menghasilkan suksinat sebagai hasil metabolik. Perbandingan suksinat terhadap laktat dalam secret vagina ditunjukkan dengan analisis kromotografi cairan-gas meningkat pada BV dan digunakan sebagai tes skrining untuk BV dalam penelitian epidemiologik klinik.

2.7.5 Patofisiologi

Pada BV flora vagina diubah melalui mekanisme yang bisa menyebabkan peningkatan pH lokal. Hal ini dimungkinkan dari hasil penurunan hydrogen peroksida memproduksi *lactobacilli*. *lactobacilli* adalah organisme berbentuk batang besar yang membantu menjaga pH asam dari vagina yang sehat dan menghambat mikroorganisme anaerob lain melalui elaborasi hydrogen peroksida. Biasanya *lactobacilli* yang ditemukan dalam konsentrasi tinggi dalam vagina yang sehat. BV menyebabkan populasi *lactobacilli* sangat berkurang sementara populasi berbagai anaerob dan *gardnarella vaginalis* meningkat.

Meskipun BV tidak dianggap sebagai penyakit menular seksual, aktifitas seksual telah dikaitkan dengan perkembangan infeksi ini. Pengamatan yang mendukung ini meliputi : 1) Kejadian BV meningkat dengan peningkatan jumlah pasangan seksual, 2) Pasangan seksual baru dapat berhubungan dengan BV, 3) Pasangan pria wanita dengan

BV mungkin memiliki kolonisasi uretra oleh organisme yang sama, tetapi pada laki-laki adalah asimtomatik. Bukti yang tidak mendukung peran menular seksual eksklusif BV adalah kejadian BV pada wanita perawan yaitu rektum pada laki-laki dan perempuan (Ginerd, 2013).

Tabel 2.3 Perbandingan gejala *kandidiasis*, *trikomoniiasis* dan BV

	<i>Kandidiasis</i>	<i>Trikomoniiasis</i>	BV
Gejala	Gatal	Nyeri	Berbau
Tanda	Inflamasi	Inflamasi	Non inflamasi
Warna	Putih	Kuning/Hijau	Abu-abu
Konsistensi	Tebal	Berbusa	Cair
Bau	Jamur	Amis	Amis
pH	4 – 5	5 – 6	5 – 6
Mikroskopis	Neutrofil, Pseudohifa, Spora	Neutrofil, <i>Trichomonas</i> <i>Vaginalis</i>	Tidak ada Neutrofil, <i>clue cells</i>
Kultur	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida spp.</i> ,	<i>Trichomonas Vaginalis</i>	<i>Bacteroides Spp.</i> , <i>Gardnarella vaginalis</i> , <i>Mobiluncus Hominis</i> , <i>Peptostreptococcus</i>

(Sumber: Murtiastutik, 2008)

2.7.6 Faktor Predisposisi

Setiap wanita bisa mendapatkan BV, namun beberapa kegiatan atau perilaku dapat mengganggu keseimbangan normal bakteri di vagina dan menempatkan wanita pada peningkatan resiko yakni : 1) Pola Hygiene, 2) Douching, menggunakan air atau larutan obat untuk membersihkan vagina, 3) Menggunakan cairan antiseptik, 4) Memiliki pasangan seks baru, 5) Memiliki banyak pasangan seks, 6) Wangian gelembung mandi dan beberapa sabun wangi, 7) Merokok, 8) Menggunakan IUD, 9) Menggunakan deodorant vagina, 10) Mencuci pakaian dengan deterjen

yang kuat dan sebagainya. Namun wanita yang belum pernah berhubungan seksual bisa juga mendapat BV (Grant, 2010).

2.7.7 Pengobatan

Perjalanan penyakit BV belum diteliti secara luas, namun perbaikan spontan telah dilaporkan pada lebih sepertiga kasus. Wanita dengan kultur positif *gardnerella vaginalis* tidak perlu terapi secara rutin, kecuali yang menderita BV simptomatis. Tujuan pengobatan BV pada wanita yang tidak hamil untuk menghilangkan tanda dan gejala infeksi vagina dan mengurangi resiko terjadi komplikasi infeksi. Pengobatan BV pada wanita hamil adalah untuk menghilangkan tanda dan gejala infeksi vagina, menurunkan resiko komplikasi infeksi yang menyertai BV selama kehamilan dan menurunkan faktor resiko lainnya.

Gardner pertama kali menganjurkan pemakaian krim triple sulfa untuk pengobatan *vaginitis haemophilus vaginalis* pada tahun 1995. Tetapi efektifitasnya rendah sehingga kurang layak untuk pengobatan BV. Lebih dari 15 tahun beberapa studi tentang pengobatan BV menyimpulkan bahwa hanya antimikroba yang mempunyai spektrum luas melawan bakteri anaerob yang efektif untuk pengobatan BV (Murtiastutik, 2008).

Terapi Sistemik yang digunakan yaitu :

1. Metronidazol. Selain untuk pengobatan BV, obat ini juga efektif untuk pengobatan Trikomoniasis. Metronidazol diberikan 2 – 3 x 400 – 500 mg selama 7 hari. Beberapa studi mengatakan bahwa 10 – 15% wanita yang berhasil diterapi dengan metronidazole setelah 1 bulan kemudian kambuh lagi.
2. Klindamisin. Dosis 300 mg diberikan 2 kali sehari selama 7 hari sama efektifnya dengan metronidazol untuk pengobatan BV dengan angka

kesembuhan 94%. Sejumlah kecil klindamisin dapat menembus ASI, oleh karena itu untuk wanita menyusui sebaiknya digunakan pengobatan intravagina (Murtiastutik, 2008)

3. Augmentin. Dosis 500 mg amoksilin dan 125 asam klavunat 3 kali sehari selama 7 hari. Obat ini cukup efektif sebagai cadangan terapi untuk wanita hamil dan pasien dengan intoleransi terhadap metronidazole (Murtiastutik, 2008)
4. Obat lain. Ampisilin 500 mg, 4 kali sehari selama 7 hari. Angka kesembuhan hanya 30 – 50 %. Ampisilin 500 mg, 3 kali sehari selama 7 hari. Tetrasiklin 500 mg 4 kali sehari selama 5 hari. Doksisisiklin 100 mg 2 kali sehari selama 7 hari. Eritromisin 500 mg 4 kali sehari selama 7 hari (Murtiastutik, 2008)

2.7.8 Prognosis

Prognosis dari BV dilaporkan perbaikan spontan pada lebih sepertiga kasus. Dengan pengobatan metronidazol dan klindamisin memberi angka kesembuhan yang tinggi 84% (Adam, 2004).

2.7.9 Komplikasi

Komplikasi pada BV yang banyak terjadi yaitu :

1. BV disertai dengan endometritis dan penyakit radang panggul setelah terminasi kehamilan.
2. BV selama kehamilan disertai dengan komplikasi kehamilan termasuk kelahiran premature, ketuban pecah dini dan endometritis *post partum*.
3. BV disertai dengan peningkatan resiko infeksi traktus urinarius.
4. Angka kejadian BV tinggi dengan penyakit radang panggul. Meskipun belum ada penelitian yang menunjukkan bahwa

pengobatan BV mengurangi resiko penyakit radang panggul dikemudian hari.

Menurut William B. Grant, 2010, dalam kebanyakan kasus, BV tidak menyebabkan komplikasi. Tapi ada beberapa resiko serius dari BV termasuk :

1. BV dapat meningkatkan kerentanan perempuan terhadap infeksi HIV jika dia terkena virus HIV.
2. BV meningkatkan kemungkinan bahwa seorang wanita terinfeksi HIV dapat menularkan HIV kepada pasangan seksnya.
3. BV dikaitkan dengan peningkatan pengembangan infeksi setelah prosedur bedah seperti histerektomi atau aborsi.
4. BV saat hamil dapat menempatkan seorang wanita pada peningkatan resiko untuk beberapa komplikasi kehamilan, seperti kelahiran prematur.
5. BV dapat meningkatkan kerentanan perempuan untuk Penyakit Menular Seksual (PMS) lain, seperti *Herpes Simplex Virus* (HSV), klamidia, dan gonore (Grant, 2010).

2.7.10 Pencegahan

Tindakan pencegahan yang dapat dilakukan agar tidak terjadi BV diantaranya yaitu :

1. Menghindari penggunaan *vaginal douching* maupun produk *hygiene* wanita lain, misalnya desinfektan pembersih vagina, pengencang dan pengering vagina.
2. Membersihkan bagian luar vagina cukup dengan menggunakan air sabun.

3. Menggunakan kondom selama hubungan seksual.
4. Membersihkan dengan benar alat kontrasepsi setelah pemakaian (misalnya : diafragma, *cervical caps* dan *spermicide*).

2.8 Wanita Usia Subur (WUS)

2.8.1 Pengertian

Wanita Usia Subur (WUS) berdasarkan konsep Departemen Kesehatan (2003) adalah wanita dalam usia reproduksi yaitu usia 15-49 tahun baik yang berstatus kawin, janda maupun yang belum menikah. Puncak kesuburan ada pada rentang usia 20-29 tahun.

Wanita usia subur (WUS) adalah wanita dengan keadaan organ reproduksi berfungsi dengan baik, usia antara 20-45 tahun (Suparyanto, 2011).

Masalah kesuburan alat reproduksi merupakan hal yang sangat penting untuk diketahui, dimana dalam masa wanita subur ini harus menjaga dan merawat personal hygiene yaitu pemeliharaan keadaan alat kelaminnya dengan rajin membersihkannya. Oleh karena itu WUS dianjurkan untuk merawat diri.

Pada masa ini terjadi perubahan fisik, seperti perubahan warna kulit, perubahan payudara, pembesaran perut, pembesaran rahim, dan mulut rahim. Masa ini merupakan masa terpenting bagi wanita dan berlangsung kira-kira 33 tahun. Menstruasi pada masa ini paling teratur dan siklus pada alat genitalia bermakna untuk memungkinkan kehamilan. Pada masa ini terjadi ovulasi kurang lebih 450 kali.

2.8.2 Tanda-tanda Wanita Usia Subur

Adapun tanda-tanda Wanita Usia Subur antara lain :

1. Siklus Haid

Wanita yang mempunyai siklus haid teratur setiap bulan biasanya subur. Satu putaran haid dimulai dari hari pertama keluar haid hingga sehari sebelum haid datang kembali, yang biasanya berlangsung selama 28 hingga 30 hari. Oleh karena itu siklus haid dapat dijadikan indikasi pertama untuk menandai seorang wanita subur atau tidak.

Siklus menstruasi dipengaruhi oleh hormon seks perempuan yaitu estrogen dan progesterone. Hormon-hormon ini menyebabkan perubahan fisiologis pada tubuh perempuan yang dapat dilihat melalui beberapa indikator klinis seperti, perubahan suhu basal tubuh, perubahan sekresi lendir leher rahim (serviks), perubahan pada serviks, panjangnya siklus menstruasi (metode kalender) dan indikator minor kesuburan seperti nyeri perut dan perubahan payudara.

2. Alat Pencatat Kesuburan

Kemajuan teknologi seperti *ovulation thermometer* juga dapat dijadikan sebagai alat untuk mendeteksi kesuburan seorang wanita. *Ovulation thermometer* ini akan mencatat perubahan suhu badan saat wanita mengeluarkan sel telur. Bila sel telur keluar biasanya thermometer akan mencatat kenaikan suhu sebanyak 0,2 °C selama 10 hari. Namun jika wanita tersebut tidak mengalami perubahan suhu badan pada masa subur, berarti wanita tersebut tidak subur.

3. Tes Darah

Wanita yang siklus haidnya tidak teratur, misalkan menstruasi tiga bulan sekali atau lebih biasanya tidak subur. Jika dalam kondisi seperti ini, beberapa tes darah perlu dilakukan untuk mengetahui penyebab dari tidak lancarnya siklus haid. Tes darah dilakukan untuk mengetahui kandungan hormone yang berperan pada kesuburan seorang wanita.

4. Pemeriksaan Fisik

Organ tubuh seorang wanita juga dapat digunakan untuk mengetahui apakah seorang wanita itu subur ataupun tidak. Beberapa organ tubuh seperti buah dada, kelenjar tiroid pada leher dan organ reproduksi. Kelenjar tiroid yang mengeluarkan hormone tiroksin berlebihan akan mengganggu proses pelepasan sel telur. Sedangkan pemeriksaan buah dada ditujukan untuk mengetahui *hormone prolactin* dimana kandungan hormon *prolactin* yang tinggi akan mengganggu proses pengeluaran sel telur, selain itu, pemeriksaan system reproduksi juga perlu dilakukan untuk mengetahui system reproduksinya normal ataukah tidak.

5. Track Record

Wanita yang pernah mengalami keguguran, baik disengaja ataupun tidak disengaja berpeluang tinggi terkena kuman pada saluran reproduksi. Kuman ini dapat menyebabkan kerusakan serta penyumbatan pada saluran reproduksi.

2.8.3 Perhitungan Masa Subur

Beberapa cara yang dilakukan untuk perhitungan masa subur :

1. Beberapa metode dapat digunakan untuk menghitung masa subur seorang wanita. Salah satunya bisa juga dengan menggunakan pendekatan berbagai indikator biasanya perubahan suhu yang dikombinasikan dengan perubahan lendir serviks. Indikator-indikator ini secara ilmiah telah terbukti merefleksikan perubahan hormonal dan status kesuburan secara akurat.
2. Penggunaan sistem kalender merupakan cara natural atau alamiah yang digunakan hanya bila seorang wanita mempunyai siklus menstruasi yang teratur. Perhitungan masa subur ini didasarkan saat ovulasi terjadi pada hari ke 14 dari menstruasi yang akan datang dan dikurangi 2 hari karena sperma dapat hidup selama 48 jam setelah ejakulasi serta ditambahkan 2 hari karena sel telur dapat hidup 24 jam setelah ovulasi.
3. Pasangan usia subur yang mengalami masalah dalam mendapatkan keturunan dapat mengetahui masa subur dengan cara :
 - a. Menilai kejadian dan waktu terjadinya ovulasi
 - b. Memprediksi hari-hari subur yang maksimum
 - c. Mengoptimalkan waktu untuk melakukan hubungan seksual untuk mendapatkan kehamilan
 - d. Membantu mengidentifikasi sebagian masalah infertilitas
4. Kurangnya pengetahuan tentang kesuburan alat reproduksi wanita, seringkali dikaitkan dengan berbagai macam penyakit, walaupun pada dasarnya tingkat masa subur setiap wanita berbeda tergantung kondisi fisik, mental, dan kebersihannya.

5. Ketidaksuburan alat reproduksi pada wanita disebabkan karena :
 - a. Disfungsi hormon
 - b. Tersumbatnya saluran telur
 - c. Endometriosis
 - d. Kista Ovari
 - e. Pergerakan sperma yang kurang baik
6. WUS harus melakukan pemeriksaan kesehatan (pemeriksaan alat kelamin) walaupun siklus mestruasinya teratur. Dengan melakukan pemeriksaan kesehatan maka dapat mencegah penyakit kelamin. Alat kelamin wanita sangat berhubungan dengan dunia luar melalui liang senggama, saluran mulut rahim, rongga/ruang rahim.
7. Sistem pertahanan alat kelamin wanita cukup baik yaitu dari sistem asam. Sistem pertahanan yang lainnya dengan cara pengeluaran lendir yang selalu mengalir keluar yang menyebabkan bakteri yang dibuang dalam bentuk menstruasi, sistem pertahanan ini sangat lemah, sehingga infeksinya menjalar ke segala arah yang menimbulkan infeksi mendadak dan menahun

2.9 Respon Imun

Respon imun yang terjadi sebagai akibat adanya invasi dari bakteri sebagai antigen ketika masuk ke dalam tubuh akan dieliminasi oleh neutrofil dan makrofag sebagai perannya pada sistem *imun innate*. Selain itu makrofag juga dapat berperan sebagai *antigen presenting cells* (APC). Di dalam makrofag, bakteri akan difagositosis dan juga akan dikenali oleh MHC II, kemudian akan dipresentasikan dalam bentuk jaringan limfoid menghasilkan aktivasi Sel T CD4⁺ dan sel B, T helper ini akan berdiferensiasi menjadi CD4 Th0. Perubahan Th0 selanjutnya dipengaruhi

oleh lingkungan. Prebiotik ini akan menyebabkan APC yang cenderung mendiferensiasikan Th0 menjadi sel Th1, Th2, Treg, Th17 dan Th 22. Diferensiasi Th2 dipengaruhi IL 4 sehingga menghasilkan produk sitokin IL 5, IL 10, IL 4 dan IL 13 yang akan menghambat terjadinya inflamasi melalui *Switching* sIgA. Diferensiasi Th1 dipengaruhi oleh IL 12 dan IFN γ sehingga memproduksi sitokin IL 2, TNF α dan IFN γ yang akan mempengaruhi aktivasi makrofag sedangkan diferensiasi Th 22 dipengaruhi oleh IL 23, TNF α dan IL 6 untuk memproduksi IL 22 yang akan menghasilkan β -defensin. Hal ini diperlukan untuk meningkatkan sel – sel kekebalan tubuh dalam memerangi patogen yang merugikan. Th 17 akan menghasilkan sitokin IL 17 dan IL 22, dimana IL 22 akan menghasilkan β -defensins yang akan berperan penting dalam modulasi respon jaringan selama inflamasi berlangsung. Sel Th 17 yang tinggi dapat mengaktifkan Innate immunity lebih aktif agar makrofag, NK sel dll dapat melawan bakteri patogen sehingga infeksi pada saluran vagina dapat dicegah. (Abbas, 2015).

1.9.1 Sistem Imun pada Mukosa

Imunitas mukosa merupakan sistem *innate immunity* yang melibatkan netrofil fagositik dan *Macrophag*, sel dendritik, sel NK (*natural killer*) serta Mast Cell. Dalam eliminasi patogen sel-sel inilah yang berperan dan menginisiasi respon imun adaptif (Mestecky J *et al*, 2005).

Paparan virus sering diperkirakan terjadi melalui zona transformasi atau melalui mikroabrasi. *Steady state*, lapisan epitel vagina dan submukosa yang disurvei oleh leukosit bawaan dan limfosit, tetapi perekrutan sel T dan B antigen-spesifik untuk vagina dibatasi. Setelah terinfeksi, baik sel-sel epitel dan leukosit bawaan menghasilkan tipe I

IFN, sitokin inflamasi dan menginduksi kemokin yang merekrut NK sel, monosit, pDCs dan neutrofil. Virion dan antigen virus yang diambil dan diproses oleh DC submukosa migran atau dengan DC LN-penduduk dan disajikan ke sel T. sel T diaktifkan efektor direkrut ke vagina dan dapat bertahan untuk waktu yang lama. sel epitel vagina kurang Ig reseptor polimer (pIgR) untuk transportasi dari sIgA. Sebaliknya, virus-spesifik IgG *transcytosed* oleh FcRn ke dalam lumen vagina, dan memberikan perlindungan. (Abbas, 2012)

1.9.2 Peran Sel Dendritik dalam Sistem Imun Mukosa

Pada sistem imun mukosa melibatkan sel dendritik yang mempunyai peran penting dalam mengontrol aktivasi, pertahanan, dan ekspansi sel regulator dalam sistem imun mukosa. Sel B maupun sel T yang tersensitisasi antigen, akan bergerak melalui kelenjar limfe, masuk ke sirkulasi darah, dan kemudian menempatkan diri pada mukosa terseleksi, yakni pada mukosa yang menjadi tempat untuk berdiferensiasinya sel – sel tersebut menjadi sel plasma dan sel memori, membentuk sekretori Immunoglobulin A (IgA). Kemudian protein integrin mempengaruhi afinitas sel pada tempat spesifik (*homing reseptors*) yang permukaannya dan reseptor jaringan spesifik komplementer (adresin) pada sel endotel kapiler (Mestecky J *et al*, 2005).

2.10 Probiotik

Probiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme baik (bakteri atau ragi) yang menunjukkan efek menguntungkan pada kesehatan host meskipun dikonsumsi. Probiotik digunakan dalam makanan, terutama dalam produk susu fermentasi, tetapi juga dalam sediaan farmasi. Perkembangan strain probiotik bertujuan untuk menguntungkan lebih aktif. (Schrezenmeir, 2001).