

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Vulvovaginitis

##### 2.1.1 Pengertian Vulvovaginitis

Vulvovaginitis adalah infeksi vulvovaginal yang menunjukkan gejala rasa gatal, terbakar, iritasi, dan adanya cairan yang abnormal pada vagina atau vulva. Gejalanya mungkin akut atau subakut, dan dapat berkisar dalam intensitas dari ringan sampai berat. Vulvovaginitis mungkin menyebabkan ketidaknyamanan dan rasa sakit, tidak dapat sekolah atau bekerja, terganggunya fungsi seksual, dan citra diri. Vulvovaginitis mempengaruhi organ reproduksi pada wanita hamil maupun wanita yang tidak hamil tergantung dari penyebabnya (Beckmann *et al.*, 2010).

##### 2.1.2 Diagnosa dan Pengobatan Sekresi Fisiologis Vagina dan Sekresi Infeksi Vagina secara Umum

**Tabel 2.1 Diagnosa dan Pengobatan Sekresi Fisiologis Vagina dan Sekresi Infeksi Vagina**

Karakteristik	Normal	Bakterial Vaginosis	Candidiasis	Trichomoniasis
Gejala Umum	Tidak ada	<i>Discharge</i> ; Berbau setelah berhubungan; Mungkin asimtomatik	Gatal Terbakar Iritasi Kental, <i>discharge</i> berwarna putih	<i>Discharge</i> berbusa Berbau Dysuria Dyspareunia Vulva gatal and terbakar
Jumlah <i>discharge</i>	Sedikit	Sering meningkat	Kadang meningkat	Meningkat
Penampilan <i>discharge</i>	Putih Bening <i>Flocculent</i>	Tipis, Homogen Hijau keabu-abuan Putih Lengket	Putih Kental Seperti keju <i>cottage</i>	Hijau keabu-abuan Berbusa Lengket
pH vagina	3.8–4.2	>4.5	Normal	>4.5
KOH "whiff test" (bau amine)	tidak	ada (amis)	tidak	Kemungkinan ada (amis)
Penampilan mikroskopik	Sel epitel skuamosa normal Banyak sekali lactobacilli	Sel darah putih meningkat Laktobacili menurun Banyak " <i>clue cells</i> "	Hifa dan tunas	Sel epitel normal Sel darah putih meningkat Trichomonas

Pengobatan	N/A	Metronidazol(oral atau topikal) Clindamycin (oral atau topikal)	Topikal Imidazole sintetik atau Fluconazole oral	Metronidazole oral atau tinidazole
------------	-----	--	---	------------------------------------

KOH = potassium hydroxide  
(Beckmann *et al.*, 2010)

## 2.2. Ekosistem Normal Vulvovaginal

Vulva dan vagina ditutupi oleh epitel skuamosa berlapis. Vulva mengandung folikel rambut dan sebaceous, keringat, dan kelenjar apokrin, sedangkan epitel vagina mukosanya tidak berkeratin dan tidak memiliki unsur-unsur khusus. Setelah pubertas, terjadi pematangan dari sel epitel yang disebabkan oleh rangsangan estrogen, kadar glikogen meningkat dalam jaringan vagina sehingga dapat membuat pertumbuhan lactobacilus dalam saluran genetalia. Bakteri ini dapat mengubah glikogen menjadi asam laktat, menurunkan pH (6 - 8) pada saat sebelum pubertas dan setelah menopause sampai kisaran pH vagina normal (3,5 - 4,7) pada usia reproduksi wanita. Selain *Lactobacilli*, berbagai bakteri aerob dan anaerob lainnya biasanya juga ditemukan di vagina pada konsentrasi  $10^8$  -  $10^9$  koloni per ml cairan vagina. Karena vagina merupakan ruang potensial, bukan tabung yang terbuka mempunyai rasio perbandingan antara bakteri anaerobik dengan bakteri aerob (5 : 1) adalah normal. *Discharge* dari vagina adalah normal; Oleh karena itu, tidak semua *discharge* dari vagina menunjukkan infeksi, perbedaan dari *discharge* 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, kelenjar Bartholini dan dari transudat vagina. Pengelupasan sel-sel skuamosa dari dinding vagina

mengeluarkan sekresi yang berwarna putih dan memberikan beberapa peningkatan konsistensi. Flora vagina yang juga dapat berkontribusi dalam sekresi vagina. Komponen-komponen tersebut secara bersama merupakan sekresi vagina normal yang memberikan pelumasan fisiologis untuk mencegah pengeringan dan iritasi. Jumlah dan karakter campuran ini bervariasi karena pengaruh banyak faktor, termasuk hormonal, status cairan, kehamilan, immunosupresi, 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).

**Tabel 2.2 Jenis Bakteri Asam Laktat terkait Manusia sebagai *Host***

<i>Lactobacilli</i>	Bakteri Asam Laktat Lain
Intestinal Bacteria	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> * "group"	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> *
<i>L. acidophilus sensu strictu</i>	<i>B. angulatum</i>
<i>L. animalis</i>	<i>B. bifidum</i>
<i>L. brevis</i> *	<i>B. breve</i>
<i>L. buchneri</i>	<i>B. cantenulatum</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. dentium</i> *
<i>L. curvatus</i>	<i>B. infantis</i>
<i>L. deLrueckii</i> *	<i>B. longum</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>B. pseudocantenulatum</i>
<i>L. gasseri</i> *	
<i>L. johnsonii</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> *
<i>L. paracasei</i> *	<i>E. faecium</i> *
<i>L. plantarum</i> *	
<i>L. reuteri</i> *	<i>Leuc. mesenteroides</i>
<i>L. rhamnosus</i> *	
<i>L. ruminis</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i> *
<i>L. salivarius</i> *	
<i>L. sakei</i>	<i>Weissella confusa</i>
Vaginal Bacteria	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> *	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>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. gasseri</i> *	
<i>L. crispatus</i>	

Keterangan : \* Juga dapat ditemukan pada sampel klinik (Abbas *et al.*, 2015; Fukushima *et al.*, 1998; Goktepe *et al.*, 2006; Hori *et al.*, 2001; Hosoda *et al.*, 1996; Shida *et al.*, 2002)

Flora vagina yang sehat didominasi oleh *Lactobacillus spp* yang memproduksi hidrogen peroksida, 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). Perubahan fisiologis flora vagina karena penurunan *Lactobacillus acidophilus* yang tergantung pada kehadiran glikogen untuk bertahan hidup. Oleh karena itu vagina kehilangan banyak kemampuan membersihkan diri dan pertahanan alami (Jaisamrarn *et al.*, 2013). Ekosistem vagina dalam keadaan normal terdapat flora normal yang terdiri dari sejumlah besar bakteri, terutama *Lactobacilli sp.*(90-95%) dan spesies bakteri lain dengan prosentase yang lebih kecil. *Lactobacilli sp.* ini menjaga ekosistem normal vagina dengan mencegah pertumbuhan, adhesi, dan ekspansi dari pathogen yang masuk melalui vagina. Flora normal merupakan faktor penting dalam pertahanan anti infeksi pada ekosistem vagina (Guta, 2013).

## **2.3 Bakterial Vaginosis (BV)**

### **2.3.1 Pengertian Bakterial Vaginosis**

Bakteri vaginosis (BV) adalah infeksi polimikrobial, ditandai oleh berkurangnya hidrogen peroksida yang diproduksi *Lactobacilli* dan pertumbuhan berlebihan dari organisme bakteri anaerob termasuk *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, spesies *Bacteroides*, spesies

*Peptostreptococcus*, spesies *Fusobacterium*, spesies *Prevotella*, dan *Atopobium vaginae* (Beckmann *et al.*, 2010).

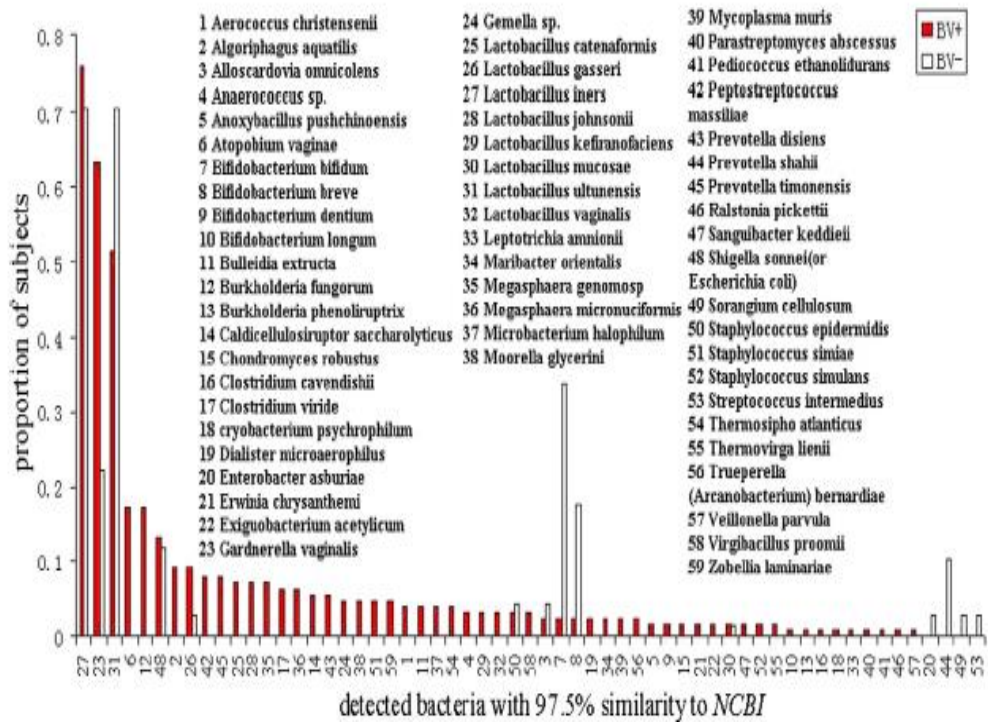
Bakteri vaginosis merupakan penyebab paling umum dari pengeluaran abnormal vagina pada wanita usia subur. Ini adalah sindrom yang tidak diketahui penyebabnya ditandai dengan berkurangnya populasi *Lactobacillus* dan pertumbuhan yang berlebihan dari bakteri anaerob pada vagina, disertai dengan hilangnya keasaman vagina (Hay, 2014).

Pada lapisan epitel vagina yang merupakan lapisan pelindung didominasi dan tergantikan oleh biofilm *G. vaginalis* yang spesifik. mRNA  $\beta$  defensin-1 dan  $\beta$  defensin-2, tidak ada konsentrasi sekretori *leukosit protease inhibitor* pada BV. Peningkatan 70 kD dari *heat-shock protein*, enzim litik (sialidase, matriks-metaloproteinase 8, fosfolipase A2), nitrat oksida, dan endotoksin ditemukan di vagina pada BV, sehingga mengalami peningkatan destruktif dan berpengaruh inflamasi (Livengood, 2009).

### **2.3.2 Penyebab BV**

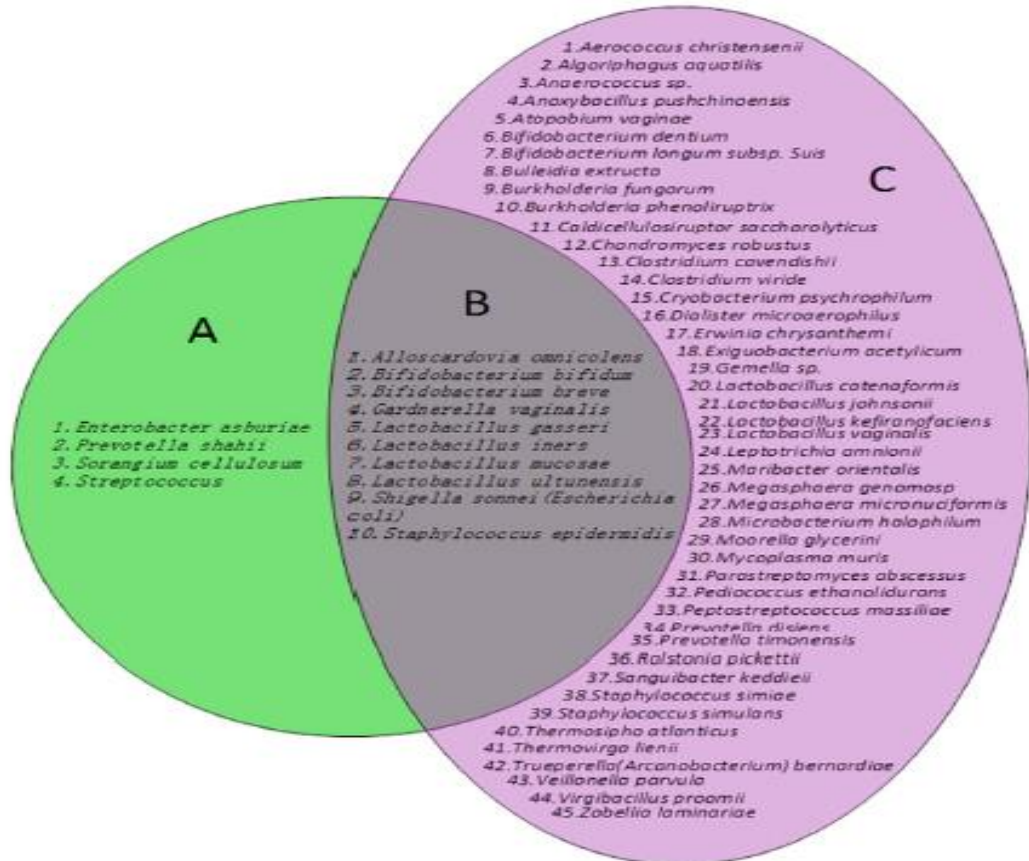
Epidemiologi dari berbagai penelitian *in vitro*, menunjukkan bahwa gejala dan komplikasi terkait bakterial vaginosis timbul karena banyaknya peningkatan jumlah bakteri anaerob pada vagina, yaitu *Gardnerella vaginalis* sebagai penyebab utama (Turovskiy *et al.*, 2011). Ketika bakteri gram negatif meningkat, *lactobacilli* menjadi banyak berkurang dan kemungkinan hilang, sementara adanya peningkatan konsentrasi bakteri anaerob dan organisme anaerob fakultatif lain, sehingga menghambat mediator *Lactobacilli* termasuk asam laktat, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, defensin dan bakteriosin. Pemicu untuk bakteri vaginosis ada beberapa kemungkinan. Peningkatan pH vagina normal dari 3.5 - 4.5 normal sampai 7,0 yang mengurangi efek penghambatan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pada pertumbuhan anaerob. Perubahan hormonal dan inokulasi dengan

organisme. 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* didominasi pada wanita dengan flora normal, tetapi tidak membentuk biofilm. (Hay, 2014).



**Gambar 2.1 Prevalensi Setiap Jenis Spesies Bakteri yang Terdeteksi antara Wanita dengan dan tanpa Bakterial Vaginosis**

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



**Gambar 2.2 Taksonomi Bakteri**

Keterangan : Taksa bakteri hanya ditemukan pada wanita normal (A), hanya dalam wanita BV-positif (C) dan di kedua wanita normal dan wanita BV-positif (B) (Xia *et al.*, 2016).

Seperti ditunjukkan dalam Gambar 2.1 dan 2.2, yang diperoleh dari 198 band *denaturing gradient gel electrophoresis* (DGGE) yang berbeda dari 196 wanita, mewakili 59 spesies bakteri berdasarkan urutan nukleotida gen 16S rRNA dari setiap band DGGE. Jumlah total 14 bakteri yang ditemukan pada kelompok normal dan 55 bakteri yang ditemukan dalam kelompok BV, sedangkan ada 10 spesies termasuk *Lactobacillus iners* dan *Lactobacillus gasseri*, yang merupakan spesies umum ditemukan baik di BV and wanita yang normal (Xia *et al.*, 2016).

### 2.3.3 Gejala BV

Wanita dengan BV umumnya mengeluh mengeluarkan *discharge* yang berbau "apak" atau "amis", lapisan tipis dan berwarna abu-abu putih kekuningan. *Discharge* ini dapat menyebabkan iritasi pada vulva sekitar 25% dari kasus. Keputihan melekat pada dinding vagina dan memiliki pH lebih besar dari 4,5 (Beckmann *et al.*, 2010).

Wanita dengan bakterial vaginosis gejalanya berupa pengeluaran *discharge* yang sangat berbau amis setelah berhubungan seksual tanpa perlindungan atau pada saat menstruasi. Diagnosis dapat diketahui dengan mikroskop dengan atau tanpa tes tambahan. Sekitar 50% kasus BV tidak menunjukkan gejala (Hay, 2014). Penurunan konsentrasi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ditandai dengan gejala banyaknya pengeluaran sekret vagina yang berwarna abu-abu hingga kekuningan, lapisan tipis, homogen, berbau amis dan pH vagina meningkat, hal ini disebabkan oleh berkurangnya *Lactobacillus sp.* (Sharon, 2008).

### 2.3.4 Diagnosis BV

Pemeriksaan mikroskopis dilakukan di bawah larutan saline basah menunjukkan sedikit peningkatan sel darah putih, kelompok rumpun bakteri, hilangnya flora normal *Lactobacilli*, dan adanya karakteristik "*clue cells*". *Clue cells* adalah sel-sel epitel dengan berbagai bakteri *cocoid* menempel ke permukaan, yang membuat munculnya perbatasan tidak jelas dan pada sitoplasma tidak ada perbedaan dengan "*ground glass*". Karena bakteri yang menyebabkan BV merupakan bagian dari flora normal vagina, adanya organisme ini bukan merupakan diagnostik.



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

1. Karakter *discharge* putih atau keabu-abuan yang abnormal pada pemeriksaan, sekret vagina homogen melekat pada dinding vagina
2. pH lebih besar dari 4,5 (pH > 4,5)
3. *Whiff test* positif (berbau tidak enak) dan tercium bau amis pada penambahan alkali (10% kalium hidroksida)
4. Adanya *clue cells* (sel petunjuk) pada mikroskop cairan vagina dicampur dengan normal saline (sediaan basah) (Beckmann *et al.*, 2010; Hay, 2014)

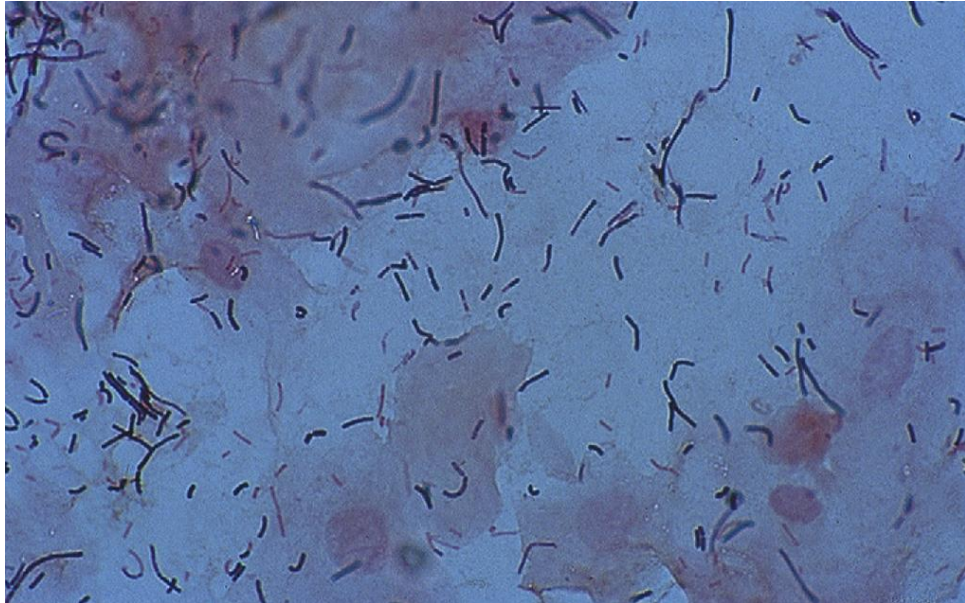
Pemeriksaan spekulum menunjukkan lapisan tipis, homogen, *discharge* putih atau kuning melekat terhadap dinding vagina. Organisme klasik yang terkait dengan bakteri vaginosis menggunakan kultur sel baru-baru ini diidentifikasi melalui teknik molekuler yang kedua yaitu terdapat bakteri *G. vaginalis*, *A.vagina*, *Bacteroides (Prevotella)*, BVAB1-3 (*Clostridiales*), *Mycoplasma h.*, *Megasphaera*, *Mobiluncus spp.* *Sneathia*, *Leptotrichia* dan bakteri lainnya (Hay, 2014).



**Gambar 2.3 Clue Cells.**

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

Pemeriksaan *Gram staining* atau pewarnaan gram pap smear pada gram vagina merupakan cara cepat dan relatif sederhana untuk mendiagnosis bakterial vaginosis, hal ini memungkinkan pengenalan flora intermediate, dan slide dapat disimpan dan dievaluasi secara independen dalam studi penelitian di kemudian hari. *Lactobacilli* ciri khasnya besar, batang gram-positif tumpul pada ujung. *G. vaginalis* biasanya coccus gram-negatif. normal flora mencakup lactobacilli yang banyak berlimpah (Gambar 2.4).



**Gambar 2.4 Gram Stain Smear Vagina dari Wanita yang Fisiologis**

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

Sedangkan pada bakteri vaginosis ada sejumlah besar *coccus* Gram-negatif dan batang kecil (Gambar 2.5). batang melengkung (*Mobiluncus spp.*) Palmeira-de-Oliveira *et al.* (2015) menyebutkan evaluasi mikroskopis semikuantitatif dari *Gram-stained* vagina smear adalah dasar dari skor Nugent dan kriteria diagnostik. Dalam skala ini, BV didiagnosis pada sampel yang menunjukkan penggantian *lactobacillus* 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).

*Gold standart* dalam penelitian untuk mendiagnosis BV yaitu dengan menggunakan skor Nugent  $\geq 7$  pada *Gram-stain* dari sampel vagina. Metode Amsel dapat digunakan sebagai alat skrining sedangkan skor Nugent bisa berfungsi sebagai diagnosis, mengingat titik penilaian *cutoff* yang baru (negatif 0-6 dan positif  $\geq 7$ ) (Nugent *et al.*, Rodrigues *et al.*, 2015)



**Gambar 2.5 Hasil Pemeriksaan Gram BV Grade IV**

Keterangan : *Grade IV* : Sel epitel dengan bakteri *coccus*. (Hay, 2014).

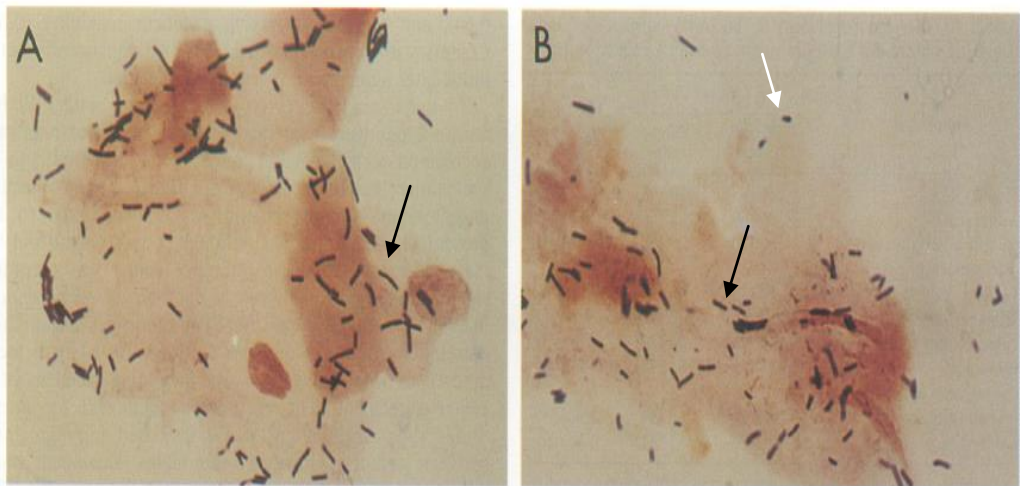
**Tabel 2.3 Sistem Skoring pada Pewarnaan Gram**

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 per lapang pandang.

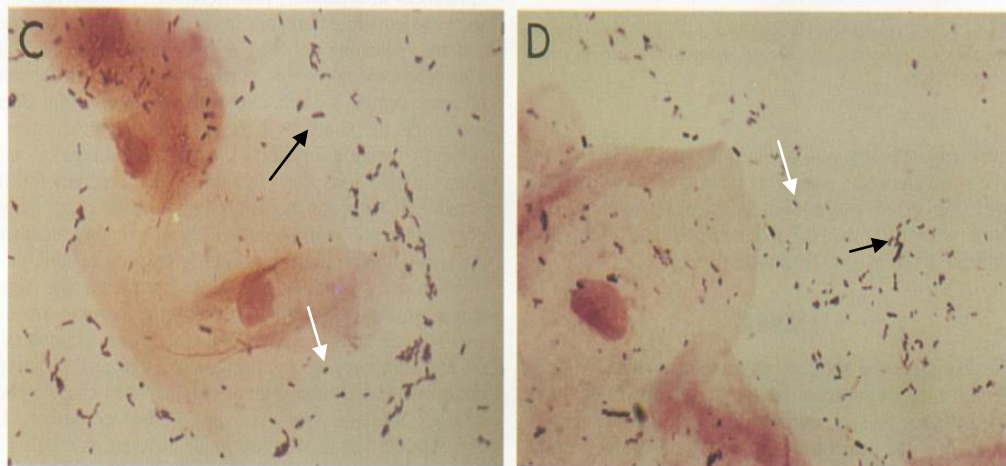
0: tidak terdapat morfotipe, abnormal; 1+: tampak <1 morfotipe abnormal; 2+: tampak 1-4 morfotipe; 3+: tampak 5-30 morfotipe; 4+: tampak  $\geq 30$  morfotipe. Skor total = *Lactobacilli* + *G. vaginalis* dan *Bacteroides spp.* + curved rods (batang melengkung). Diagnosis BV berdasarkan skor Nugent: normal (skor 0-3), *intermediate flora* (skor 4-6), BV (skor  $\geq 7$ ) (Nugent *et al.*, 1991; Ocviyanti *et al.*, 2009).





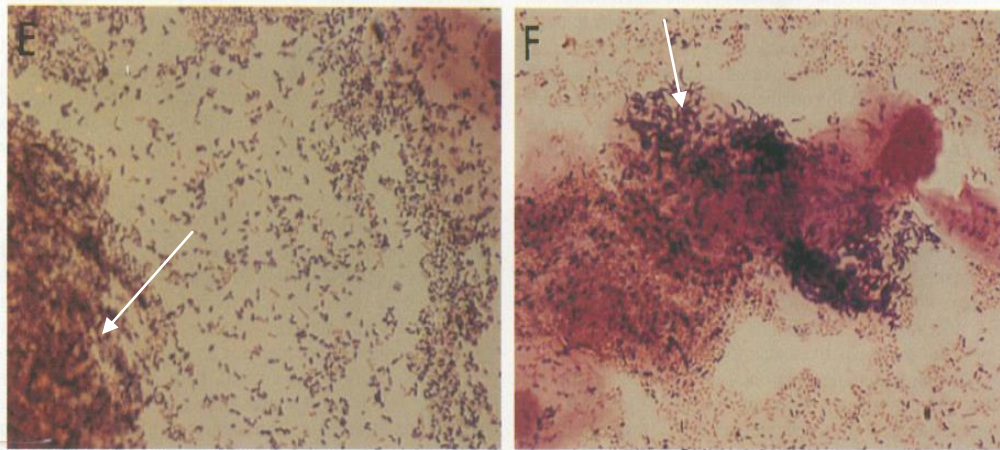
**Gambar 2.6 Gram Stain Smear Vagina dari Wanita dengan Flora Normal Vagina**

Keterangan : (A) 4+ morfotipe *Lactobacillus* (panah hitam), tidak ada variabel gram-negatif kecil atau variabel gram batang/rods (skor:0), (B) 3+ morfotipe *Lactobacillus*, 1+ morfotipe *Gardnerella spp.* (panah putih) (skor:2) (Nugent *et al.*, 1991)



**Gambar 2.7 Gram Stain Smear Vagina dari Wanita dengan Intermediate Flora Vagina**

Keterangan : (C) 3+ morfotipe *Lactobacillus* (panah hitam) dan 3+ gram kecil-variabel batang (panah putih) (skor = 4); (D) 2+ morfotipe *Lactobacillus* dan 4+ gram negatif kecil dan variable batang/rods (skor = 6) (Nugent *et al.*, 1991)



**Gambar 2.8 Gram Stain Smear Vagina dari Wanita dengan Bakterial Vaginosis**

Keterangan : (E) tidak ada *Lactobacillus* dan 4+ gram-negatif dan variabel batang/*rods* (skor = 8); terdapat margin sel petunjuk/*clue cell* di sebelah kiri; (F) tidak ada *Lactobacillus* dan 4+ batang gram-negatif dan batang melengkung (skor = 10); terdapat *Mobiluncus spp.* morfotipe pada sel petunjuk/*clue cell* (tengah lapang pandang). (Nugent *et al.*, 1991)

Keakuratan uji pH yang dilakukan oleh klinisi adalah 100% sensitif dan 64% spesifik dan untuk sialidase adalah 52% sensitif dan 88% spesifik untuk mendeteksi BV secara klinis (Huppert *et al.*, 2012).

*BV*<sup>®</sup> *blue test* dilakukan secara signifikan lebih baik daripada tes sederhana lainnya dalam pengaturan klinis, seperti tingkat pH vagina dan uji bau, yang tidak memerlukan microscop. *BV*<sup>®</sup> *blue test* sangat baik dengan pewarnaan Gram 98,7%. *BV*<sup>®</sup> *blue test* adalah tes sederhana, cepat dan uji handal memungkinkan diagnosis segera dan pengobatan yang tepat dari BV tanpa adanya mikroskop yang akan sangat menguntungkan pada mayoritas perempuan yang berisiko terbesar bakterial vaginosis. *BV*<sup>®</sup> *blue test* dapat tersedia dan dilakukan dalam 10 menit, dapat menguntungkan pasien dalam hal diagnosis dan pertama kali perawatan dengan pengaturan yang sama bukannya mengevaluasi *gram stain pap* (metode Nugent) yang biasanya memakan waktu, biaya dan

memerlukan teknisi laboratorium yang terampil untuk interpretasi. Kriteria Amsel ini tetap merupakan metode klinis yang penting untuk diagnosis bakterial vaginosis, namun dapat menguntungkan juga dengan menggunakan *BV<sup>®</sup> blue test* sebagai tes tambahan untuk menyediakan dugaan diagnosis bakterial vaginosis. *BV<sup>®</sup> blue test* tidak mengesampingkan kehadiran ragi, *Trichomonas vaginalis*, atau organisme lain dalam kasus dengan infeksi vagina campuran. *BV<sup>®</sup> blue test* ini tidak boleh digunakan pada wanita yang sedang haid atau memiliki pendarahan vagina, setelah mengalami perdarahan banyak, menggunakan obat-obatan supositoria vagina atau semprotan *feminine hygiene* atau terlibat dalam hubungan seksual vagina dalam waktu 72 jam sebelum pengujian (Kampan *et al.*, 2011).

### **2.3.5 Pengobatan BV**

Pujiastuti dan Murtiastutik (2014) menyebutkan berdasarkan CDC, bahwa penanganan pertama pada wanita BV yang tidak hamil adalah dengan antibiotik metronidazol 500 mg per oral dengan dosis dua kali sehari selama 7 hari, atau metronidazol gel 0,75% intravagina satu aplikator penuh 5 gram, sekali sehari selama 5 hari atau klindamisin krim 2% intravagina satu aplikator penuh 5 gram pada waktu sebelum tidur selama 7 hari. Pengobatan alternatif lainnya dengan tinidazol 2 gram per oral, sekali sehari selama 3 hari atau tinidazol 1 gram per oral sekali sehari selama 5 hari atau klindamisin 300 mg per oral dua kali sehari selama 7 hari atau klindamisin 100 mg intravagina bentuk ovula sekali sehari pada waktu sebelum tidur 3 selama 3 hari. Sesuai dengan Pedoman Nasional Penanganan IMS tahun 2011 yang dikeluarkan oleh Kemenkes RI bersama KSMKI juga merekomendasikan pengobatan BV pada wanita yang tidak

hamil dengan diberikan metronidazol 2 gram per oral dosis tunggal atau metronidazol dua kali 500 mg selama 7 hari atau klindamisin 300 mg dua kali sehari per oral selama 7 hari (Daili dkk, 2011)

Bakterial vaginosis dapat diobati dengan metronidazol oral atau topikal atau klindamisin oral atau topikal. Gejala pada wanita hamil juga dapat diobati dengan obat-obat ini, selama obat tidak terbukti memiliki efek teratogenik. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa skrining untuk pengobatan dari bakterial vaginosis pada wanita dengan kehamilan berisiko tinggi dapat mengurangi kejadian ketuban pecah dini (KPD) dan kelahiran prematur. Namun, penelitian tidak mengkonfirmasi bahwa skrining bakterial vaginosis secara universal dan pengobatan pada wanita hamil yang asimtomatik membantu mencegah hasil yang merugikan. Pada wanita yang tidak hamil, bakterial vaginosis telah dikaitkan dengan infeksi lain, termasuk infeksi radang panggul dan infeksi pasca operasi. Meskipun pengobatan bakterial vaginosis pra operasi dapat membantu mencegah komplikasi yang berasal dari infeksi pasca operasi, pengobatan untuk bakterial vaginosis belum terbukti menurunkan risiko infeksi HIV atau HSV (Beckmann *et al.*, 2010). Pengobatan topikal dengan intravaginal 2% krim klindamisin atau 0,75% gel metronidazol yang berlisensi untuk pengobatan vaginosis bakteri (Hay, 2014).

Aplikasi topikal dari antimikroba dimurnikan diproduksi oleh lactobacilli vagina dapat berpotensi digunakan untuk mengembalikan keseimbangan mikroba di vagina ekosistem melalui penghambatan selektif BV-terkait patogen (Dover *et al.* 2008).



### **2.3.6 Metronidazol sebagai Antibiotik dalam Pengobatan Bakterial Vaginosis**

Metronidazol adalah antimikroba nitroimidazol yang digunakan untuk pengobatan infeksi protozoa seperti trikomoniasis dan infeksi anaerob (Löfmark *et al.*, 2010). Berdasarkan penelitian retrospektif oleh Pujiastutik dan Murtiastutik (2014), menyatakan bahwa penggunaan antibiotik metronidazol merupakan antibiotik yang paling sering diberikan sebesar 74,3% pada kasus BV, sedangkan klindamisin 2,9%, doksisisiklin 5,7% dan eritromisin 2,9% serta pengobatan lainnya yaitu metronidazol yang dikombinasi. Dosis pemberian metronidazol dalam pengobatan BV menurut CDC yaitu metronidazol 500 mg 2 kali sehari selama 7 hari diberikan secara oral (Daili dkk, 2011; Pujiastuti dan Murtiastutik, 2014)

Terapi metronidazol dapat menyebabkan beberapa efek samping seperti mual, muntah dan keluhan gastrointestinal (Schwebke dan Desmond, 2011; Abdali, 2015; Chavoustie, 2015; Schwebke, 2015). Dengan pantang berhubungan seks atau penggunaan kondom (CDC, 2010). Pengobatan antibiotik seringkali berkhasiat namun berbeda derajat beberapa wanita (Srinivasanetal., 2010). Tidak diketahui apakah kekambuhan itu karena resistensi antibiotik, Re-inokulasi, munculnya kembali bakteri endogen, atau beberapa gangguan lainnya yang menyebabkan hilangnya fungsi komunitas mikrobiota. Perkiraan menunjukkan bahwa BV akan kambuh kembali 30% wanita dalam 3 bulan pengobatan antibiotik dan > 50% wanita dalam waktu 6 bulan (Hanson *et al.*, 2000; Sanchezetal., 2004; Sobel *et al.*, 2006; Bradshawetal., 2006a, b; Nyirjesyetal., 2007). Dua subyek yang telah menerima pengobatan aktif prebiotik dalam kondisi BV pada awalnya kurang menanggapi pengobatan

antibiotik dan memiliki skor Nugent (5 dan 6) pada hari-0 (Coste, 2012). Lokal (dosis tunggal 100 mg, 250 mg, dan 500 mg vagina tablet metronidazol; Atau 0,75% metronidazol gel sekali atau dua kali sehari selama 5 hari) dan metronidazol oral (400 mg dua kali sehari selama 7 hari; atau 500 mg tiga kali sehari selama 10 hari) mempunyai tingkat kegagalan pengobatan yang lebih rendah dibandingkan dengan plasebo. Tingkat kesembuhan wanita yang diberi antibiotik lebih tinggi (58% -100%) dibandingkan tingkat kesembuhan wanita yang diberi plasebo (5% -29%) bila dievaluasi 4 minggu setelah perawatan (Koumans, 2002; Oduyebo, 2009; Menard, 2011).

### **2.3.7 Antibiotik terhadap Respon Imun**

Dampak antibiotik pada mikrobiota mukosa mempunyai efek jangka pendek dan jangka panjang terhadap pengembangan dan pengoperasian sistem kekebalan tubuh sehingga dapat menimbulkan berbagai masalah kesehatan. Masalah seperti itu berhubungan terutama dengan penurunan resistensi terhadap infeksi, homeostasis, yang dapat menyebabkan atopik, penyakit inflamasi atau autoimun (Francino dan Moya, 2013). Efek antibiotik terhadap sistem kekebalan tubuh untuk melawan infeksi kemungkinan melalui beberapa cara yang melibatkan imunitas bawaan maupun imunitas adaptif. 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 subtipe sel T, priming neutrofil untuk membunuh bakteri, produksi molekul antibakteri, dan pelepasan berbagai fungsi sitokin (Ubeda dan Pamer, 2012).

### 2.3.8 Komplikasi BV

Komplikasi BV yaitu infeksi traktus urinarius, berisiko tinggi terhadap penularan infeksi menular seksual (IMS) lainnya. Sedangkan kehamilan dengan BV dapat mengakibatkan abortus, persalinan prematur, ketuban pecah dini (KPD) dan endometritis postpartum (Fernandopulle, 2012). Bakteri vaginosis berpengaruh pada keguguran di trimester kedua dan kelahiran prematur. Odds rasio yang dilaporkan adalah 1.4 - 7.0. Terjadi peningkatan risiko dari chorio-amnionitis, yang dapat merangsang kelahiran prematur melalui pelepasan sitokin pro-inflamasi (Goldenberg *et al.*, 2000). Hay (2014) menyimpulkan bahwa wanita yang terinfeksi *Chlamydia trachomatis* yang menjalani terminasi elektif kehamilan, berisiko tinggi endometritis dan penyakit radang panggul. Bakteri vaginosis juga berkontribusi dalam peningkatan risiko, dan mungkin hadir hampir 30% pada wanita. Sebuah studi *double-blind* plasebo-terkontrol di Swedia menunjukkan bahwa risiko endometritis pada wanita dengan BV (tapi tanpa *klamidia*) adalah 12,2% dalam kelompok plasebo dan 3,8% pada mereka metronidazol lisan diresepkan sebelum terminasi.

Bakteri vaginosis telah dikaitkan dengan selulitis, infeksi luka dan pembentukan abses setelah transvaginal histerektomi. Tidak ada uji acak yang telah dilakukan untuk menyelidiki nilai screening dan pengobatan sebelumnya seperti operasi. Potensi dari bakteri vaginosis pada infeksi setelah pemasangan alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR), histeroskopi, dan dilatasi dan kuretase belum dipelajari secara sistematis. Potensi mekanisme bakteri vaginosis dapat meningkatkan penularan HIV termasuk efek pada mediator imun lokal. Selain itu, hidrogen peroksida yang dihasilkan oleh *Lactobacilli* dapat menghambat HIV *in vitro*, dan tidak ada

dalam sebagian besar wanita dengan bakteri vaginosis. Bakteri vaginosis bakteri dikaitkan dengan komplikasi infeksi pada kehamilan dan setelah operasi ginekologi, dan merupakan faktor risiko untuk infeksi menular seksual (IMS) termasuk HIV (Hay, 2014).

### **2.3.9 Faktor Predisposisi**

Mitchell dan Marrazzo (2014) mereview bahwa potensial terjadinya BV disebabkan oleh karena beberapa faktor predisposisi terhadap respon imun seperti :

1. Lingkungan hormonal

Estrogen dan progesteron mempengaruhi respon imun. Kontrasepsi hormonal protektif terhadap BV.

2. Genotip host

Berpengaruh besar terhadap respon sitokin. Kemungkinan mempengaruhi kolonisasi mikroba.

3. Metabolisme mikroba

Metabolisme *Short-chain fatty acid* (SCFA) dapat mempengaruhi respon kekebalan terhadap mikroba.

4. Komunitas mikroba

Mikroba individu lebih inflamasi daripada yang lain. *Lactobacilli* merupakan anti inflamasi.

5. Pasangan seksual

Pasangan seksual dapat mempengaruhi komunitas mikroba dan respon imun mukosa.

Hasil penelitian Alice *et al.* (2012) mengemukakan bahwa terdapat peningkatan 9,3% wanita dari BV negatif menjadi positif setelah satu bulan pemasangan *intra uterine device* (IUD).

### 2.3.10 Respon Imun pada Bakterial Vaginosis

Konsentrasi *human  $\beta$  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). IL 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , dan reseptor agonis-1 meningkat, dan kadar IL-8 (sitokin leukotactic primer) mengalami penurunan pada BV (Livengood, 2009).

Kadar sitokin vagina tipe Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-12) and tipe Th2-type/immunoregulatori (IL-4, IL-10, and TGF- $\beta$ ) mempunyai konsentrasi yang tinggi pada wanita dengan BV dan intermediate BV dibandingkan dengan wanita tanpa BV (Alvarez-Olmos *et al.*, 2004). Dalam bukti lain dari sensitisasi sistemik, hasil *Lactobacilli* memproduksi sitokin secara spesifik menunjukkan pola dominan dari sitokin immunoregulator, terutama IL-10 (tipe Th2) dan TGF- $\beta$ . Kehadiran IL-10 adalah konsisten dengan respon diharapkan bakteri ekstraseluler serta dengan rendahnya tingkat sitokin (tipe Th1). Tidak jelas mengapa IL-4, sitokin (tipe Th2) rendah. Mungkin ini akan menjadi reflektif dalam tingkat rendah antibodi *lactobacilli* spesifik. TGF- $\beta$  adalah sitokin penting yang bersama-sama dengan IL-10 melawan efek sitokin proinflamasi dengan menghambat proliferasi sel T dan aktivasi makrofag, sehingga menciptakan kondisi toleransi (Levings *et al.*, 2002).

Pada BV, peran agen yang menginfeksi meregulasi ekspresi integrinnya, telah dilaporkan bahwa ekspresi integrin diatur oleh sitokin

seperti perubahan pada TGF- $\beta$ . Jalur sinyal TGF- $\beta$  secara hipotesis harus diaktifkan oleh berbagai komponen aktif mikroba melalui reseptor *Toll-like Receptor* (TLR) (Biswal *et al.*, 2014).

## **2.4 Prebiotik**

### **2.4.1 Pengertian Prebiotik**

Prebiotik merupakan bahan makanan *nondigestible* yang berpengaruh baik terhadap host dengan memicu aktivitas, pertumbuhan yang selektif terhadap satu jenis atau lebih bakteri penghuni kolon. Prebiotik pada umumnya adalah karbohidrat yang tidak dapat dicerna maupun diserap, biasanya berbentuk serat pangan dan oligosakarida serta mempunyai karakteristik utama yaitu 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 *nonviable* yang memberikan manfaat kesehatan pada host yang terkait dengan modulasi mikrobiota dan prebiotik harus meningkatkan kesehatan inang dengan memberikan efek fisiologis yang menguntungkan (Hutkins *et al.*, 2016)

Semua prebiotik saat ini dikenal adalah karbohidrat, dan ada banyak karbohidrat yang berbeda dipasarkan di seluruh dunia sebagai prebiotik, hanya empat jenis prebiotik dengan studi pada manusia yang didukung oleh data yang berkualitas baik yaitu fruktans (inulin dan *fructo-oligosakarida*), *galacto oligosaccharides*, disakarida sintetis, dan laktulosa (O'Bryan *et al.*, 2013).

#### 2.4.2 Jenis Prebiotik

Prebiotik meliputi laktosa, inulin, *Fructo-oligosakarida* (FOS) dan galakto-oligosakarida. Secara alami, FOS terjadi pada karbohidrat yang tidak dapat dicerna pada manusia. FOS ini juga mendukung pertumbuhan bakteri *Bifidobacteria*. Secara umum, perubahan dari kepadatan populasi mikrobial merupakan karakteristik proses pencernaan prebiotik (Caglar *et al.*, 2005). FOS yang terdiri dari campuran oligosakarida yang terdiri dari glukosa terkait dengan fruktosa unit  $\beta$ - (1,2) link dengan derajat polimerisasi (DP) antara 1 dan 5. Mereka terjadi secara alami di beberapa tanaman seperti asparagus, gandum, artichoke Yerusalem, dan gandum hitam. Bawang terutama 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 batch konversi sukrosa oleh *fructosyltransferase* jamur (Jaime *et al.*, 2001; Vega dan Zúniga-Hansen, 2011). Beberapa prebiotik dapat diisolasi dari sumber alami, seperti umbi-umbian, seperti oligosakarida dan inulin. Secara umum, umbi-umbian mengandung oligosakarida berupa rafinosa dalam jumlah yang tinggi (Antarini, 2011).

#### 2.4.3 Manfaat Prebiotik

Prebiotik merupakan zat yang dapat meningkatkan pertumbuhan dan mengaktifkan bakteri menguntungkan di kolon seperti *Lactobacillus* sp. Keberadaan *Lactobacillus* sp. di tempat itu dapat memberikan pengaruh yang menguntungkan bagi kesehatan terkait kemampuannya untuk menghancurkan patogen dan mempertahankan nutrisi penting, vitamin,

dan antioksidan dan memproduksi lisin serta asam amino (Cahyanto *et al.*, 2007). Prebiotik dapat menghalangi bakteri yang berpotensi sebagai patogen, terutama *Clostridium* dan untuk mencegah diare karena pH yang rendah (Antarini, 2011). O'Bryan *et al.* (2013) menyatakan bahwa berdasarkan review Nair *et al.* yaitu tentang aspek fungsional dari inulin dari beberapa hewan dan manusia telah menunjukkan inulin dapat meningkatkan kesehatan pencernaan yang optimal, secara positif mempengaruhi metabolisme lipid, mengurangi risiko osteoporosis dengan meningkatkan penyerapan kalsium, serta risiko kanker usus besar, kanker payudara, dan pertumbuhan tumor berkurang.

FOS dapat merangsang pertumbuhan *Bifidobacterial* dan menekan pertumbuhan spesies yang berpotensi berbahaya di dalam usus besar. Efek lain dari FOS termasuk penurunan pH tinja, peningkatan asam organik tinja atau kolon, penurunan aktivitas enzim bakteri tinja dan modifikasi di sterol netral fecal. Juga untuk meningkatkan penyerapan magnesium pada manusia dan pada model binatang, telah menunjukkan penurunan perkembangan tumor usus karena peningkatan kedua konsentrasi butirat usus dan efektor sistem imun lokal (Bornet *et al.*, 2002).

#### **2.4.4 Prebiotik sebagai Terapi Bakterial Vaginosis**

Prebiotik, gizi zat yang merangsang pertumbuhan probiotik, bisa digunakan sebagai alternatif untuk mengobati BV (Roberfroid, 2007). Menariknya, Rousseau dan rekan menunjukkan bahwa persiapan prebiotik yang mengandung oligosakarida mampu mempromosikan pertumbuhan lactobacilli strain bermanfaat tetapi tidak dari mikroorganisme patogen sering ditemukan pada infeksi urogenital termasuk *G.vaginalis* (Rousseau *et al.*, 2005). Kemudian, Zeng dan rekan membandingkan kemanjuran gel



prebiotik yang mengandung sukrosa dengan 0,75% metronidazol gel vagina untuk mengobati BV (Zeng *et al.*, 2010). Dalam studi itu, gel prebiotik ditampilkan serupa angka kesembuhan terapi untuk metronidazol, memiliki keuntungan besar pemulihan lebih cepat dari mikroflora normal vagina. Coste dan rekan 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 (Coste *et al.*, 2012).

Penggunaan senyawa yang berasal dari tumbuhan merupakan alternatif terapi dalam pengobatan infeksi genital (Palmeira-de-Oliveira *et al.*, 2013). Salah satu laporan awal dari tahun 1991, ketika Blackwell menggambarkan keberhasilan terapi pertama menggunakan tanaman ekstrak untuk mengobati BV (Blackwell, 1991). Selanjutnya, beberapa uji klinis telah dilaporkan bahwa penggunaan senyawa tanaman dalam pengurangan gejala BV dan dikaitkan dengan tingginya kesembuhan dan tolerabilitas, termasuk *pessary vagina polyherbal* (Patel *et al.*, 2008), krim vagina yang mengandung *Zataria multiflora* (Abdali *et al.*, 2015), *douche* vagina dari *deugenol thymolan* (konstituen utama minyak *thyme* dan minyak cengkeh; Sosto *et al.*, 2011), ekstrak berair dari *Triticum vulgare* (Boselli *et al.*, 2012) dan tablet bawang putih (Mohammadzadeh *et al.*, 2014). Sampai sekarang hanya satu studi yang mengevaluasi kemampuan senyawa tanaman yang diturunkan untuk membasmi biofilm BV. Braga dan rekannya menunjukkan yang thymol, molekul dalam minyak esensial *thyme*, memiliki efek penghambatan pada terbentuk dan matangnya *G.vaginalis* biofilm, yang mendukung pentingnya studi tentang minyak dan konstituen utama mereka sebagai alternatif terapi BV (Braga *et al.*, 2010).

Minyak esensial juga sebagai agen efektif terhadap BV-biofilm pada penelitian dalam biofilm vagina terkait lainnya (Palmeira De-Oliveiraetal, 2012; Bogavacetal 2015).

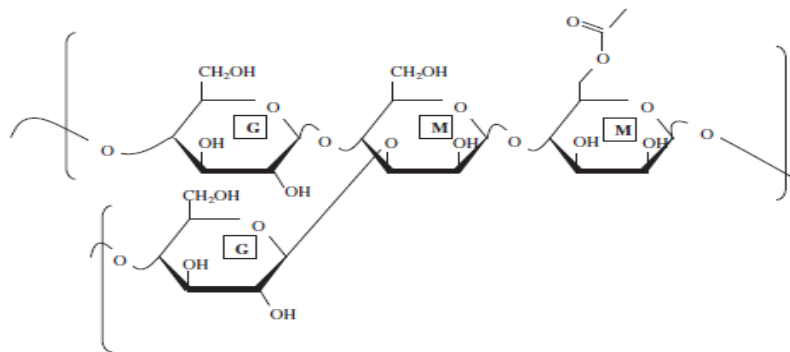
Alternatif lain dalam pengobatan BV adalah dengan prebiotik yang berfungsi memberikan nutrisi untuk merangsang pertumbuhan *Lactobacilli*. Oligosakarida secara selektif dapat memicu pertumbuhan *Lactobacilli* yang pada gilirannya menghasilkan asam laktat, menurunkan pH vagina dan mensekresikan zat antibakteri dengan menghambat adhesi dan replikasi bakteri anaerobik (Rousseau, 2005). Beberapa studi melaporkan aplikasi topikal gel yang mengandung sukrosa, disakarida glukosa dan fruktosa, dalam mengobati BV dengan uji coba klinis tahap III yang dilakukan pada wanita dengan BV bergejala secara acak dalam tiga kelompok untuk aplikasi vagina sukrosa (5 g), Metronidazol (0,75%), dan gel plasebo, dua kali sehari untuk 5 hari berturut-turut (Zeng, 2010). Tingkat kesembuhan terapeutik (menurut panduan FDA) dievaluasi 21-35 hari setelah memulai perlakuan masing-masing adalah 61%, 67%, dan 7% untuk sukrosa, metronidazol, dan kelompok gel plasebo. Hasil ini menunjukkan bahwa sukrosa memiliki tingkat penyembuhan terapeutik yang serupa dengan gel metronidazol. Pada kunjungan antara (7-10 hari setelah dimulainya pengobatan), penyembuhan terapeutik, pada tingkat statistik lebih tinggi untuk kelompok sukrosa (83%) dari pada untuk kelompok metronidazol (71,3%) dan kelompok plasebo (0,9%). Evaluasi *Lactobacilli* berdasarkan skor Nugent pada kunjungan 5-7 hari menunjukkan tingkat yang jauh lebih tinggi *Lactobacilli* dalam kelompok gel sukrosa dibandingkan dengan kelompok metronidazol. Hasil ini menunjukkan bahwa dengan memicu pertumbuhan *Lactobacilli*, gel sukrosa mengembalikan vagina normal flora

lebih cepat daripada metronidazol. Tingkat efek samping gel sukrosa ditemukan serupa dengan yang ditemukan pada kelompok lain (Menard, 2011)

## 2.5 Glucomannan Hydrolysates

### 2.5.1 Pengertian *Glucomannan Hydrolysates*

*Glucomannans* dibuat dari umbi *Amorphophallus konjac* dan *dicotyledons* sebagai cadangan energi. Glucomannans tersusun dari mannose (gula primer) dengan glukosa (gula sekunder) ditambah beberapa asetat dan galaktosa (Khanna, 2003). *Glucomannan hydrolysates* merupakan polisakarida glukomanan yang terhidrolisis menggunakan asam atau enzim dengan berat molekul rendah, khusus mannanase atau selulase. Mannanase ( $\beta$ -mannanase) menghidrolisis  $\beta$ - (1-4-linked residu mannose secara acak di mannans sementara selulase ( $\beta$ -glukanase) menghidrolisis  $\beta$ - (1-4) residu glukosa -linked. Berat molekul hidrolisat tergantung pada jumlah hidrolisis.



**Gambar 2.9** Struktur Kimia dari bagian Glukomanan. G, Glukosa; M, Mannose (Tester, Richard F dan Al-Ghazzewi, 2013)

### 2.5.1 Sumber *Glucomannan*

**Tabel 2.4 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	-

(Khanna, 2003; Tester, Richard F dan Al-Ghazzewi, 2016)

### 2.5.3 *Amorphophallus Konjac*

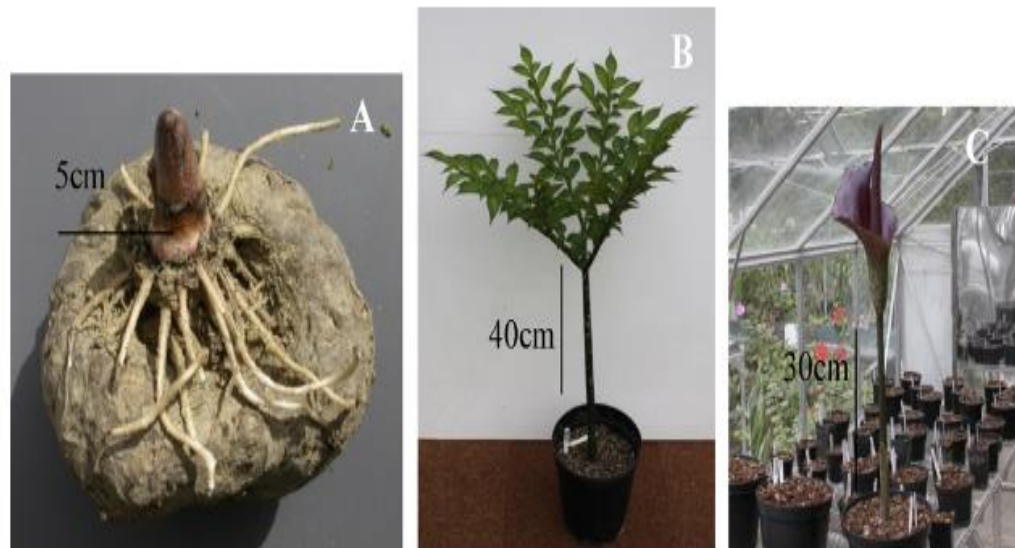
Serat umbi *Amorphophallus konjac* yang diekstraksi umumnya dikenal sebagai konjak glukomanan digunakan sebagai zat aditif makanan dan dalam pengembangan suplemen makanan atau *nutraceuticals* (Chua *et al.*, 2010).

Tester dan Al-Ghazzewi (2013) menyatakan berdasarkan EC 2001 bahwa konjak bersifat hidrokoloid yang larut dalam air. Tepung konjak adalah produk mentah unpurified dari akar tanaman tahunan *Amorphophallus konjac*. Komponen utama dari karet konjak adalah larut dalam air tinggi berat molekul polisakarida glukomanan (Lebih dari 75%). Rantai samping pendek terpasang melalui obligasi  $\beta$ -(1-3)*glycosidic*, dan kelompok asetil terjadi secara acak dengan perbandingan sekitar 1 kelompok per 9 untuk 19 unit gula. Komponen utama, glukomanan, memiliki rata-rata molekul berat 200 000 - 2 000 000.

Komponen utama terdiri dari unit D-glukosa dan D-manosa dengan molar rasio 1,6: 1,0, dihubungkan dengan obligasi  $\beta$ -(1-4)-*glycosidic*

dengan cabang di sekitar setiap unit 50 atau 60. *Glukomannan* memiliki rata-rata berat molekul 500 000-2 000 000 (Anon, 2012).

Al-Ghazzewi dan Tester (2012) menyatakan bahwa *glucomannans* dapat dihidrolisis untuk menurunkan berat molekul bahan dengan menggunakan *mannanases* atau *cellulases*. Mannanase (*B-mannanase*) menghidrolisis secara acak residu  $\beta$ -(1-4)-linked mannose di mannans sementara selulase ( $\beta$ -glukanase) enzim  $\beta$ -hydrolysates(1-4)residu glukosa-linked.



**Gambar 2.10 *Amorphophallus Konjac***

Keterangan : Umbi konjak berusia dua tahun (A); tanaman konjak (B); perbungaan konjak (C) (Chua *et al.*, 2010)

#### **2.5.4 *Konjac Glucomannan* sebagai Prebiotik**

Chen *et al.* (2005) meneliti efek dari *Konjac glucomannan* dan *Konjac glucomannan* oligosakarida yang diproduksi oleh hidrolisis asam pada mikroflora sekum pada mencit Balb / C, *Konjac glucomannan* dan *Konjac glucomannan* oligosakarida meningkatkan jumlah bifidobacteria secara signifikan pada minggu ke-2 dan minggu ke-4 pada masing-masing dibandingkan dengan selulosa (kontrol). Sebaliknya, *Konjac glucomannan*

dan *Konjac glucomannan* oligosakarida secara signifikan menurunkan jumlah *Clostridium perfringens* hanya pada minggu ke-4. Dalam studi lain, Al-Ghazzewi *et al.* (2007) meneliti lebih lanjut potensial penggunaan *Konjac glucomannan* oligosakarida berupa bahan enzimatik sebagai prebiotik dengan mempelajari profil pertumbuhan laktobasilus dan bifido yang ditanam pada *De Man*, *ROGOSA* dan *Sharpe* (MRS) atau media di dalam susu *Ultra high temperature* (UHT) dilengkapi dengan oligosakarida. *Konjac glucomannan* oligosakarida merangsang pertumbuhan semua strain dan ukuran koloni secara signifikan lebih besar daripada yang tumbuh di pektin atau xylan oligosakarida. Bahkan jumlah koloni unit dalam susu ditambah dengan *Konjac glucomannan* oligosakarida secara signifikan lebih tinggi daripada inulin. Efek prebiotik dari *Konjac glucomannan* juga telah ditunjukkan dalam studi pada manusia yang dilakukan oleh Chen dan rekan untuk memeriksa efek suplemen KGM kesehatan (Chen *et al.*, 2006). Glucomannans juga bisa mengurangi mikroorganisme patogen seperti bakteri gram negatif dan jamur (Pereira *et al.*, 2010). Al-Ghazzewi dan Tester (2012) mengemukakan bahwa beberapa relatif bekerja pada mananase dan selulase hidrolisat mempunyai kapasitas yang berfungsi sebagai prebiotik. Juga, beberapa struktur kerja pada hidrolisat masing-masing terkait dengan kapasitas mereka untuk berfungsi sebagai prebiotik telah dilaporkan.

*Glucomannan hydrolysates* (GMH) diproduksi dengan enzim mannanase atau selulase merupakan sumber karbohidrat dari bakteri asam laktat (Al-Ghazzewi dan Tester, 2012). Penggunaan selulase atau mannanase untuk menghidrolisis *Konjac glucomannan* dapat menghasilkan

pembentukan substrat prebiotik yang efektif (Al-Ghazzewi et al., 2007; Huang et al., 2007).

#### **2.5.4 Glucomannan dalam Respon Imun**

Beberapa laporan menyatakan efek dari diet difermentasi serat prebiotik pada sistem kekebalan tubuh dalam usus (Onishi, 2005; Oomizu, 2006; Suzuki, 2010.; Tester dan Ghazzewi, 2016; Torrecillas *et al.*, 2007). Serat prebiotik dapat memodulasi berbagai sifat dari sistem kekebalan tubuh (Arrieta, Meddings, dan Field, 2011; Meyer, 2008). Secara hipotesis mekanismenya mungkin dapat meningkatkan pertumbuhan bakteri asam laktat; fermentasi dari serat prebiotik oleh bakteri asam laktat memproduksi *short chain fatty acids* (SCFAs) atau asam lemak rantai pendek (Ozdemir, 2016; Schley dan Field, 2002), dan; interaksi dengan reseptor karbohidrat patogen, akibatnya menghambat keterikatan mereka ke sel epitel (Al-Ghazzewi dan Tester, 2014) dan reseptor pada sel-sel kekebalan tubuh (Hoyles dan Vulevic, 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). versi dihidrolisis juga menginduksi efek kekebalan positif pada tikus (Suzuki *et al.*, 2010). pada ikan dan anjing, *glucomannans* dilaporkan dapat merangsang sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan ketahanan infeksi (Swanson *et al.*, 2002; Torrecillas *et al.*, 2007). Kombinasi prebiotik dalam mengurangi kolitis pada tikus transgenik, menurunkan sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$  dan IFN- $\gamma$ , meningkatkan TGF- $\beta$  dan juga molekul imunomodulator (Shokryazdan et al., 2017).

### 2.5.5 Reseptor untuk Karbohidrat

Reseptor karbohidrat pada permukaan mikroba memfagositosis mikroba dan mensekresi sitokin untuk mengaktifkan respon imun adaptif. Reseptor ini termasuk famili *C-type lectin*, disebut demikian karena mereka mengikat karbohidrat (*hence, lectin*) di  $Ca^{++}$  - bergantung pada manner (*hence, tipe C*), dan telah disebut CLRS (*C-type lectin receptor*) ke paralel nomenklatur TLRs dan reseptor lainnya. Beberapa reseptor lektin adalah protein yang ditemukan dalam darah dan ekstraseluler cairan; lainnya adalah protein membran integral ditemukan pada permukaan makrofag, sel dendritik, dan beberapa sel-sel jaringan. Semua molekul ini mengandung domain pengenalan karbohidrat. Ada beberapa jenis membran plasma C-jenis lektin dengan kekhususan untuk karbohidrat yang berbeda, termasuk *mannose*, glukosa, *N-asetilglukosamin*, dan  $\beta$ -*glucan*. Beberapa *C-type lectin receptor* ini berfungsi memfagositosis mikroba, dan lainnya memiliki fungsi sinyal yang menginduksi respon protektif dari sel inang untuk mikroba (Abbas *et al.*, 2015).

Salah satu membran yang paling dipelajari pada *C-type-lectin* adalah reseptor *mannose* (CD206), yang terlibat dalam fagositosis mikroba. Reseptor ini mengenali gula terminal tertentu pada karbohidrat permukaan mikroba, termasuk *d-mannose*, *l-fucose*, dan *N-asetil-d-glukosamin*. Gula terminal sering terdapat pada permukaan mikroorganisme, sedangkan karbohidrat sel eukariotik yang paling sering diakhiri oleh galaktosa dan asam sialat. Dengan demikian, gula terminal pada mikroba dapat dianggap PAMPs. Reseptor *mannose* tidak memiliki fungsi sinyal intrinsik yang diketahui dan diperkirakan mengikat mikroba sebagai langkah pertama dalam konsumsi mereka dengan makrofag dan sel dendritik.



Dectin-1 (dendritik *C-type cell-binding lectin 1*) dan *Dectin-2* reseptor sel dendritik yang berfungsi sebagai reseptor pengenalan pola selama dua siklus hidup tahap organisme jamur. *Dectin-1* mengikat  $\beta$ -glucan, yang merupakan komponen dinding sel utama dari ragi membentuk *Candida albicans*, berpotensi jamur patogen. *Dectin-2* mengenali *high-mannose oligosakarida* pada bentuk hifa *Candida*. Ligan karbohidrat dari dectins juga terdapat pada beberapa bakteri dan mikroba lainnya. Menanggapi pengikatan ligan, dectins menginduksi sinyal pada sel dendritik yang merangsang produksi sitokin dan protein lain yang memicu peradangan dan meningkatkan respon imun adaptif. *Dectin* menstimulasi sel dendritik menginduksi beberapa produksi sitokin yang mempromosikan diferensiasi sel-sel T CD4+ naif untuk jenis efektor sel T yang disebut TH17, yang sangat efektif dalam pertahanan terhadap jamur dan beberapa infeksi bakteri.

Reseptor karbohidrat sel dendritik lainnya termasuk langerin (CD207), terutama diungkapkan oleh epidermal sel *Langerhans*, dan DC-SIGN (CD209), menyatakan pada sebagian besar sel dendritik. DC-SIGN mungkin memainkan peran patogenik dalam memicu HIV-1 infeksi sel T. HIV-1 mengandung gp120 glikoprotein mengikat DC-SIGN pada sel-sel dendritik dalam jaringan mukosa, sel dendritik yang membawa virus melalui limfatik untuk mengurangi kelenjar getah bening, dan virus ini kemudian ditransfer ke dan menginfeksi sel T CD4+ (Abbas *et al.*, 2015).

## 2.6 Probiotik

### 2.6.1 Pengertian Probiotik

Georgieva *et al.* (2014) mengemukakan bahwa istilah probiotik berasal dari bahasa Yunani, yang digunakan oleh Lilly dan Stillwell pertama kali pada tahun 1965 menyatakan bahwa probiotik merupakan zat yang disekresikan oleh satu mikroorganisme hidup untuk merangsang pertumbuhan mikroorganisme lainnya, sehingga kontra dengan istilah antibiotik.

Probiotik, menurut *Food and Agriculture Organization* (FAO) dari Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB) dan *World Health Organization* (WHO), merupakan mikroorganisme yang hidup, apabila diberikan dalam jumlah yang cukup bisa bermanfaat bagi kesehatan *host*. Probiotik dapat memainkan peran utama dalam kesehatan manusia jika dapat diberikan dalam produk makanan atau digunakan sebagai bentuk sediaan (Silva dan Freitas, 2014).

### 2.6.2 Jenis Bakteri yang dapat digunakan sebagai Probiotik

*Lactobacillus casei Shirota strain* merupakan salah satu jenis bakteri probiotik (Sungsoo dan Finocchiaro, 2010). Georgieva *et al.* (2014) dalam penelitian Klein *et al.*, Naidu *et al.*, Klaenhammer *et al.*, mengemukakan taksonomi bakteri asam laktat probiotik dibentuk menurut morfologi, biokimia dan karakteristik fisiologis dengan berdasarkan molekuler fenotip dan teknik genomik. Bakteri yang paling banyak dipelajari adalah *Lactobacillus genera*, *Bifidobacterium* dan *Enterococcus*. Dalam genus *Lactobacillus*, spesies yang penting berikut sebagai probiotik yang telah diteliti : kelompok *L. acidophilus*, kelompok *L. casei* dan *L. reuteri* / *Lactobacillus* kelompok *fermentum*. *Bifidobacterium spp.* (*B. animalis*)

*strain* telah dilaporkan dapat digunakan untuk produksi susu fermentasi dan baru-baru ini sebagai produk probiotik.

**Tabel 2.5 Mikroorganisme yang digunakan untuk Agen Probiotik**

Spesies <i>Lactobacillus</i>	Spesies <i>Bifidobacterium</i>	Spesies Lain
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>L. Casei (rhamnosus)</i>	<i>B. longum</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>B. breve</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. bulgaricus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. adolescentis</i>	
<i>L. lactis</i>		

(Alvarez-Olmos dan Oberhelman, 2001)

### 2.6.3 Manfaat Probiotik

Manfaat probiotik yaitu untuk mempertahankan keseimbangan bakteri flora normal, meningkatkan pertumbuhan *lactobacilli* dan / atau bifidobacteria dan menurunkan jumlah bakteri patogen (De Vrese *et al.*, 2006). Georgieva *et al.* (2014) mengemukakan manfaat probiotik dalam kesehatan berdasarkan berbagai penelitian yaitu sebagai berikut :

1. Interaksi antara mikrobiota di usus mempengaruhi sistem kekebalan tubuh.
2. Adanya hubungan antara keaktifan *immune markers* dalam memperbaiki resistensi tubuh terhadap infeksi.
3. Probiotik mempengaruhi gastrointestinal, termasuk diare pada anak-anak dan orang dewasa, diare terkait antibiotik, sembelit dan iritasi *bowel syndrom*.
4. Beberapa studi melaporkan bahwa probiotik dapat mengurangi gejala kolik yang sering terjadi pada bayi baru lahir.
5. Studi yang dilakukan oleh Hilton *et al.* menunjukkan bahwa probiotik oral dan probiotik suppositoria vagina dapat mempengaruhi penurunan kolonisasi bakteri *Candida* pada vagina secara signifikan.

6. Probiotik digunakan untuk pencegahan terjadinya tumor (studi pada tikus).
7. Probiotik sebagai pengobatan alergi makanan termasuk eksim atopik
8. Probiotik sebagai *anti aging* pada manusia, dan
9. Probiotik dapat memodulasi kadar lipid dalam darah.

#### **2.6.4 Probiotik dalam Respon Imun**

Mishra et al. (2012) menyatakan bahwa probiotik mempengaruhi beberapa komponen respon imun termasuk imunitas humoral, imunitas seluler atau imunitas bawaan. Baru-baru ini, telah ditunjukkan bahwa probiotik strain yang spesifik dapat mempengaruhi sekresi sitokin dan sel T *helper* (Th) naive melalui Th1 (*cell-mediated immune response*) atau melalui Th2 (respon imun humoral). Probiotik strain dapat meningkatkan produksi sitokin, termasuk *interferon* (IFN) - $\gamma$ , *interleukin* (IL)-12, IL-2, *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , dan IL-6 (Boirivant dan Strober, 2007). Dari sel Th1/Th17, beberapa probiotik strain lainnya dapat memicu pengeluaran sitokin, termasuk IL-10 dan TGF- $\beta$  (Zhang et al., 2010) dari sel Treg (Hsieh et al., 2013).

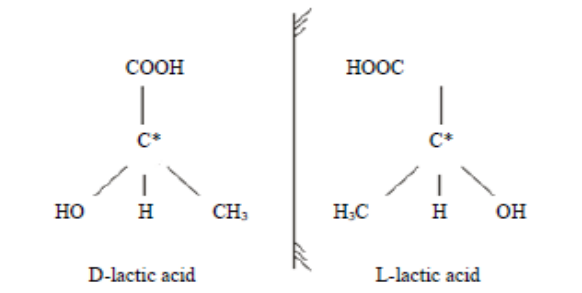
Probiotik dapat merangsang pertumbuhan probiotik *Lactobacillus sp.*, probiotik ini dapat bekerja dengan melibatkan jenis sel T yaitu sel Treg (sel T down regulasi sistem kekebalan dengan memproduksi pelepasan sitokin IL-10), sehingga meningkatkan jumlah sel Treg di dalam tubuh, untuk memberikan manfaat terapi sebagai efek antimikroba dengan menghambat pertumbuhan beberapa bakteri Gram negatif dan Gram positif yang berbahaya, (Huber, et al., 2011). Efek antiinflamasi probiotik mungkin bergantung pada beberapa mekanisme, seperti adhesi pada barrier epitel dan efek antimikroba (Boirivant dan Strober, 2007). Probiotik mengaktifkan

TGF- $\beta$  melalui jalur sinyal SMAD yang menyebabkan degradasi TLR2 pada sel epitel (Vinderolan et al., 2005).

## 2.7 Asam Laktat

### 2.7.1 Asam Laktat pada Ekosistem Vagina

Asam laktat berfungsi dalam pemeliharaan kesehatan vagina, karena dapat mempertahankan pH asam pada ekosistem vagina sehingga meningkatkan pertumbuhan *Bacillus acidophilus* dan menghambat pertumbuhan bakteri patogen (Haya, 2014).

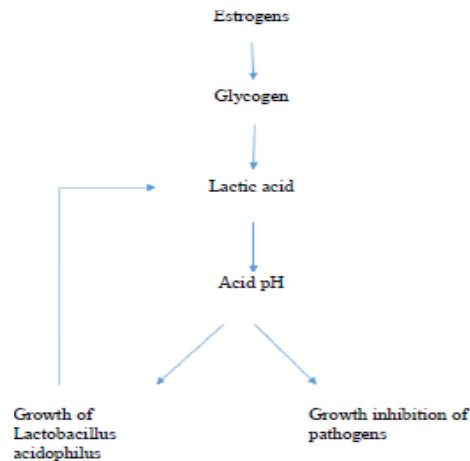


**Gambar 2.11 Struktur Kimia Asam Laktat dengan Dua Isomer**  
(Haya et al., 2014)

Asam laktat diproduksi dan keadaan fisiologis dalam tercapainya keadaan keasaman karena landmark berikut (Boskey et al., 1999) :

1. Ovarium menghasilkan estradiol.
2. Epitel berlapis-lapis dari mukosa vagina berproliferasi berkat estradiol, yang juga menginduksi glikogen pemuatan sel-sel ini.
3. Sel epitel vagina secara bertahap menyebar dalam lumen vagina.
4. Sel Desquamated mengalami proses litik yang memungkinkan pelepasan glikogen yang terkandung di dalamnya.
5. Glikogen dimetabolisme melalui bakteri *acidophilus* melalui fermentasi anaerob, yaitu, tanpa oksigen. Hal yang utama "limbah" produk yang

dihasilkan dari fermentasi anaerob glukosa adalah asam laktat, yang, seperti yang telah disebutkan, landasan untuk mengasamkan lingkungan vagina.



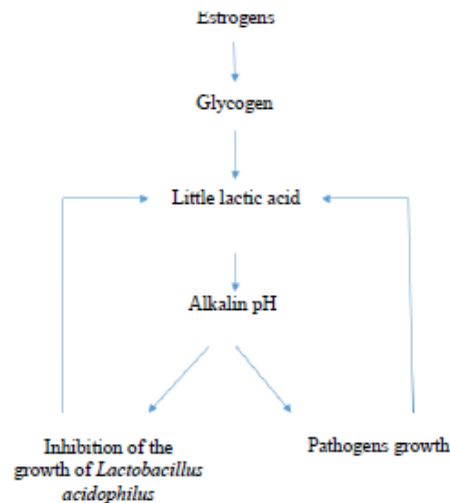
**Gambar 2.12 Siklus yang diproduksi di Vagina dalam kondisi Fisiologis** (Haya *et al.*, 2014)

### 2.7.2 Asam Laktat untuk Bakterial Vaginosis

Pada penelitian O'Hanlon *et al.* (2011) pengujian secara *in vitro* kultur pada tujuh belas spesies bakteri anaerobik terkait BV dan empat spesies *Lactobacilli* vagina diberikan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, asam laktat, atau asam asetat pada pH 7.0 dan pH 4.5, dievaluasi hasil setelah dua jam, konsentrasi fisiologis asam laktat mematikan bakteri terkait-BV tanpa mempengaruhi *Lactobacilli* vagina, sedangkan konsentrasi fisiologis H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tidak menginaktivasi secara baik bakteri terkait BV atau *Lactobacilli* vagina. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> lebih beracun untuk *Lactobacilli* vagina daripada bakteri terkait-BV terkait. Atas dasar pengamatan *in vitro* ini, dapat diketahui bahwa asam laktat, bukan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, kemungkinan dapat menekan bakteri terkait BV secara *in vivo*.

Patofisiologi pada hampir semua vulvovaginitis, dikarenakan banyaknya pertumbuhan bakteri patogen sehingga terjadi penurunan basil *Doderlein*

dan asam laktat yang signifikan (Otero *et al.*, 2006). Apabila kondisi vagina semakin menjadi basa, produksi asam laktat semakin rendah, karena tidak ada metabolisme dari *Lactobacillus acidophilus* dalam memproduksi asam laktat, hidrogen peroksida dan bakteriosin, sehingga bakteri patogen bebas untuk berkembang biak (Pybus dan Onderdonk, 1999).



**Gambar 2.13 Siklus yang diproduksi pada Kondisi Vaginitis/Vaginosis**  
(Haya *et al.*, 2014)

Penanganan vaginitis atau vaginosis yaitu dengan pemberian antijamur atau antibiotik yang sesuai dengan penyebab, secara signifikan dapat mengurangi jumlah bakteri patogen, sehingga mempercepat pH asam pada vagina dari produksi asam laktat (Linhares, 2010). pH asam pada vagina mengurangi pertumbuhan bakteri patogen, dan meningkatkan pertumbuhan yang cepat dari *Lactobacillus acidophilus*. Apabila lebih banyak asam laktat yang diproduksi maka gejala vulvovaginitis dapat dicegah (Bahamondes *et al.*, 2011).

### 2.7.3 Asam Laktat dan Sistem Imun

Asam laktat merangsang sistem kekebalan tubuh, yang dapat berperan untuk menjaga kesehatan vagina. Asam laktat memicu ekspresi interleukin-

23 pada darah perifer sel mononuklear jika terkena lipopolisakarida bakteri (Witkin et al., 2011). Asam laktat, pada konsentrasi serendah 5 mM, juga telah dilaporkan menghambat pelepasan TNF-a oleh lipopolisakarida dirangsang monosit manusia tanpa mempengaruhi kelangsungan hidup (Dietl et al., 2010). Penelitian Witkin telah mengidentifikasi sistem imun bawaan komponen antimikroba seperti TLRs, *lektin binding mannose*, *secretory leukocyte protease inhibitor* dan sitokin yang berada dalam vagina (Witkin et al., 2007). PH asam dipengaruhi oleh estrogen karena metabolisme mukosa yang dimediasi glikogen. Keasaman vagina meningkatkan fungsi normal mukosa. Sistem kekebalan vagina yang kompleks berperan utama dalam mengatur mikroflora (Linhares et al., 2011). LA bertindak langsung pada sel epitel cervicovaginal untuk menginduksi keadaan anti-inflamasi, secara substansial ditandai dengan meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi IL-1RA, dan pengurangan produksi sitokin pro-inflamasi yang sederhana di jalur sel Ect dan End. Selanjutnya, LA mampu melindungi sel epitel cervicovaginal dari peradangan yang disebabkan agonis TLR, secara signifikan mempengaruhi produksi sitokin dan kemokin inflamasi pada presentasi LA. Efek ini diamati tidak hanya di garis sel epitel servikovaginal tetapi juga pada sel epitel primer vagina . Pengaruh LA untuk mencegah produksi mediator pro-inflamasi sel epitel servikovaginal dalam menanggapi TLR2, 3, dan 4 agonis, diduga bahwa LA dapat menghambat inflamasi yang iinduksi oleh *Pathogen-associated Molecular Patterns* (PAMPS), dari berbagai bakteri patogen dan virus (Anahtar, 2015; Arnold, 2016; Hearps, 2017; Ferreira, 2011).



#### **2.7.4 Balance Activ BV Gel**

*Balance activ BV gel* merupakan asam laktat komersial yang mempunyai merk dagang *Balance Activ® Vaginal Gel* dimanufaktur oleh Roll Kullgren AB, Agatan 4, Gnesta, Sweden. *Balance Activ BV Gel* mengandung asam laktat untuk meningkatkan keasaman pH vagina. Sediaannya berupa aplikator tube dengan dosis sekali pakai. Bahan dari BV gel antara lain : Asam Laktat, Glikogen, Propilen Glikol, *Methylhydroxypropyl Selulose*, Sodium Laktat, Air, pH3.8. Direkomendasikan untuk pengobatan dan pencegahan Bacterial Vaginosis (BV) dan Gardnerella Vaginalis. Isi 7 x sekali pakai *Balance Activ BV Gel* dengan bobot produk 0.083 kg. Sediaan *BV gel* ini berupa gel dalam tabung dengan penggunaan tunggal yang higienis. Untuk menggunakan *Balance Activ®* dengan memutar tutup tabung, kemudian memasukkan leher tabung ke dalam vagina, dan mengeluarkan isinya dengan ditekan ke arah ujung lubang *tube*. Pemakaiannya paling efektif jika digunakan pada waktu tidur karena risiko kebocoran berkurang. Tabung bisa dilepas dan dibuang, harus selalu digunakan untuk jangka waktu yang berbeda. Produk ini digunakan untuk menghilangkan gejala, atau mencegah berulangnya gejala (BBI, 2013).

#### **2.8 Sistem Imun Mukosa Traktus Genetalia Wanita**

Vagina dilapisi oleh epitel skuamosa berlapis, epitel non-keratinisasi. Epitel ini melalui ekspresi *Toll-like reseptors* (TLRs) dapat mengetahui adanya molekul mikroba dan mensensor adanya infeksi. Secara khusus, epitel vagina mengekspresikan TLR2, TLR1 dan TLR6, yang juga dalam kombinasi (TLR1 / 2 dan TLR2 / 6) mengenali lipopeptides yang hadir pada kedua bakteri Gram-positif dan Gram-negatif; TLR4 berfungsi mengenali

*lipopolysaccharide* bakteri Gram-negatif; dan TLR5 berfungsi mengenali flagellin, komponen flagel berperan untuk motilitas bakteri. Pada sel epitel vagina, TLR4 mengenali bakteri *Trichomonas vaginalis* (Zariffard MR *et al*, 2004). Sel-sel epitel vagina mengekspresikan *Toll-like reseptor* (TLRs) untuk mengenali adanya Gram-positif, TLR1, TLR2 dan TLR6, meskipun tidak mengenali adanya Gram-negatif molekul TLR4 (Fazeli *et al.*, 2005; Fichorova *et al.*, 2002).

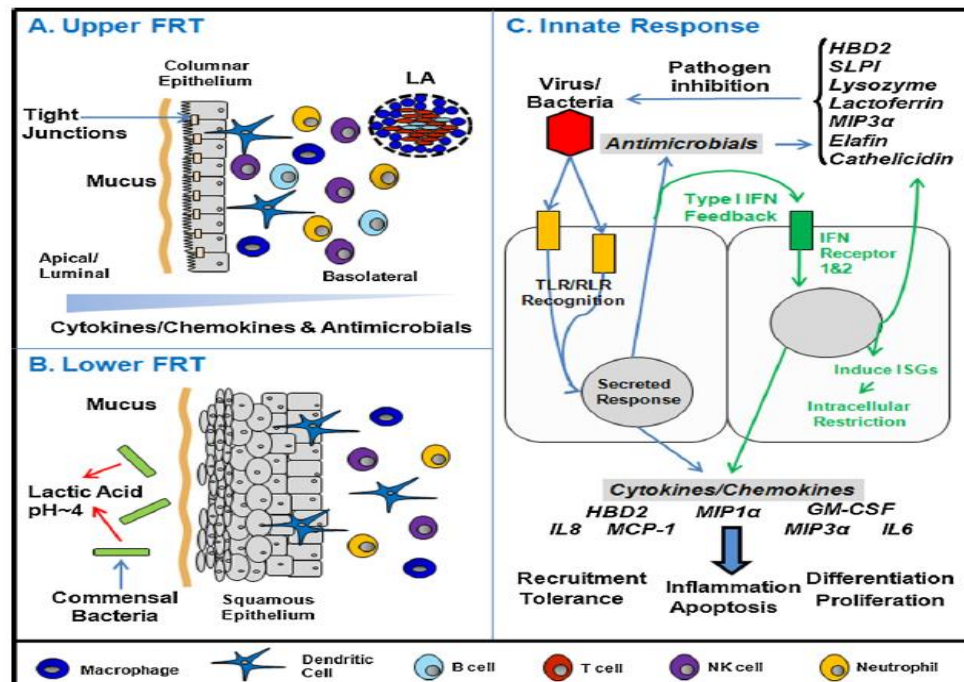
TLRs yang terstimulasi dapat mensekresi kemokin IL-8, sehingga menyebabkan neutrofil menuju ke mukosa vagina untuk menghambat infeksi bakteri, serta memproduksi peptida antimikroba seperti *Human Beta Defensin-2* (HBD-2), yang juga dapat langsung menghambat bakteri (Han *et al*, 2010). Selain sel-sel epitel, peran sel dendritik (disebut sel *Langerhans* dalam epidermis) mendeteksi patogen vagina. Sel dendritik berfungsi terutama sebagai sel antigen-presenting, dan memainkan peran kunci dalam menghubungkan imun *innate* (misalnya peradangan) dan imun adaptif (misalnya antibodi, imunitas yang diperantarai sel) merupakan bagian dari respon imun. Sel dendritik dalam mukosa vagina memanfaatkan TLR9 mengenali *Herpes Simplex Virus-2* dan merangsang ekspresi interferon untuk memerangi patogen ini (Lund *et al*, 2006). Sebaliknya, rangsangan TLR meningkatkan kerentanan sel-sel ini untuk infeksi HIV (de Jong *et al*, 2008). Peran sel dendritik vagina pada imunitas terhadap bakteri vaginosis, *Trichomonas vaginitis* dan sejumlah infeksi vagina lainnya belum ditentukan (Hilbert, 2011).

Respon imun terjadi karena adanya invasi dari bakteri sebagai antigen, neutrofil dan makrofag sebagai sistem imun bawaan (*innate*) yang berperan mengeliminasi bakteri tersebut ketika bakteri masuk di dalam

tubuh. Makrofag berperan juga sebagai *antigen presenting cells* (APC). Bakteri difagositosis di dalam makrofag dan dikenali juga oleh MHC II, kemudian akan dipresentasikan dalam bentuk antigen peptida. Kemudian, MHC II akan berikatan dengan limfosit *T helper* (CD4) pada bagian *T Cell Receptor* (TCR) (Abbas *et al.*, 2015).

*Dendritic cell* (DC) merupakan antigen yang berperan paling efisien untuk sel *T naive* dan sebagai *antigen presenting cells* (APCs) yang menjembatani imunitas bawaan dan adaptif. Baik pada manusia dan mencit, ada beberapa subset DC pada mukosa vagina termasuk sel *Langerhans* intraepitel dan submukosa DC (Iijima *et al.*, 2008). Setelah peradangan, subset DC lainnya direkrut termasuk *monosit-derived* DC dan pDCs. Studi terbaru menunjukkan peran diferensial berbagai himpunan DC di priming, pemeliharaan dan eksekusi fase respon imun pada mukosa vagina (Lund *et al.*, 2006; Kumamoto dan Iwasaki, 2012). Untuk antigen non-virus, DC pada saluran genital perempuan dikondisikan menjadi tolerogenic. Studi terbaru menunjukkan peran diferensial dari berbagai himpunan DC di priming, pemeliharaan dan fase eksekusi dari respon imun pada mukosa vagina. (Kumamoto *et al.*, 2012).

Sel *T* (CD4+) yang teraktivasi akan kehilangan CD62L yang mengekspresikan berbagai molekul permukaan seperti CD25, CD44, CD69 untuk melawan dan mengatur aktivitas sel efektor karena adanya antigen bakteri (Rifa'i, 2011). Kemudian sel *T* (CD4+) efektor akan mensekresikan IFN- $\gamma$  untuk mengaktivasi makrofag, fagositosis bakteri. Sel *T* CD4+ akan menghasilkan IL-2 yang mengaktivasi sel *T* sitotoksik (CD8+) dan sel Treg (CD4+CD25+) (Rifai, 2011; Abbas *et al.*, 2015).



**Gambar 2.14 Skema Komponen Utama dari Sistem Kekebalan Tubuh Mukosa Bawaan dalam Saluran Reproduksi Wanita pada Manusia**

Keterangan : A : saluran reproduksi wanita bagian atas (saluran telur, endometrium rahim dan endoserviks dilapisi oleh satu lapisan epitel kolumnar)  
 B : saluran reproduksi wanita bagian bawah, yang terdiri dari ekstoserviks dan vagina ditutupi oleh lapisan sel epitel gepeng berlapis  
 C : respon imun bawaan dari saluran reproduksi wanita bagian atas sel epitel ke patogen, merupakan sistem pertahanan kuat di sel saluran reproduksi wanita.

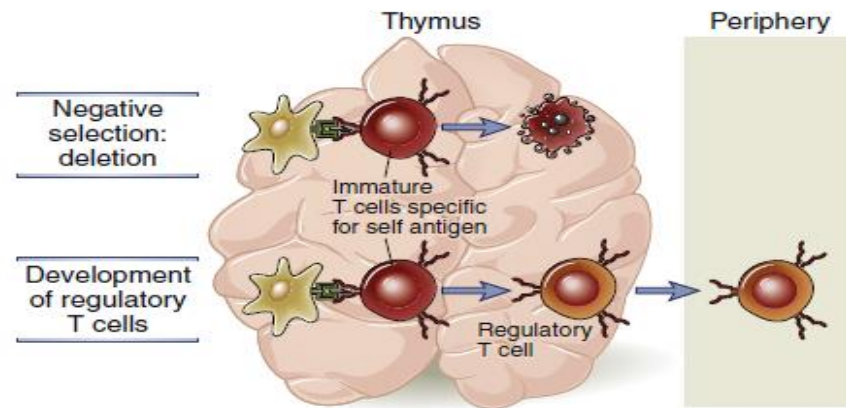
Selain efek perlindungan dari mikroflora vagina endogen, infeksi mikroorganisme patogen di situs vagina ini dicegah dengan komponen lokal sistem imun bawaan dan imun yang diperoleh. Sistem imun bawaan adalah yang paling primitif dan cabang evolusi dari sistem kekebalan tubuh. Imunitas alami mengenali patogen dikaitkan dengan pola molekul/ *Pathogen associated Molecular Patterns* (PAMPs) dari mikroba daripada antigen spesifik. Komponen kekebalan bawaan operasional pada vagina merupakan faktor yang soluble (seperti *mannose-binding lektin*, komponen pelengkap, defensin, *secretoric leukosit protease inhibitor* (SLPI) dan oksida nitrat), komponen membran-terkait seperti reseptor Toll-like, serta

sel fagosit. PAMPs yang berasal dari komponen sistem kekebalan tubuh bawaan memicu urutan peristiwa yang mengarah ke pelepasan sitokin pro-inflamasi dan aktivasi yang diperoleh kekebalan tubuh yang diperoleh (limfosit T dan limfosit B). Setelah diaktifkan, limfosit ini menghasilkan mikroba antigen spesifik sel-dimediasi dan kekebalan antibodi-mediated. Sementara aktivasi bawaan imunitas adalah segera setelah pengenalan patogen, beberapa hari yang diperlukan untuk memperoleh kekebalan untuk menjadi fungsional (Witkin *et al.*, 2007). Sel mikroba dapat langsung merubah ekspresi dari sitokin melalui pengenalan reseptor yaitu *toll-like receptors* (TLRs), dan juga melalui interaksi enterocytes dan sel immune dengan *Pathogen-associated Molecular Patterns* (PAMPs), seperti Lipopolisakarida (LPS), yang merupakan senyawa membran yang ada pada bakteri Gram-negatif, dan asam lipoteichoic dan DNA CpG yang tidak dilembabkan, yang ada pada permukaan semua mikroorganisme, sehingga interaksi tersebut dapat memproduksi sitokin yang diekspresikan pada respon imun (Medzhitov, 2007; Vance, 2009).

## **2.9 Sel T regulator**

### **2.9.1 Pengertian Sel T regulator**

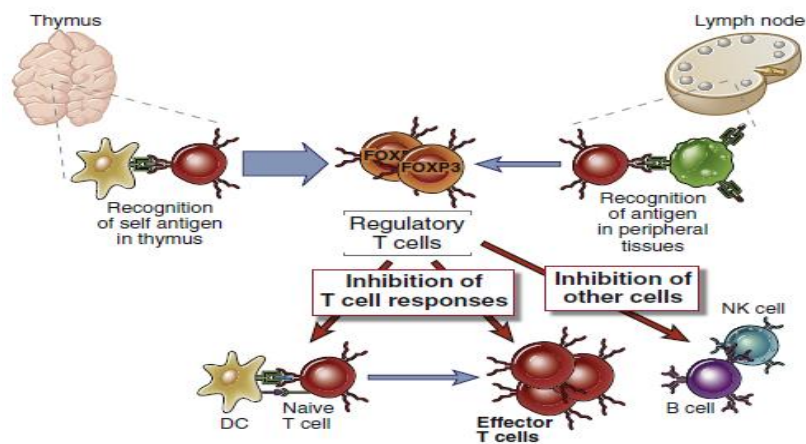
Selama pematangan di timus, banyak sel T yang belum matang yang mengenali antigen dengan aviditas tinggi yang dihapuskan, dan beberapa sel yang masih hidup di turunan CD4+ berkembang menjadi sel T regulator (Abbas *et al.*, 2015).



### Gambar 2.15 Sentral Toleransi sel T

Keterangan : Pengenalan *self antigen* dengan pematangan sel T di timus menyebabkan kematian sel (seleksi negatif, atau penghapusan) atau ke perkembangan sel-sel T regulator yang masuk jaringan perifer (Abbas *et al.*, 2015).

Sel Treg adalah bagian dari limfosit CD4+ yang berbeda fenotip, tidak seperti sel T efektor CD4+, terutama memiliki peran penekan pada sistem kekebalan tubuh. Sel Treg konstitutif mengekspresikan tingkat tinggi dari rantai reseptor IL-2 (CD25) bersama dengan jumlahnya meningkatkan protein FOXP3 (anggota dari famili forkhead dari faktor transkripsi), molekul penting dalam pengembangan dan fungsi Treg. Sel Treg berasal timus (Treg *innate*) atau diinduksi di perifer dengan antigen (Treg adaptif). Melalui kontak sel-sel, mekanisme Treg bergantung pada ekspresi TGF- $\beta$ , sel Treg mengontrol respon imun untuk patogen dan mencegah proses autoimun (Bacchetta *et al.*, 2007). Treg sebagai fenotip didefinisikan sebagai sel T CD3+ CD4+ yang mengekspresikan CD25 dan FOXP3. Frekuensi Treg dinyatakan sebagai persentase dari sel T CD4+ (Schellenberg *et al.*, 2012).



**Gambar 2.16 Sel T regulator**

Keterangan : Sel T regulator dihasilkan oleh pengenalan antigen diri di timus (kadang-kadang disebut sel peraturan alami) dan (mungkin pada tingkat lebih rendah) dengan pengenalan antigen pada organ limfoid perifer (disebut sel regulator diinduksi atau adaptif). Pengembangan dan kelangsungan hidup sel T regulator ini membutuhkan IL-2 dan faktor transkripsi FoxP3. Di jaringan perifer, sel T regulator menekan aktivasi dan fungsi efektor reaktif diri lainnya dan berpotensi limfosit patogen (Abbas *et al.*, 2015).

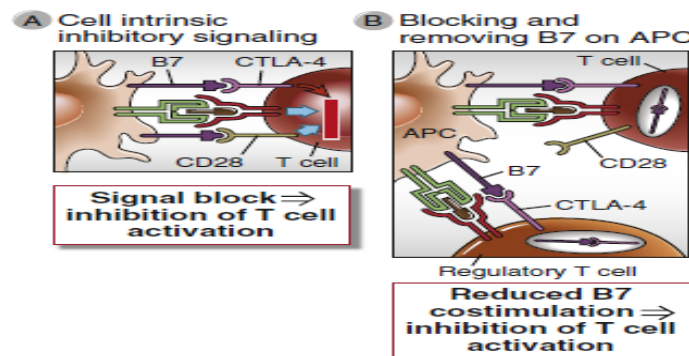
Limfosit T regulator adalah subset sel T CD4+. Fungsinya adalah untuk menekan respon imun dan mempertahankan toleransi diri. Mayoritas limfosit T regulator CD4+ ini mengekspresikan tingkat tinggi dari interleukin-2 (IL-2) rantai reseptor  $\alpha$  (CD25). Sebuah transkripsi faktor disebut FoxP3, anggota dari keluarga faktor transkripsi *forkhead*, sangat penting untuk pengembangan dan fungsi sebagian besar sel T regulator. Mencit dengan mutasi induksi spontan atau eksperimen pada gen Foxp3 mengembangkan penyakit autoimun multisistem yang berhubungan dengan tidak adanya sel T regulator CD25+. Sebuah penyakit autoimun langka pada manusia disebut Sindrom IPEX (disregulasi imun, *polyendocrinopathy*, enteropati, *X-linked*) disebabkan oleh mutasi pada gen FOXP3 dan berhubungan dengan kekurangan sel T regulator. pengamatan ini menunjukkan pentingnya sel T regulator untuk mempertahankan self-toleransi. Sel T dapat meningkatkan peran fisiologis, serta kemungkinan bahwa cacat pada sel-sel ini dapat

mengakibatkan berbagai penyakit autoimun dan, sebaliknya, bahwa sel-sel T regulator dapat digunakan untuk mengobati penyakit inflamasi (Abbas *et al.*, 2015).

### 2.9.2 Mekanisme Sel Treg

Sel T regulator muncul untuk menekan respon imun beberapa langkah induksi aktivasi sel T dalam organ limfoid serta fase efektor berupa respon dalam jaringan. Sel Treg juga dapat langsung menekan aktivasi sel B dan menghambat proliferasi dan diferensiasi dari sel *Natural Killer* (NK). Meskipun beberapa mekanisme penekanan telah dibahas, berikut mekanisme sel Treg yang didukung oleh data yang tersedia.

1. Memproduksi sitokin immunosupresif IL-10 dan TGF- $\beta$ .
2. Mengurangi kemampuan APC untuk merangsang sel-sel T
3. Satu tujuan mekanisme pada aktivitas ini tergantung pada pengikatan dari limfosit T sitotoksik berkaitan antigen 4 (CTLA-4) pada sel regulator untuk molekul B7 di APC.



**Gambar 2.17 Mekanisme Aksi CTLA-4**

Keterangan : A, Engagement dari CTLA-4 pada sel T dapat memberikan sinyal penghambatan yang kemudian diakhiri aktivasi sel (fungsi sel-intrinsik CTLA-4). B, CTLA-4 pada regulatori atau respon sel T untuk mengikat molekul B7 pada APC atau Menghapus molekul ini dari permukaan APC, membuat costimulators B7 tersedia untuk CD28 dan memblokir aktivasi sel T. CTLA-4-dimediasi penghambatan oleh sel T regulator adalah tindakan sel-ekstrinsik dari penghambatan reseptor (karena sel T yang merespon ditekan oleh sel lain) (Abbas *et al.*, 2015).



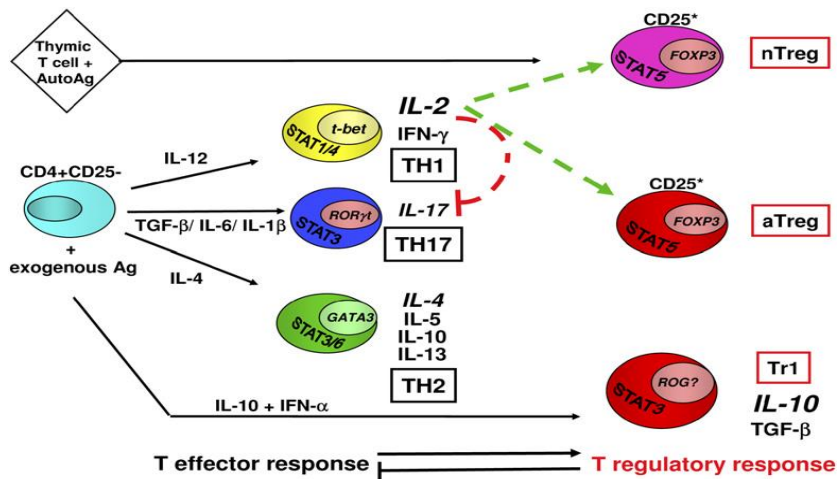
4. Konsumsi IL-2, karena tingginya tingkat ekspresi dari reseptor IL-2, sel-sel ini dapat menyerap IL-2 dan mencabut populasi sel lain dari faktor pertumbuhan, sehingga mengurangi proliferasi dan diferensiasi sel IL-2 tergantung lainnya.

Hal ini tidak ditetapkan jika semua sel regulatori bekerja dengan semua mekanisme ini atau jika ada sub-populasi yang menggunakan mekanisme yang berbeda untuk mengontrol respon imun. Bahkan, ada beberapa bukti pada manusia bahwa dua populasi berbeda sel T regulator dapat dibedakan dengan ekspresi FoxP3 atau produksi IL-10, tapi pemisahan mungkin ini tidak mutlak (Abbas *et al.*, 2015).

### **2.9.3 Regulasi Efektor Respon Imun dari Sel Treg**

Sel CD41 T adalah subset sel kunci yang mengkoordinasikan dan menentukan penyelesaian respon imun terhadap patogen yang berbeda. Proses ini terjadi melalui urutan peristiwa di mana sel-sel CD41 T naif berdiferensiasi menjadi T efektor (Teff) sel, atau sel TH, pada presentasi antigen oleh antigen presenting sel profesional mengekspresikan merangsang molekul dan pengenalan dari antigen-spesifik melalui reseptor sel T (TCR). Diketahui baik IL-21 / IFN- $\gamma$ 1 sel TH1, terutama yang terlibat dalam kekebalan terhadap patogen intraseluler, dan IL-41 / IL-101 TH2 sel, terlibat dalam kliring organisme ekstraselular, lain subset sel TH, bernama TH17, telah baru-baru ini dijelaskan untuk menengahi imunitas adaptif (Gambar 2.18). Sel-sel ini menghasilkan tingkat tinggi IL-17 dalam menanggapi cedera ekstraseluler dan memainkan peran penting dalam proses autoimun inflamasi. Karakteristik fungsional diperoleh, sangat dipengaruhi oleh lingkungan sitokin yang diperkaya, sel TH menjadi mampu melawan mikroorganisme tertentu di situs yang berbeda dari

cedera, untuk merekrut subset sel T eff lain seperti sitotoksik sel T CD81, dan untuk mengaktifkan cabang kekebalan tubuh Tanggapan-misalnya, sel B yang memproduksi antibodi (Bacchetta *et al.*, 2007).



**Gambar 2.18 Interaksi Sitokin dan Faktor Transkripsi dalam Pengembangan Efektor dan Regulator Respon Imun**

Keterangan : Tergantung pada jenis antigen, situs, dan sel-sel yang terlibat dalam presentasi antigen, faktor pelarut yang berbeda dan molekul membran memicu gen yang berbeda mempengaruhi nasib sel dan fungsi kumpulan bagian yang berbeda kedua efektor sel T *helper* (Th) dan sel Treg. Ag, Antigen; AutoAg, autoantigen; ROG, represor dari gata (Bacchetta *et al.*, 2007).

Sel Treg CD4+ CD25+, merupakan sel T yang berbeda subset dari sel Th1 dan sel Th2, memiliki efek berlawanan pada autoimunitas dan peradangan. Gangguan dalam keseimbangan Treg telah ditemukan mempengaruhi beberapa inflamasi dan penyakit autoimun. Treg memodulasi respon imun secara keseluruhan dan berperan dalam menjaga toleransi imun perifer melalui regulasi aktivitas sel T efektor (Chen, 1995;Gütgemann, 1998; Niu, 2012; Wang, 2011).

Sitokin penghambatan yang diproduksi oleh sel Treg yaitu TGF-β dan IL-10 yang terlibat dalam kedua generasi dan fungsi sel T regulator. Sitokin ini diproduksi oleh dan bertindak atas berbagai jenis sel lain selain sel regulator (Abbas *et al.*, 2015). Peran utama Sel T regulator (Treg) dan anti-

inflamasinya dalam keseimbangan kekebalan tubuh, apabila koloni mikroba tidak adekuat dapat terjadi ketidakseimbangan antara sel Treg dan target efekturnya (Rook, 2005). BV yang bersifat mikrobiologis dapat menyebabkan reaksi imunologis. Tidak diketahui tentang faktor pemicu BV atau transisi dari satu negara ke negara lain, bahwa beberapa mekanisme kekebalan melibatkan perubahan frekuensi subset sel-T mungkin menjadi penyebab kondisi BV (Schellenberg et al., 2012).

## **2.10 Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ )**

### **2.10.1 Pengertian TGF- $\beta$**

TGF- $\beta$  ditemukan sebagai produk tumor yang mempromosikan kelangsungan hidup tumor sel in vitro. Famili yang erat terkait molekul dikodekan oleh gen yang berbeda, umumnya ditunjuk sebagai TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, dan TGF- $\beta$ 3. Sel-sel dari imun sistem mensintesis terutama TGF- $\beta$ 1. TGF- $\beta$ 1 dihasilkan oleh sel-sel Treg CD4<sup>+</sup>, aktivasi makrofag, dan banyak tipe sel lainnya. Hal ini disintesis sebagai prekursor tidak aktif yang terbelah secara proteolitik di Golgi kompleks dan membentuk homodimer. TGF- $\beta$ 1 yang matur disekresikan dalam bentuk laten dalam hubungan dengan polipeptida lainnya, yang harus dikeluarkan ekstraseluler oleh enzimatis pencernaan sebelum sitokin dapat mengikat reseptor dan membuat efek biologis. (Abbas et al., 2015).

### **2.10.2 Fungsi TGF- $\beta$**

TGF- $\beta$  dapat meningkatkan pertumbuhan sel, diferensiasi sel, apoptosis sel, migrasi sel, dan invasi trofoblast pada mamalia. Sitokin ini menstimulasi proliferasi sel, migrasi sel, dan produksi *extracellular matrix* (ECM), terutama di sel-sel mesenkim seperti otot polos, sel mesangial dan

fibroblas. (Chang *et al.*, 2002). TGF- $\beta$  berasal dari famili yang terdiri dari sejumlah besar dari struktural terkait faktor pertumbuhan polipeptida, masing-masing mampu mengatur array dalam proses seluler termasuk proliferasi sel, garis keturunan, diferensiasi, motilitas, adhesi, dan kematian, memainkan peran penting dalam pengembangan, homeostasis, dan perbaikan hampir semua jaringan dalam organisme, dari lalat buah sampai dengan pada manusia, untuk sebagian besar dari sinyal antarsel yang mengatur nasib sel (Massagué, 1998). TGF- $\beta$  adalah sitokin regulator dengan fungsi pleiotropic dalam pengembangan sel T, homeostasis, dan toleransi (Li *et al.*, 2006).

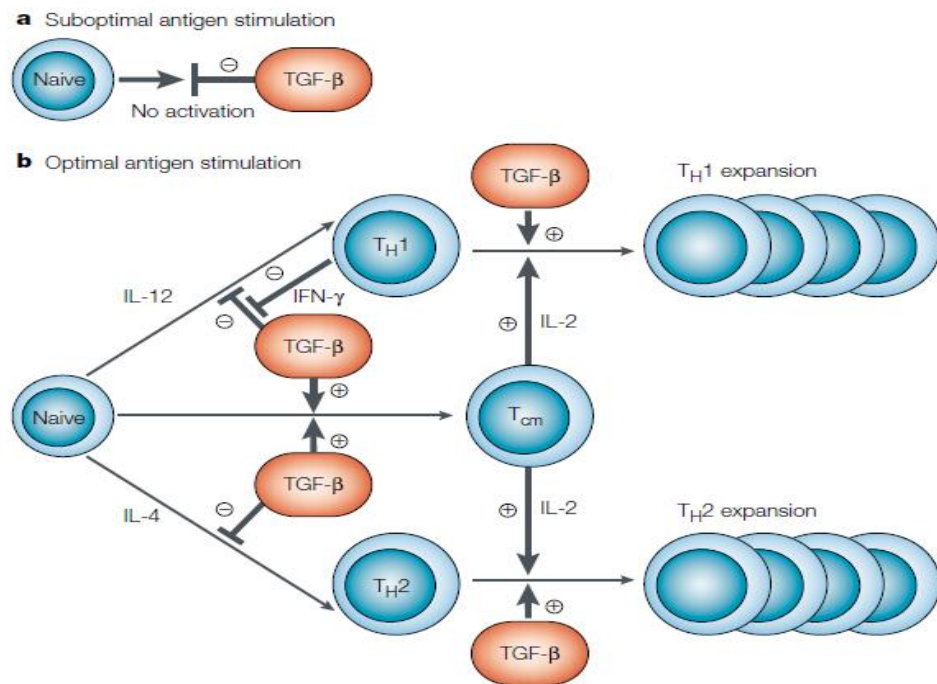
TGF- $\beta$  menghambat proliferasi dan fungsi sel T efektor serta mengaktivasi makrofag. TGF- $\beta$  menghambat aktivasi makrofag klasik adalah salah satu sitokin yang disekresi oleh aktivitas alternatif makrofag. TGF- $\beta$  juga menekan aktivasi sel-sel lain, seperti neutrofil dan sel endotel. Dengan aktivitas penghambat, fungsi TGF- $\beta$  untuk mengontrol kekebalan tubuh dan respon inflamasi (Abbas *et al.*, 2015).

TGF- $\beta$  mengatur diferensiasi fungsional subset yang berbeda dari sel T. Seperti dijelaskan sebelumnya, TGF- $\beta$  merangsang perkembangan FoxP3<sup>+</sup> sel Treg di perifer. Dalam kombinasi dengan sitokin diproduksi selama respon imun bawaan, seperti IL-1 dan IL-6, TGF- $\beta$  mempromosikan pengembangan TH17 subset sel T CD4<sup>+</sup> berdasarkan kemampuannya untuk menginduksi faktor transkripsi ROR $\gamma$ t. Kemampuan TGF- $\beta$  untuk menekan kekebalan tubuh dan respon inflamasi, sebagian dengan menghasilkan sel T regulator, dan juga untuk mempromosikan pengembangan proinflamasi sel TH17 di hadapan sitokin lain. TGF- $\beta$  juga bisa menghambat perkembangan subset sel TH1 dan sel TH2. TGF- $\beta$

merangsang produksi antibodi IgA dengan menginduksi sel B untuk beralih ke isotype ini. IgA adalah utama isotype antibodi yang diperlukan untuk kekebalan mukosa. TGF- $\beta$  mempromosikan perbaikan jaringan setelah imun lokal dan reaksi inflamasi mereda. Fungsi ini dimediasi terutama oleh kemampuan TGF- $\beta$  untuk merangsang sintesis kolagen dan enzim matriks-memodifikasi produksi oleh makrofag dan fibroblast dan oleh promosi angiogenesis. sitokin ini mungkin memainkan peran patologis pada penyakit di mana fibrosis merupakan penting komponen, seperti fibrosis paru dan sclerosis sistemik (Abbas *et al.*, 2015).

### **2.10.3 TGF- $\beta$ dalam Diferensiasi Sel T**

Gorelik dan Flavell (2002) mereview bahwa peran penting dari TGF- $\beta$  dalam sel T regulator merupakan penemuan awal efek anti-proliferasi TGF- $\beta$  pada sel T secara *in vitro*. Efek penghambatan yang pada T-sel primer proliferasi sebagian besar disebabkan penghambatan produksi interleukin (IL) -2, sitokin penting untuk proliferasi sel T melalui mekanisme autokrin. TGF- $\beta$  menghambat sebagian besar mengakuisisi, jika tidak semua, fungsi efektor oleh sel T naif: sel T CD8+ diaktifkan di hadapan TGF- $\beta$  tidak memperoleh fungsi *cytotoxic T lymphocyte* (CTL), dan sel T CD4+ gagal menjadi sel TH1 atau sel TH2.



**Gambar 2.19 Peran TGF-β dalam Diferensiasi Sel T**

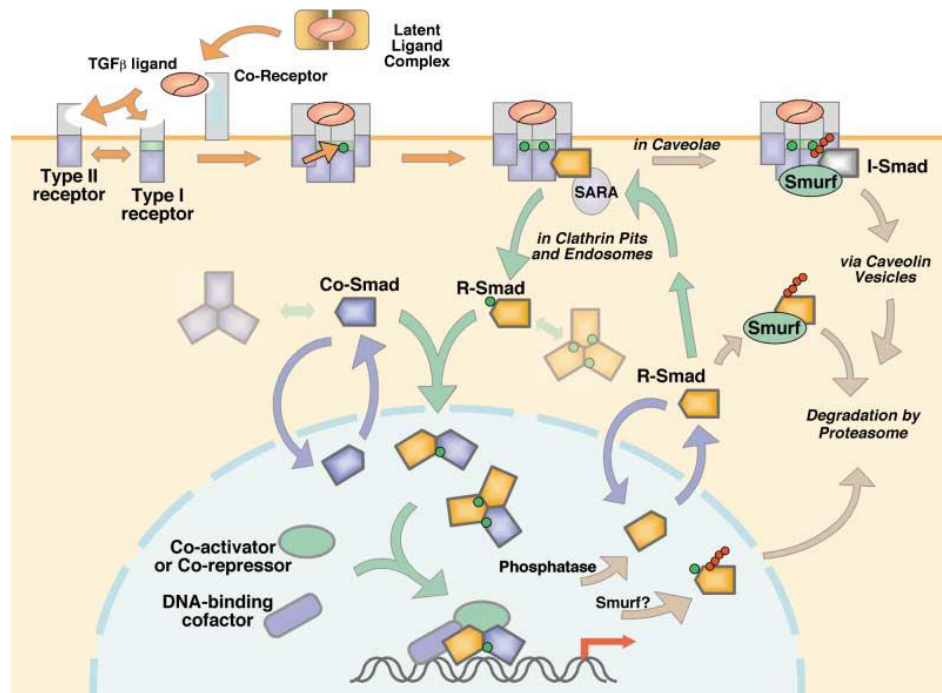
Keterangan : a. Stimulasi suboptimal dari sel T naif  
 b. Aktivasi sel T naif oleh stimulasi optimal antigenik  
 (Gorelik dan Flavell, 2002).

Stimulasi suboptimal dari sel T naif, misalnya, rendahnya aviditas interaksi dari T-cell-APC di hadapan TGF-β akan menghambat produksi interleukin-2 (IL-2) dan menghambat proliferasi dan aktivasi sel T. Pada aktivasi sel T naif oleh stimulasi optimal antigenik, misalnya, adanya level tinggi dari CD28 co-stimulasi, atau adanya IL-2 yang diproduksi oleh antigen yang distimulasi sel T yang tidak terkena efek penghambatan TGF-β akan menghasilkan aktivasi dan proliferasi sel T. Meskipun demikian, diferensiasi sel-sel T ke fenotip sel Th1 atau sel Th2 mungkin dihambat oleh TGF-β ke dalam fenotip sel T *central memory* (Tcm), ditandai dengan produksi IL-2 dan kurangnya produksi sitokin efektor Th1 atau Th2. Produksi *interferon-γ* (IFN-γ), misalnya, oleh sel-sel Th1 sebelumnya dibedakan, akan memblokir penghambatan oleh efek TGF-β, sehingga memungkinkan generasi sel Th1, meskipun pada frekuensi yang lebih

rendah. aktivasi sekunder sebelumnya dibedakan sel Th1 dan Th2 di hadapan IL-2 (Misalnya, diproduksi oleh Tcm) dan TGF- $\beta$  akan menghasilkan ekspansi klonal disempurnakan dari sel-sel ini (Gorelik dan Flavell, 2002).

#### **2.10.4 Mekanisme TGF- $\beta$**

TGF- $\beta$  yang berikatan dengan reseptor dapat mengaktifkan jalur sinyal yang diblokir oleh Smad7 (Derynck dan Zhang, 2003; Kavsak *et al.*, 2000). Pengikatan TGF- $\beta$  ke kompleksitas TGF- $\beta$  reseptor 1(T $\beta$ R-1) dan T $\beta$ R-2 pada mengaktifkan permukaan sel jalur sinyal *serin / treonin kinase* (Brown *et al.*, 1996, 1999; Massagué, 1998). Mulainya sinyal kaskade intraseluler untuk mengubah ekspresi gen. Setelah mengikat TGF- $\beta$ , T $\beta$ Rs ini berorientasi untuk menyediakan presentasi katalitik yang menguntungkan bagi sitoplasma domain *kinase* (Massagué, 1998; Shi dan Massagué, 2003). Nakajima *et al.* (2014) menyimpulkan bahwa setelah mengikat TGF- $\beta$ , T $\beta$ R-II mengkatalisis fosforilasi T $\beta$ R-I. Sebaliknya, TBR-III tidak memiliki sitoplasma domain protein kinase dan telah dianggap menjadi receptor. T $\beta$ R-III non sinyal dapat memfasilitasi pengikatan TGF- $\beta$  ligan untuk T $\beta$ R-II, yang, pada gilirannya, merekrut dan memfosforilasi T $\beta$ R-I. Demikian, T $\beta$ R-III dapat mengikat TGF- $\beta$  dan menyampaikannya kepada T $\beta$ R-II, untuk meningkatkan efek dari ligand.

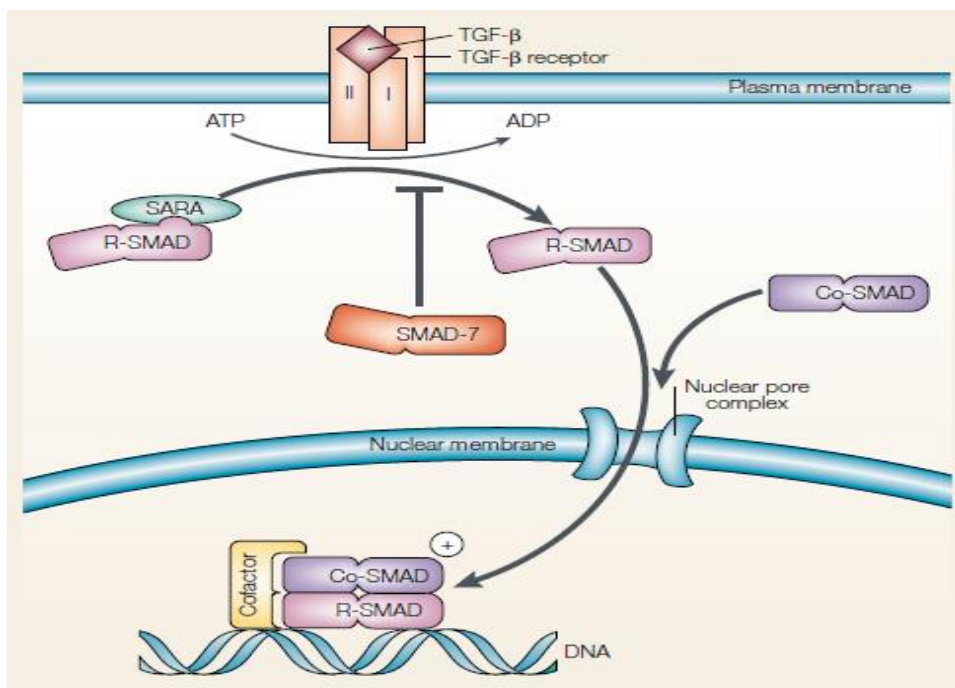


**Gambar 2.20 Skema Diagram Sinyal TGF- $\beta$  dari Membran Sel ke Inti Sel**

Keterangan : Tanda panah mengindikasikan sinyal yang mengalir and kode warna : oranye sebagai ligand dan reseptor yang aktif, abu-abu sebagai Smad dan reseptor yang tidak aktif, hijau sebagai Smad yang aktif dan formasi dari transkripsi yang kompleks, dan biru sebagai Smad nucleocytoplasmic yang bolak-balik. Kelompok fosfat dan ubiquitin diwakili oleh masing-masing lingkaran hijau dan merah (Shi dan Massagué, 2003).

Reseptor TGF- $\beta$ 1 terdiri dari dua protein yang berbeda, TGF- $\beta$ RI dan TGF- $\beta$ RII, baik dari yang memfosforilasi faktor transkripsi disebut SMADS. Pada sitokin mengikat, domain kinase serin / treonin TGF- $\beta$ RI memfosforilasi SMAD2 dan SMAD3, yang di kompleks dengan SMAD4 mentranslokasi dengan inti, mengikat promotor gen target, dan mengatur transkripsi ((Abbas *et al.*, 2015)





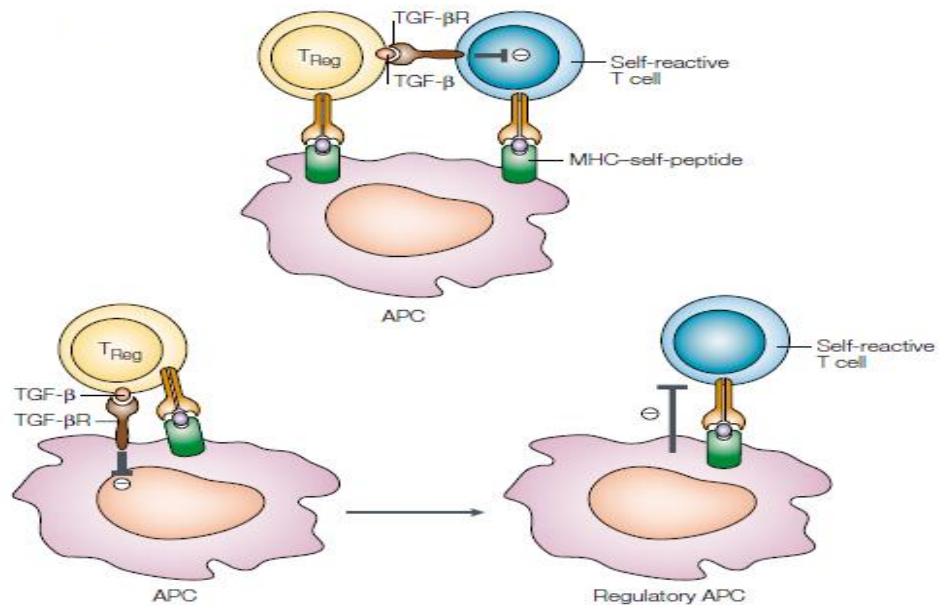
**Gambar 2.21 Jalur Sinyal TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$  Signalling Pathway)**

Keterangan : Aktivasi reseptor terjadi ketika TGF- $\beta$  memediasi hubungan dua tipe I dan dua tipe II reseptor TGF- $\beta$ . Kedua komponen reseptor memiliki serin / treonin protein kinase domain di wilayah sitoplasma. Dalam ligan-induced kompleks, jenis II memfosforilasi reseptor dan mengaktifkan tipe I reseptor, yang mengkatalisis R-Smad (reseptor Smad transkripsi faktor fosforilasi). Fosforilasi mengurangi afinitas R-Smads untuk SARA (Smad jangkar untuk reseptor aktivasi), dan meningkatkan afinitas mereka untuk co-Smads. The dihasilkan Smad kompleks bebas bergerak ke dalam nukleus dan kompeten untuk bergaul dengan coactivators transkripsi atau ko-represor. Smads dapat menghubungi DNA, namun efektif mengikat tertentu situs gen-peraturan diaktifkan oleh DNA-mengikat cofactors. R-Smads tertentu yang masu inti mungkin kembali ke sitoplasma. Smad7 adalah Smad-seperti umpan penghambatan. (Gorelik dan Flavell, 2002, diadaptasi dengan izin dari REF. 75 © Majalah Macmillan 2000 Ltd)

### 2.10.5 TGF- $\beta$ terhadap Treg

Selain meregulasi respon sel T terhadap antigen lingkungan, TGF- $\beta$  bisa langsung mengatur respon sel T untuk *self-antigen*. Sel-sel T supressor ditemukan kembali, yang juga dikenal sebagai sel T regulator (Treg), telah terbukti setidaknya sebagian dari fungsi mereka melalui permukaan sel yang diekspresikan molekul TGF- $\beta$ . Sel T regulator telah

didefinisikan, untuk kurangnya *marker* yang lebih spesifik, seperti kecilnya sel CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> (tidak seperti CD25<sup>+</sup> sel efektor yang baru diaktifkan, yang besar). Kehadiran sel-sel ini telah terbukti penting untuk mengontrol berbagai autoreaktif respon sel T (Nakamura, 2001; Sakaguchi *et al.*, 1995, Takahashi *et al.*, 1998; Gorelik dan Flavell, 2002).



**Gambar 2.22 Model TGF-β bisa Menghambat Aktivasi *Self-reactive T Cell***

Keterangan : Melalui kontak langsung sel T-sel T, TGF-β diekspresikan pada permukaan dari Treg mungkin menghambat aktivasi *self-reactive T cell* yang mengakui diri-antigen pada permukaan APC sama yang mengaktifkan sel Treg (Gorelik dan Flavell, 2002).

Gambar 2.22 pada APC, dengan menghadirkan antigen spesifik untuk sel Treg dan *self-reactive T cell*, akan membentuk jembatan antara sel-sel. Atau, setelah pengakuan antigen pada permukaan APC, TGF-β diekspresikan pada permukaan dari Treg bisa menghambat aktivasi dari APC, dan, pada kenyataannya, mengubahnya menjadi 'peraturan APC'. Setelah 'dinonaktifkan', APC ini bisa menghambat aktivasi *self-reactive T cell* yang mengenali *self*-antigen pada permukaannya. MHC, kompleks

histocompatibility utama; TGF- $\beta$ R, reseptor TGF- $\beta$  (Gorelik dan Flavell, 2002). Bukti terbaru dikemukakan oleh Nakamura et al., (2001) menunjukkan bahwa TGF- $\beta$  adalah penting untuk fungsi sel T regulator bahkan dalam kontak langsung sel-sel, TGF- $\beta$  mungkin akan terpresentasi pada membran sel-sel T regulator.

Peran TGF- $\beta$  dalam prekursor Tregs dari CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup>, tapi mekanismenya masih belum diketahui. Bahwa TGF- $\beta$  memicu ekspresi Foxp3 di CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> prekursor, dan sel Foxp3<sup>+</sup> ini bertindak seperti Tregs konvensional. Generasi Foxp3<sup>+</sup> Tregs membutuhkan stimulasi reseptor sel T, IL-2R dan reseptor TGF- $\beta$ . Lebih penting lagi, kostimulasi kuat melalui CD28 mencegah ekspresi Foxp3 dan fungsi supresif secara IL-4-dependent. TGF- $\beta$  adalah regulator kunci dari jalur sinyal yang memulai dan mempertahankan ekspresi Foxp3 dan fungsi supresif di CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> prekursor. TGF- $\beta$  dan sinyalnya melalui reseptor TGF- $\beta$ , CD28 kostimulasi dan IL-4 mungkin komponen penting bagi Treg. Generasi *de novo* dari Foxp3<sup>+</sup> dari sel CD4<sup>+</sup> memiliki potensi untuk digunakan untuk pengobatan penyakit autoimun dan induksi toleransi transplantasi (Fu et al., 2004).

TGF- $\beta$  berperan menginduksi ekspresi dari Foxp3 pada sel T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup>, sehingga membantu dalam aktivitas dari Foxp3<sup>+</sup> sel T regulator (disebut adaptif 'atau' diinduksi 'T sel reg) dalam darah perifer (Liu et al., 2008; Romagnani, 2006). TGF- $\beta$  menginduksi Treg-spesifik faktor transkripsi Foxp3, yang diperlukan untuk induksi dan pemeliharaan sel-sel Treg diinduksi (iTreg) di perifer kompartemen kekebalan tubuh (Chen et al., 2005; Kretschmer et al., 2005). Kumpulan *multibacillary* menginduksi TGF-

$\beta$ , yang berhubungan dengan tingginya sel Treg dengan memanfaatkan sel T naif dan memori (Kumar *et al.*, 2013).

Sel T *naive* dapat dipicu dalam mengekspresikan Foxp3 sehingga menjadi sel Treg dengan adanya ekspresi TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  yang aktif adalah sitokin yang dihasilkan oleh berbagai jenis sel, termasuk natural sel Treg (nTreg) dan sel-sel sistem kekebalan bawaan. (Korn *et al.*, 2009).

### **2.11 Wanita Usia Subur**

Wanita usia subur (WUS) yaitu rentang umurnya antara 20-45 tahun, organ reproduksinya pada usia ini mulai berfungsi dan matang dalam menghasilkan sel telur, yang ditandai dengan keluarnya menstruasi pertama (*menarche*) sebagai tanda pubertas yang merupakan awal masa subur bagi wanita. Pada usia 20-29 tahun merupakan masa puncak kesuburan. Pada wanita subur ini dianjurkan menjaga genetalia dengan baik (Suparyanto, 2011).