

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mikrobiologi BV

Bakterial Vaginosis paling sering dijumpai sebagai penyebab infeksi vagina pada wanita pada masa produktif. Semula disebut sebagai vaginitis nonspesifik, suatu gambaran keadaan yang merupakan pengecualian dari vaginitis yang sudah jelas etiologinya. Namun saat ini para ahli menyatakan kuman *Gardnerella vaginalis* yang dianggap sebagai penyebab vaginitis nonspesifik. Hal yang khas pada vaginitis nonspesifik ialah dijumpainya perubahan flora vagina.⁶

Ada hubungan erat antara vaginitis nonspesifik dengan *Garnerella vaginalis*. *Garnerella vaginalis* lebih sering ditemukan pada pasien-pasien dengan vaginitis nonspesifik dari pada vaginitis jenis lainnya. Pada vaginitis nonspesifik ditemukan *Gardnerella vaginalis* dalam sekret vagina disertai peningkatan kuman *Bacteroides sp.* dan *Peptococcus sp.* Setelah sembuh akan terjadi pengurangan yang bermakna atau menghilangnya *Gardrella vaginalis* dan kuman anaerob, sehingga Criswell dkk, berpendapat *Garnerella vaginalis* merupakan penyebab terjadinya vaginitis. Analisis asam lemak dalam cairan vagina dengan *gasliquid chromatography* menunjukkan bahwa pada wanita dengan dengan vaginitis nonspesifik perbandingan antara suksinat dan laktat naik menjadi lebih besar atau sama dengan 0,4 bila dibandingkan dengan

wanita normal atau dengan pasien yang menderita vaginitis oleh karena *Candida albicans*.⁷ Dominasi laktobasili tergeser oleh sejumlah kuman anaerob lainnya, antara lain peptostreptokokus, *Bacteroides sp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobilus sp.*, dan mikoplasma genital. Oleh karena itu istilah vaginosis dianggap lebih tepat dan dapat diungkapkan keadaan khas tersebut, disamping gambaran peradangan vagina yang tidak terlihat secara nyata.⁶

Infeksi BV dinyatakan sebagai infeksi polimikrobial yang disebabkan oleh penurunan jumlah laktobasilus diikuti oleh peningkatan bakteri anaerob yang berlebihan. Keadaan abnormal pada ekosistem vagina yang ditandai dengan perubahan konsentrasi hidrogen peroksida (H_2O_2) hasil produksi flora normal *Lactobacillus* di vagina. Penurunan konsentrasi H_2O_2 digantikan oleh peningkatan konsentrasi bakteri anaerob (*Mobiluncus*, *Provetella*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, dan *Eubacterium*) dan bakteri fakultatif (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Enterococcus* dan grup β *Streptococcus*). Perubahan ini umumnya ditandai dengan produksi sekret vagina yang banyak, berwarna abu-abu, tipis, homogen, berbau amis dan terdapat peningkatan pH.^{2,8-10}

Ekosistem vagina normal mengandung mikroorganisme sebanyak 10^5 - 10^6 /gr sekresi vagina; flora bakteri yang predominan adalah laktobasili (95%), disamping itu terdapat pula sejumlah kecil (5%) variasi yang luas dari bakteri aerob maupun anaerob. Atas alasan ini kultur dari spesimen vagina bukan merupakan prosedur diagnosis klinis yang berguna. Jumlah bakteri pada ekosistem vagina normal 10^5

hingga 10^6 /gr sekret, namun pada infeksi BV terdapat peningkatansejumlah mikroorganisme yang besar yaitu mencapai $10^9 - 10^{11}$ /gr sekresi vagina.¹

Menegakkan diagnosis infeksi BV harus ada tiga dari empat kriteria sebagai berikut, yaitu : (1) adanya *clue cell* pada pemeriksaan mikroskopik sediaan basah, (2) adanya bau amis setelah penetesan KOH 10% pada cairan vagina, (3) duh yang homogen, kental, tipis, dan berwarna seperti susu, (4) pH vagina lebih dari 4,5 dengan menggunakan *nitrazine* paper.³

Secara klinis infeksi BV bukan merupakan suatu proses inflamasi, untuk itu penegakkan diagnosis infeksi BV tidak dapat didukung hanya satu kriteria melainkan didukung oleh beberapa kriteria klinis dan uji laboratotium sederhana. Kriteria diagnosis yang dikenal adalah kriteria Amsel dan metode pewarnaan Gram, yaitu kriteria Nugent dan kriteria Spiegel. Kriteria Nugent merupakan *gold standard* dalam penegakkan diagnosa BV karena memiliki kelebihan pada sisi objektivitas, nilai sensitivitas, dan spesifitas yang baik.²

2.2 Epidemiologi

Infeksi BV adalah penyebab paling umum dari gejala-gejala yang terjadi pada vagina wanita, namun sampai saat ini belum jelas bagaimana peran aktivitas diperkembangan infeksi BV. Prevalensi di Amerika Serikat diperkirakan 21,2 juta (29,2%) diantara wanita usia 14-49 tahun, didasarkan pada sampel perwakilan nasional dari wanita yang berpartisipasi dalam NHANES 2001-2004. Sebagian besar wanita denganinfeksi BV (84%) melaporkan tidak merasakan adanya gejala. Wanita

yang belum melakukan hubungan seks vaginal, oral, atau anal masih bisa terinfeksi BV (18,8%), demikian pula pada wanita hamil (25%), dan wanita yang sudah pernah hamil (31,7%). Prevalensi infeksi BV meningkat berdasarkan jumlah pasangan seksual seumur hidup. Perempuan bukan kulit putih memiliki prevalensi yang lebih tinggi (Afrika-Amerika 51%, Amerika Meksiko 32%) daripada wanita kulit putih (23%).¹¹

Dari beberapa penelitian, 13.747 wanita hamil pada 23 hingga 26 minggu kehamilan menjalani evaluasi untuk infeksi BV dengan menggunakan kriteria pengecatan gram sekret vagina. Walaupun 16,3% wanita memiliki infeksi BV, prevalensi terjadinya infeksi BV bervariasi luas dari segi etnis, 6,1% pada wanita Asia, 8,8% dari wanita Kaukasia, 15,9% Hispanik, dan 22,7% dari wanita keturunan Afrika-Amerika. Studi-studi lain telah menemukan prevalensi infeksi BV antenatal dari wanita dengan gejala yang asimtomatik, 5% di Italia, 12% Helsinki, 21% di London, 14% di Jepang, 16% di Thailand, dan 17% di Jakarta⁹. Aggarawati dalam penelitiannya mendapatkan prevalensi infeksi BV pada ibu hamil sebesar 43,3% dari 60 wanita hamil yang memenuhi kriteria inklusi.¹²

2.3 Patofisiologi

Sekelompok kuman harus bekerja secara sinergistik untuk menimbulkan kejadian vaginosis. Flora campuran kuman anaerob dapat tumbuh secara berlebihan sebagai akibat adanya peningkatan substrat, peningkatan pH, dan hilangnya dominasi flora normal laktobasili yang menghambat pertumbuhan kuman lain. Pada wanita

normal dijumpai kolonisasi strain Laktobasili yang mampu memproduksi H_2O_2 , sedangkan pada penderita vaginosis terjadi penurunan jumlah populasi laktobasili secara menyeluruh, sementara populasi yang tersisa tidak mampu menghasilkan H_2O_2 . Diketahui bahwa H_2O_2 dapat menghambat pertumbuhan kuman-kuman yang terlibat dalam vaginosis, yaitu oleh terbentuknya H_2O -halida karena pengaruh peroksidase alamiah yang berasal dari serviks. Dengan meningkatnya pertumbuhan kuman, produksi senyawa amin oleh kuman anaerob juga bertambah, yaitu berkat adanya dekarboksilase mikrobial. Senyawa amin yang terdapat pada cairan vagina yaitu putresin, kadaverin, metilamin, isobutilamin, fenetilamin, histamin, dan tiramin.

6,7

Bakteri anaerob dan enzim yang bukan diproduksi oleh *Gardnerella* dalam suasana pH vagina yang meningkat akan mudah menguap dan menimbulkan bau amis, bau serupa juga dapat tercium jika pada sekret vagina yang ditetaskan KOH 10%. Senyawa amin aromatik yang berkaitan yang berkaitan dengan timbulnya bau amis tersebut adalah trimetilamin, suatu senyawa amin abnormal yang dominan pada BV. Bakteri anaerob akan memproduksi aminopeptida yang akan memecah protein menjadi asam amino dan selanjutnya menjadi proses dekarboksilasi yang akan mengubah asam amino dan senyawa lain menjadi amin, yaitu dekarboksilasi ornitin (metabolit arginin) akan menghasilkan putresin, dekarboksilasi lisin akan menghasilkan kadaverin dan dekarboksilasi betain (metabolit kolin) akan menghasilkan trimetilamin. Poliamin asal bakteri ini bersamaan dengan asam organik yang terdapat dalam vagina penderita infeksi BV, yaitu asam asetat dan

suksinat, bersifat sitotoksik dan menyebabkan eksfoliasi epitel vagina. Hasil eksfoliasi yang terkumpul membentuk sekret vagina. Dalam pH yang alkalis *Gardnerella vaginalis* melekat erat pada sel epitel vagina yang lepas dan membentuk *clue cells*. Secara mikroskopik *clue cells* nampak sebagai sel epitel yang sarat dengan kuman, terlihat granular dengan pinggiran sel yang hampir tidak tampak.^{1,6,7}

2.4 Gambaran klinis

Dalam studi *cross sectional* pasien klinik, BV dengan kriteria Gram-stain secara bermakna dikaitkan dengan gejala malodor vagina (49% pasien dengan BV dan 20% tanpa BV) dan *vaginal discharge* (50% dengan BV dan 37% tanpa BV) dan dengan keluhan sekret putih kental homogen, (69% dengan BV dan 3% tanpa BV).^{9,10}

Eschenbach DA, dkk, Dari 293 wanita dengan vaginosis bakteri yang didiagnosis menggunakan pengecatan gram sederhana, 65% memiliki gejala peningkatan keputihan dan/atau bau tak sedap pada vagina, sedangkan 74% memiliki tanda-tanda keputihan karakteristik homogen atau bau seperti amina. Peningkatan pH vagina merupakan tanda paling spesifik dan bau seperti amina menjadi tanda yang paling sensitif pada vaginosis bakteri.¹³

Pratiwi dkk menemukan dari 41 orang wanita hamil yang memeriksakan diri ke Poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSUD Arifin Achmad subjek yang diteliti didapatkan sebanyak 17 penderita BV dengan persentase 41,5%. Karakteristik Penderita BV terbanyak berada pada kelompok umur 20-34 (82,4%) dengan umur kehamilan 28-40 minggu (64,7%). Sebagian besar memiliki tingkat pendidikan tinggi (64,7%) dan tidak bekerja (70,6%). Ditemukan riwayat graviditas 2-3 (52,9%),

paritas 0 (41,2%) dan 1 (41,2%), riwayat prematur (11,8%), riwayat BBLR (23,5%), riwayat keputihan (64,7%) dan tidak ditemukan adanya riwayat *douching* dan riwayat penggunaan IUD.²

2.5 Faktor Risiko

Gonzalez dkk,2004. 968 pasien dengan kehidupan seksual aktif yang tidak menerima antibiotik selama minimal 15 hari sebelum studi dan yang tidak menstruasi pada saat mengambil swab, 859 diantaranya memiliki diagnosis *cervico-vaginitis* dan 109 tidak memiliki gejala apapun. Kriteria Amsel digunakan untuk membuat diagnosis vaginosis bakteri. Didapatkan 32,9% prevalensi infeksi BV dari populasi. Ada hubungan yang signifikan secara statistik dengan faktor-faktor seperti usia, mulai dari kehidupan seksual yang aktif, jumlah hubungan seksual per minggu, jumlah pasangan seksual, dan kehamilan.¹⁴

Octaviany, dkk melakukan penelitian pada 492 perempuan yang berusia 15-50 tahun. Prevalensi infeksi BV pada penelitian ini adalah 30,7% sesuai dengan skor Nugent. Usia >40 tahun dan pasangan yang tidak disirkumsisi merupakan faktor determinan yang secara signifikan berpengaruh terhadap kejadian BV.¹⁵

Wanita seksual aktif merupakan karier *Gardnerella vaginalis* lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang belum pernah berhubungan seks sebelumnya. Data lain menunjukkan pada wanita heteroseksual faktor predisposisi infeksi BV meliputi frekuensi hubungan seksual yang tinggi, jumlah pasangan seks pria yang banyak, serta penggunaan UID, kontrasepsi hormonal dan kontrasepsi.^{9,10}

2.6 Komplikasi

Infeksi BV yang tidak mendapat penanganan yang baik dapat menyebabkan komplikasi, antara lain, endometritis, penyakit radang panggul, sepsis paskaaborsi, infeksi paskabedah, infeksi paskahistektomi, peningkatan risiko penularan HIV dan IMS lain. Infeksi BV merupakan faktor risiko potensial untuk penularan HIV karena pH vagina meningkat dan faktor biokimia lain yang diduga merusak mekanisme pertahanan *host*. Penelitian dari seluruh dunia mengenai BV langsung tertuju kepada sejumlah komplikasi obstetrik yaitu keguguran, lahir mati, perdarahan, kelahiran prematur, persalinan prematur, ketuban pecah dini, infeksi cairan ketuban, endometritis paskapersalinan dan kejadian infeksi daerah operasi (IDO).¹⁶

2.7 Diagnosis

2.7.1 Kultur

Usap vagina dikultur baik anaerob maupun aerobik pada permukaan *brain heart infusion plate agar* dilengkapi dengan vitamin K (0,5mg/l) dan Haemin (5mg / l), agar darah dan agar coklat. Sebagai tambahan *Bacteroides Bile Esculin agar*, *Neomycin Vancomycin Chocolate agar* diinokulasi untuk kultur anaerob. Setiap media diperiksa setelah 48 jam, 96 jam dan 7 hari, hasil kultur yang telah diisolasi diidentifikasi dengan menggunakan teknik mikrobiologi yang telah distadarisasi.¹⁷

Kultur merupakan metode yang menjadi *gold standard* untuk diagnosis sebagian besar penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri. Namun, kultur tidak bisa menjadi *gold standard* untuk diagnosis vaginosis bakteri. Hal ini dikarenakan

organism yang terlibat dalam infeksi BV tidak dapat dipisahkan dengan mudah dan bakteri-bakteri yang berperan dalam terjadinya infeksi BV tetap ada dengan jumlah yang sedikit pada kondisi normal sehingga pada hasil kultur akan selalu terdiagnosis sebagai infeksi BV.⁴Bakteri *Gardnerella vaginalis* ditemukan sebanyak 60% pada kultur vagina normal¹⁸

2.7.2 Kriteria Spiegel

Metode pemeriksaan Spiegel merupakan penilaian yang berdasar pada jumlah kuman *Lactobacillus*, *Gardnerella* dan flora campuran dalam menegakkan diagnosis apakah seseorang terdiagnosis BV atau tidak. Kriteria Spiegel bersifat lebih tegas karena hanya terdapat 2 kriteria aja, yaitu normal dan BV positif, sehingga lebih memudahkan dalam menentukan perlu atau tidaknya dilakukan terapi.¹⁹

Jika pada pengecatan Gram menunjukkan predominasi (3+ - 4+) *Lactobacillus*, dengan atau tanpa morfotipe *Gardnerella*, diinterpretasikan normal. Jika pada pengecatan Gram menunjukkan flora campuran meliputi bakteri Gram positif, bakteri Gram negatif, atau bakteri Gram variabel dan morfotipe *Lactobacillus* menurun atau tidak ada (0-2+), diinterpretasikan infeksi BV. Setiap morfotipe bakteri diamati pada pemeriksaan dibawah mikroskop dengan pembesaran objektif 100 kali kemudian dijumlahkan (dari rerata 10 lapangan pandang). Skoring untuk morfotipe kuman terdiri atas 4 kelas, yaitu 1+ jika ditemukan sebanyak < 1 per lapangan pandang; 2+ jika ditemukan sebanyak 1-5 per lapangan pandang; 3+ jika ditemukan

sebanyak 6-30 per lapangan pandang; dan 4+ jika ditemukan sebanyak >30 per lapangan pandang.^{4,19}

2.7.3 Kriteria Nugent

Kriteria Nugent atau juga dikenal sebagai skor Nugent merupakan metode diagnosis infeksi BV dengan pendekatan berdasarkan jumlah bakteri yang ada sekret vagina. Kriteria Nugent merupakan modifikasi dari metode Spiegel dalam penghitungan jumlah kuman pada preparat basah sekret vagina.

Kriteria Nugent dinilai dengan adanya gambaran *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis* dan *Mobiluncus spp.* (skor dari 0 sampai 4 tergantung pada ada atau tidaknya pada preparat). Kuman batang Gram negatif/Gram variable kecil (*Garnerella vaginalis*) jika lebih dari 30 bakteri per lapangan minyak imersi (oif) diberi skor 4; 6-30 bakteri per oif diberi skor 3; 1-5 bakteri per oif diberi skor 2; kurang dari 1 per oif diberi skor 1; dan jika tidak ada diberi skor 0. Kuman batang Gram-positif besar (*Lactobacillus*) skor terbalik, jika tidak ditemukan kuman tersebut pada preparat diberi skor 4; kurang dari 1 per oif diberi skor 3; 1-5 per oif diberi skor 2; 6-30 per oif diberi skor 1; dan lebih dari 30 per oif diberi skor 0. Kuman batang Gram berlekuk-variabel (*Mobiluncus sp.*), jika terdapat lima atau lebih bakteri diberi skor 2, kurang dari 5 diberi skor 1, dan jika tidak adanya bakteri diberi skor 0. Semua skor dijumlahkan hingga nantinya menghasilkan nilai akhir dari 0 sampai 7 atau lebih. Kriteria untuk infeksi BV adalah nilai 7 atau lebih tinggi; skor 4-6 dianggap sebagai *intermediate*, dan skor 0-3 dianggap normal.^{4,8}

2.7.4 Kriteria Amsel

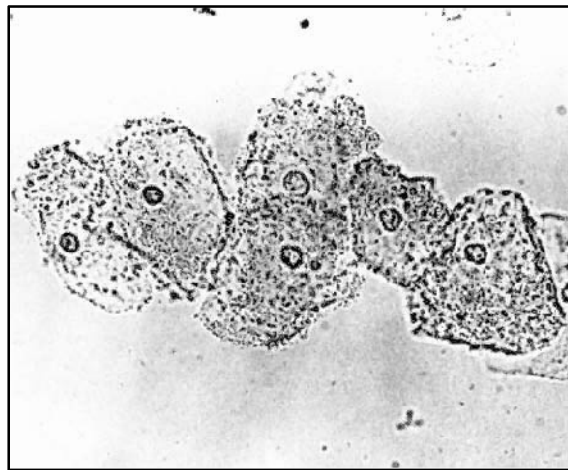
Kriteria Amsel dalam penegakan diagnosis BV harus terpenuhi 3 dari 4 kriteria berikut:

- a. Adanya peningkatan jumlah cairan vagina yang bersifat homogen. Keluhan yang sering ditemukan pada wanita dengan BV adalah adanya gejala cairan vagina yang berlebihan, berwarna putih yang berbau amis dan menjadi lebih banyak setelah melakukan hubungan seksual. Pada pemeriksaan spekulum didapatkan cairan vagina yang encer, homogen, dan melekat pada dinding vagina namun mudah dibersihkan. Pada beberapa kasus, cairan vagina terlihat berbusa yang mana gejala hampir mirip dengan infeksi trikomoniasis sehingga kadang sering keliru dalam menegakan diagnosis.¹
- b. pH cairan vagina yang lebih dari 4,5
pH vagina ditentukan dengan pemeriksaan sekret vagina yang diambil dari dinding lateral vagina menggunakan *cotton swab* dan dioleskan pada kertas strip pH.^(2,5,7) Pemeriksaan ini cukup sensitif, 90% dari penderita BV mempunyai pH cairan vagina lebih dari 5; tetapi spesifitas tidak tinggi karena PH juga dapat meningkat akibat pencucian vagina, menstruasi atau adanya sperma. pH yang meningkat akan meningkatkan pertumbuhan flora vagina yang abnormal.¹
- c. *Whiff test* Positif
Whiff test diuji dengan cara meneteskan KOH 10% pada sekret vagina, pemeriksaan dinyatakan positif jika setelah penentasan tercium bau amis.^{1,4,20} Diduga meningkat pH vagina menyebabkan asam amino mudah terurai

dan mengeluarkan putresin serta kadaverin yang berbau amis khas. Bau amis ini mudah tercium pada saat melakukan pemeriksaan spekulum, dan ditambah bila cairan vagina tersebut kita tetesi KOH 10% . Cara ini juga memberikan hasil yang positif terhadap infeksi trikomoniasis.¹

d. Ditemukan *clue cells* pada pemeriksaan mikroskopis

Menemukan *clue cells* di dalam sekret vagina merupakan hal yang sangat esensial pada kriteria Amsel. *Clue cells* merupakan sel-sel epitel vagina yang dikelilingi oleh bakteri Gram variabel coccobasilli sehingga yang pada keadaan normal sel epitel vagina yang ujung-ujungnya tajam, perbatasannya menjadi tidak jelas atau berbintik. *Clue cells* dapat ditemukan dengan pengecatan gram sekret vagina dengan pemeriksaan laboratorium sederhana dibawah mikroskop cahaya. Jika ditemukan paling sedikit 20% dari lapangan pandang.⁸



Gambar 1. Gambaran *clue cells* dengan pengecatan salin

Sumber: DeCherney AH PM, Current Obstetrics & Gynecology Diagnosis & Treatment. 8 ed., The McGraw-Hill Companies, Inc; 1994²¹

2.7.5 *GasLiquid Chromatography*(GLC)

GLC merupakan salah satu metode diagnosis infeksi BV secara tidak langsung, yaitu dengan cara mendeteksi adanya hasil metabolisme mikro organisme sekret vagina. Pada infeksi BV salah satu gejala yang menjadi karakteristik yang khas yaitu didapatkan bau amis pada sekret vagina. Bau ini berhubungan dengan adanya hasil metabolisme bakteri yaitu diamin, putresin dan kadaverin.

Pada infeksi BV juga didapatkan tingginya konsentrasi asam suksinat yang merupakan hasil metabolisme dari bakteri anaerob. Laktobasilus juga merupakan flora dominan pada kondisi normal yang menghasilkan asam laktat. Spiegel, dkk melaporkan bahwa rasio suksinat dan laktat yang lebih besar dari 0,4 pada analisis GLC cairan vagina mempunyai korelasi dengan diagnosis klinik vaginosis bakterial. Namun cara diagnosis ini tidak dikerjakan secara luas pada pusat pelayanan kesehatan di Indonesia.¹