PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA LEUKORE PATOLOGIS DALAM MENURUNKAN REKURENSI: *SCOPING REVIEW*

Karya Tulis Ilmiah

Scoping Review

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran

Program Studi Kedokteran
Program Sarjana



Oleh:
Jihan Irbah Salsabila
19711160

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023

THE EFFECT OF PROBIOTICS AS ADJUVANT THERAPY ON PATHOLOGICAL LEUKORRHEA IN REDUCING RECURRENCES: SCOPING REVIEW

Scientific Writing

Scoping Review

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine
Undergraduate Program in Medicine

By:
Jihan Irbah Salsabila
19711160

FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA

2023

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA LEUKORE PATOLOGIS DALAM MENURUNKAN REKURENSI: *SCOPING REVIEW*

Karya Tulis Ilmiah

Scoping Review

DIsusun dan diajukan oleh:

Jihan Irbah Salsabila
19711160

Telah diseminarkan tanggal: 26 Mei 2023
dan telah disetujui oleh:

Penguji	Pembimbing
dr. Irena Agustiningtyas M.Sc	Dr. dr. Farida Juliantina Rachmawaty M. Kes
NIDN 0526088102	NIK 017110101

Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana

dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes
NIK 017110413

Diketahui
Dekan

Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M. Kes
NIK 017110409

HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama	: Jihan Irbah Salsabila
NIM	: 19711160
Judul KTI	: Pengaruh Pemberian Probiotik sebagai Terapi Adjuvan pada Leukore Patologis dalam menurunkan Rekurensi: *Scoping Review*
Dosen Pembimbing	: Dr. dr. Farida Juliantina Rachmawaty, M.Kes

Dengan ini menyatakan bahwa (pilihan diberi tanda √):

☐ Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).

☑ Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 26 Mei 2023

Pembimbing	Yang Menyatakan
Dr. dr. Farida Juliantina Rachmawaty M. Kes	Jihan Irbah Salsabila
NIK 017110101	**NIM 19711160**

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN PENGESAHAN iii
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI iv
DAFTAR ISI v
DAFTAR TABEL vi
DAFTAR GAMBAR vii
DAFTAR LAMPIRAN viii
HALAMAN PERNYATAAN ix
KATA PENGANTAR x
INTISARI xii
ABSTRACT xiii
BAB I. PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang Masalah 1
1.2 Perumusan Masalah 6
1.3 Tujuan *Scoping Review* 6
1.4 Manfaat *Scoping Review* 7
BAB II. METODE PENELITIAN 8
2.1 Kriteria Artikel 8
2.2 Sumber Informasi 9
2.3 Strategi Pencarian 9
2.4 Proses Seleksi Artikel 11
2.5 Ekstraksi Data 12
2.6 Item Data 12
2.7 Sintesis Data 13
BAB III. HASIL 14
3.1 Hasil Seleksi Sumber Bukti 14
3.2 Karakteristik dan Hasil dari Sumber Bukti 17
3.3 Sintesis Hasil 23
BAB IV. PEMBAHASAN 33
4.1 Temuan hasil 33
4.2 Keterbatasan Review 34
4.3 Implikasi 34
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN 35
5.1 Simpulan 35
5.2 Saran 35
DAFTAR PUSTAKA 36
LAMPIRAN 39

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Perbandingan efikasi penggunaan terapi probiotik dan antibiotik dengan terapi antibiotik tunggal metronidazole (Arooj *et al*., 2017). 5
Tabel 2. Hasil manifestasi klinis berdasarkan skor nugent (Widiatma *et al*., 2020)…….. 6
Tabel 3. Komponen PCC 9
Tabel 4. Pemakaian kombinasi kata kunci dalam pencarian artikel 10
Tabel 5. Tahapan Seleksi Artikel 12
Tabel 6. Hasil pencarian berdasarkan keyword 14
Tabel 7. Karakteristik dan Hasil dari Sumber Bukti 17
Tabel 8. Rangkuman Hasil dari Sumber Bukti 24

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Jenis Komunitas Bakteri Normal Vagina (Abou Chacra *et a*l., 2022) .. 2
Gambar 2. Peran terapi adjuvan probiotik Lactobacillus (Han *et a*l., 2021) 4
Gambar 3. Diagram flow chart proses seleksi artikel (Shaw *et al*., 2021)..... 11
Gambar 4. Diagram flow chart proses seleksi artikel 16
Gambar 5. Resolusi keputihan pada wanita..... 26
Gambar 6. Resolusi gatal vagina 26
Gambar 7. Tingkat Rekurensi 27
Gambar 8. Tingkat kesembuhan mikrobiologis 27
Gambar 9. Tingkat rekurensi keseluruhan..... 28
Gambar 10. Diskar Vagina 28
Gambar 11. Keluhan Gatal..... 29
Gambar 12. Tingkat kesembuhan keseluruhan 30
Gambar 13. Tingkat rekurensi..... 30
Gambar 14. Tingkat kekambuhan 31
Gambar 15. Tingkat rekurensi..... 32

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Strategi pencarian pada database *Google Scholar* 39
Lampiran 2. Strategi pencarian pada database *PubMed*..... 40
Lampiran 3. Strategi pencarian pada database Neliti..... 42
Lampiran 4. Strategi pencarian pada database *Springer Link*..... 43
Lampiran 5. Referensi final 1 44
Lampiran 6. Referensi final 2 44
Lampiran 7. Referensi final 3 45
Lampiran 8. Referensi final 4 45
Lampiran 9. Referensi final 5 46

HALAMAN PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Jihan Irbah Salsabila
NIM	19711160
Judul KTI	: Pengaruh Pemberian Probiotik sebagai Terapi Adjuvan pada Leukore Patologis dalam menurunkan Rekurensi: *Scoping Review*
Pembimbing	: Dr. dr. Farida Juliantina Rachmawaty M. Kes

Menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya tanpa paksaan atau tekanan dari pihak manapun. Saya bersedia bertanggung jawab secara hukum apabila terdapat hal-hal yang tidak benar dalam penelitian ini.

Yogyakarta, 26 Mei 2023



Jihan Irbah Salsabila
19711160

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullah Wabarakaatuh,

Alhamdulillah, puji syukur senantiasa kita panjatkan kepada Allah SWT karena atas ridho dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah (KTI) yang berjudul "Pengaruh Pemberian Probiotik sebagai Terapi Adjuvan pada Leukore Patologis dalam menurunkan Rekurensi: *Scoping Review*" sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia. Shalawat serta salam juga tak lupa kita panjatkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW yang telah membawa kita dari zaman jahiliyah menuju zaman yang penuh rahmat seperti sekarang ini.

Selama proses penulisan KTI ini, penulis tak lepas dari bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Masukan dari pihak-pihak tersebut membuat penulis dapat melewati segala hambatan sehingga KTI ini dapat diselesaikan dengan lancar. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih sebanyak-banyaknya kepada seluruh pihak yang telah berjasa, khususnya kepada:

1. Prof. Fathul Wahid, S.T., M.Sc., Ph.D. selaku Rektor Universitas Islam Indonesia
2. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes**,** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang sudah memberikan banyak ilmu pengetahuan kepada penulis selama berada di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
3. dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang sudah memberikan kesempatan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah (KTI) ini.
4. Dr. dr. Farida Juliantina Rachmawaty, M. Kes selaku Dosen Pembimbing yang telah sabar memberikan bimbingan, motivasi, dan memberi dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan KTI ini.
5. dr. Irena Agustiningtyas, M. Sc selaku Dosen Penguji yang juga meluangkan waktu untuk memberi bimbingan dan masukan sehingga KTI ini menjadi lebih baik.
6. Kedua orang tua penulis, Bapak Andi Chandra dan Ibu Rina Sabri, yang telah memberikan fasilitas, dukungan, doa, kasih sayang dan motivasi sehingga penulis mampu sampai pada titik ini.
7. Kakak penulis, Sarah Ramadhani Salsabila dan Adik penulis, Amalia Andina Salsabila yang telah memberikan motivasi, dukungan, dan menemani penulis sehingga dapat sampai pada titik ini.
8. Nisrina Sarah Nur Nabila dan Ahmad Fadli Syarief Zein selaku sahabat penulis yang telah memberikan dukungan serta menghibur penulis dalam proses penyusunan KTI ini.
9. Semua teman-teman Angkatan 2019 Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Rahtellza yang telah mendukung dan membersamai penulis selama masa pre-klinik di Universitas Islam Indonesia.
10. Kepada pihak lain yang tidak bisa disebutkan namanya satu persatu, yang turut membantu dalam proses pengerjaan karya tulis ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran untuk penyempurnaan dalam penelitian berikutnya. Penulis juga menyampaikan permohonan maaf atas segala kekurangan pada penulisan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Aamiin. Akhir kata, semoga Allah Yang Maha Esa selalu memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita atas segala kebaikan yang telah diberikan.

Wassalamualaikum Warahmatullah Wabarakaatuh.

Yogyakarta, 26 Mei 2023

Jihan Irbah Salsabila
19711160

PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA LEUKORE PATOLOGIS DALAM MENURUNKAN REKURENSI: *SCOPING REVIEW*

Scoping Review

Jihan Irbah Salsabila[1], Farida Juliantina Rachmawaty[2]
[1]Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia
[2]Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia
Email: jihanirbahsalsabila23@gmail.com

INTISARI

Latar Belakang: Leukore patologis merupakan kondisi yang terjadi akibat beberapa penyebab, seperti bakteri, jamur, dan parasit. Faktor risiko yang memperberat kondisi tersebut dapat dikaitkan dengan beberapa faktor, seperti tingkat kebersihan, kelembapan di sekitar area genital, serta kebiasaan dalam melakukan hubungan seksual. Karakteristik leukore patologis bervariasi tergantung penyebabnya. Probiotik dapat menjadi terapi adjuvan dalam menurunkan rekurensi pada keadaan leukore patologis dengan berbagai mekanisme.
Tujuan: Untuk mengkaji data penelitian mengenai pemberian probiotik sebagai terapi adjuvan dalam menurunkan rekurensi leukore patologis.
Metode: Penelitian ini dilakukan berdasarkan panduan PRISMA-ScR. Pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan database *Google Scholar, Pubmed, Springer Link,* dan Neliti. Artikel *original research* yang digunakan ditulis dalam bahasa Inggris dalam rentang publikasi antara 2018-2023.
Hasil: Dari 577 artikel yang ditemukan terdapat lima artikel yang memenuhi syarat untuk dilakukan analisis. Hasil penelitian ini menunjukkan pemberian probiotik sebagai terapi adjuvan pada leukore patologis dapat menurunkan rekurensi. Tingkat rekurensi ditinjau berdasarkan manifestasi klinis dari penyakit yang diderita.
Kesimpulan: Probiotik genus *Lactobacillus* sebagai terapi adjuvan pada leukore patologis dapat menurunkan tingkat rekurensi yang dinilai berdasarkan manifestasi klinis yang dikeluhkan oleh pasien, seperti diskar vagina, keluhan gatal, dan hasil pemeriksaan kultur. Probiotik yang digunakan dapat menurunkan rekurensi keluhan-keluhan tersebut pada rentang waktu yang bervariasi.

Kata kunci: probiotik, adjuvan, leukore patologis, rekurensi

THE EFFECT OF PROBIOTICS AS ADJUVANT THERAPY ON PATHOLOGICAL LEUKORRHEA IN REDUCING RECURRENCES: SCOPING REVIEW

Scoping Review

Jihan Irbah Salsabila[1], Farida Juliantina Rachmawaty[2]
[1]Medical Student, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia
[2]Department of Microbiology Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia
Email: jihanirbahsalsabila23@gmail.com

ABSTRACT

Background: *Pathological leukorrhea is a condition that occurs due to several causes, such as bacteria, fungi, and parasites. Risk factors that aggravate this condition can be associated with several factors, such as the level of cleanliness, moisture around the genital area, and habits in sexual intercourse. The characteristics of pathological leukorrhea vary depending on the cause. Probiotics can be an adjuvant therapy for reducing the recurrence of pathological leukorrhea by various mechanisms.*
Objectives: *To review research data regarding the provision of probiotics as adjuvant therapy in reducing recurrence of pathological leukorrhea.*
Method: *This research was conducted based on PRISMA-ScR guidelines. Article searches were carried out using the Google Scholar, Pubmed, Springer Link, and Neliti databases. The original research articles used were written in English within the publication range 2018-2023.*
Results: *From the 577 articles found, there were five that met the requirements for analysis. The results of this study indicate that giving probiotics as adjuvant therapy for pathological leukorrhea can reduce recurrences. The recurrence rate was reviewed based on the clinical manifestations of the disease.*
Conclusion: *Probiotics of the genus Lactobacillus as adjuvant therapy for pathological leukorrhea can reduce the recurrence rate based on clinical manifestations complained of by patients, such as vaginal discharge, itching, and culture examination results. The probiotics used can reduce the recurrence of these complaints at various timeframes.*

Keywords: *probiotics, adjuvants, pathological leukorrhea, recurrence*

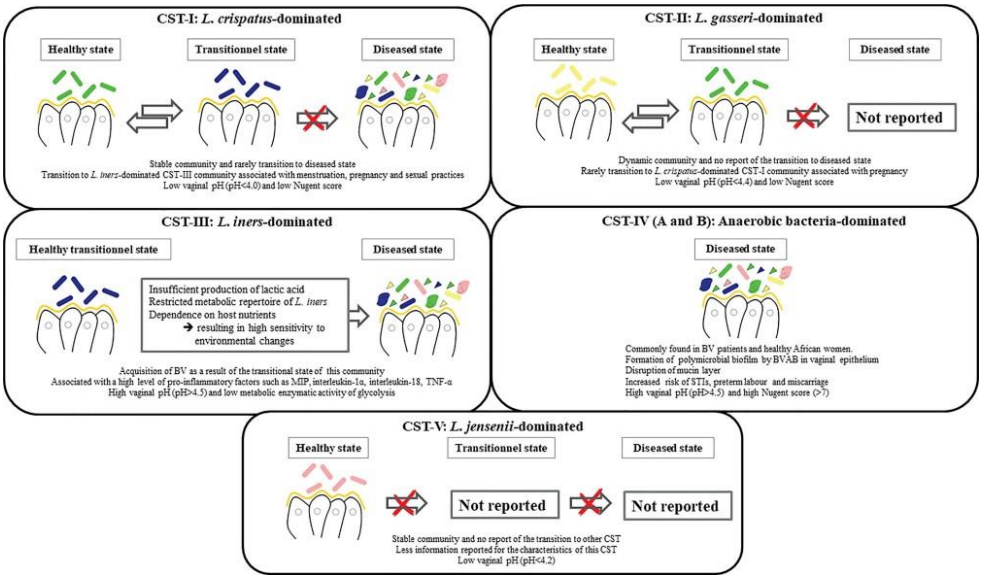
BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Leukore adalah permasalahan yang sering dikeluhkan oleh perempuan di berbagai negara, terutama pada usia subur (Venugopal *et al*., 2017). Leukore merupakan suatu keadaan keluarnya cairan dari area genital perempuan yang disebabkan oleh dua keadaan, yaitu fisiologis dan patologis. Kondisi ini dapat menguntungkan perempuan dan dapat juga menjadi faktor utama yang menyebabkan kondisi tidak nyaman di area genital perempuan (Mohammed *et al*., 2020).

Leukore normal bewarna keputihan atau bening tanpa disertai perubahan bau menjadi amis atau busuk. Keadaan fisiologis ini meningkat disebabkan oleh beberapa hal, yakni peningkatan hormon estrogen dan progesteron di saat fase subur, wanita hamil, rangsangan seksual, dan penggunaan alat kontrasepsi. Sebaliknya, saat menopause, volume dari leukoreberkurang disebabkan karena penurunan kadar estrogen. Keseimbangan flora normal pada vagina menjadi salah satu faktor protektif yang memiliki peran besar dalam menjaga vagina dari mikroorganisme patogen (Rao & Mahmood, 2020).

Vagina wanita yang sehat dalam keadaan normal terdiri atas 70-90% spesies *Lactobacillus.* Sekuensing gen 16 rRNA mengungkapkan bahwa komunitas bakteri vagina, terutama terdiri dari *Lactobacillus*, diklasifikasikan menjadi lima kelompok yang disebut tipe komunitas, yaitu tipe I, II, III, IV, dan V. Empat dari kelompok ini didominasi oleh *Lactobacillus.* Komunitas pertama didominasi oleh *L. crispatus,* yang kedua oleh *L. gasseri*, yang ketiga oleh *L. iners,* dan yang kelima oleh *L. jensenii,* sedangkan yang keempat mengandung proporsi *Lactobacillus* yang lebih kecil tetapi terdiri dari campuran polimikroba dan anaerob fakultatif (*Gardnerella, Atopobium, Mobiluncus, Prevotella*). Jenis bakteri lain pada vagina yang memiliki konsentrasi lebih rendah dibandingkan *Lactobacillus*, yaitu *Peptostreptococcus, Bacteriodes, Corynebacterium, Streptococcus*, dan *Peptococcus* (Abou Chacra *et al*., 2022).Jenis komunitas bakteri diilustrasikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Jenis Komunitas Bakteri Normal Vagina (Abou Chacra *et al*., 2022)

Jenis bakteri normal pada vagina memiliki variasi yang berbeda sesuai demografi dan etnis. Pada tahun 2011, terdapat penelitian yang mencirikan mikrobiota vagina tanpa gejala pada wanita Amerika Utara dengan *pyrosequencing*. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa flora vagina wanita Asia dan kulit putih (Kaukasia) Amerika adalah didominasi oleh *Lactobacillus*, tidak seperti wanita Hispanik dan Afrika-Amerika, di antaranya hanya 60% yang memiliki flora vagina yang didominasi *Lactobacillus* (Ravel *et al*., 2011). Sebagai tambahan, wanita Kaukasia dan Asia cenderung memiliki kadar *L. crispatus* dan tingkat *L. iners* yang lebih rendah dibandingkan dengan wanita Afrika (Green *et al*., 2015).

Penelitian lain dengan menggunakan gen 16S rRNA sekuensing, menunjukkan bahwa *microbiota* vagina wanita keturunan Eropa didominasi oleh *Lactobacillus*, berbeda dengan wanita Afrika-Amerika, yang menyajikan komunitas campuran yang mengandung, *Mycoplasma hominis, Aerococcus, L. iners*, dan banyak anaerob obligat, termasuk gram positif kokus anaerob, bakteri terkait *Bacterial Vaginosis* (BV), *Sneathia, Prevotella amnii, Megasphaera, Atopobium*, dan *Gardnerella vaginalis* (Fettweis *et al*., 2014). pH vagina juga berbeda antara kelompok ras wanita Afrika-Amerika dan Hispanik memiliki pH vagina (4,7 dan5.0) lebih tinggi dari standar normal yaitu <4.5 (Abou Chacra *et*

al., 2022).

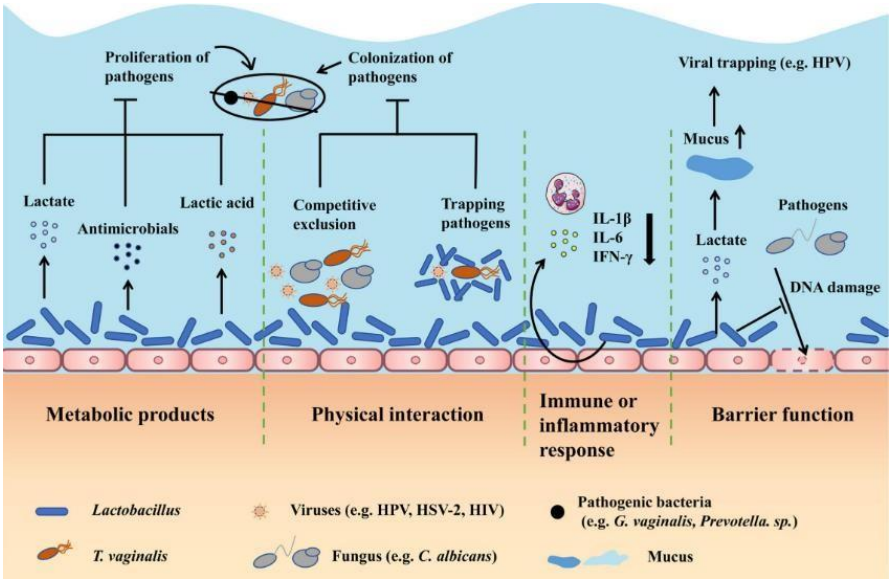
Keadaan abnormal pada leukore dapat disebabkan oleh infeksi dan non infeksi. Penyebab infeksi tersering yaitu *Gardnerella vaginalis* yang menyebabkan *Bacterial Vaginosis* (BV) dengan karakteristik diskar bewarna putih-keabuan dan bau amis, *Candida albicans* yang menyebabkan *Candida Vulvovaginalis* (CVV) dengan karakteristik diskar bewarna putih keruh disertai gatal, dan trikomoniasis dengan karakteristik diskar kuning kehijauan. Contoh penyebab non infeksi adalah tumor pada vulva, vagina, serviks, dan endometrium, trauma, dan fistula (Rao & Mahmood, 2020).

Perubahan leukore pada BV paling banyak disebabkan oleh bakteri *Gardnerella vaginalis* serta penyebab lainnya, yakni *Prevotella spp., Mycoplasma hominis, Mobiluncus spp, Atopobium vaginalis, Clostridiales spp, Leptotrichia spp* dan *Sneathia spp*, memiliki karakteristik diskar putih keabuan dan bau amis. Pada candida vulvovaginalis yang mayoritas disebabkan oleh *Candida albicans* (80-89%) dengan sisanya disebabkan oleh spesies non-albicans seperti *C. glabrata, C. tropicalis, C. krusei, C. parapsilosis* dan *Saccharomyces cerevisiae*, memiliki ciri keluhan gatal dan keputihan bewarna putih keruh. Sementara pada trikomoniasis ditandai dengan diskar bewarna kuning-hijau dan berbusa (Rao & Mahmood, 2020).

Pengobatan utama untuk abnormalitas diskar pada vagina disesuaikan dengan etiologi, tingkat keparahan, serta keluhan yang menyertai. Contoh pengobatan yang dilakukan pada BV yang menggunakan metronidazole dan klindamisin. Penggunaan obat ini dapat menghilangkan infeksi yang disebabkan oleh BV, namun pada kasus disbiosis flora normal pada vagina, metronidazole tidak dapat meningkatkan jumlah flora normal secara langsung. Oleh karena itu, pada kasus ini dibutuhkan terapi tambahan untuk mempercepat proses penyembuhan, yaitu dengan pemberian probiotik (Mohammed *et al*., 2020).

Probiotik adalah mikroorganisme yang dapat menjadi faktor proteksi dalam menjaga sistem imun. Jenis probiotik dapat berupa bakteri dan ragi. Kandungan probiotik dapat dijumpai sehari-hari dalam olahan makanan maupun minuman, seperti yoghurt, tempe, dan kefir. Pada keadaan tertentu, kandungan pada makanan dan minuman tersebut tidak dapat meningkatkan flora normal secara signifikan, oleh karena itu dibutuhkan suplementasi probiotik (Kechagia *et al*., 2013).

Efek terapi adjuvan probiotik dapat menjaga keseimbangan mikrobiota vagina yang didominasi *Lactobacillus*. Mekanisme yang pertama dengan cara menghasilkan metabolit termasuk laktat, antimikroba, dan asam laktat untuk menghambat proliferasi patogen. Berikutnya, *Lactobacillus* bersifat kompetitif terhadap patogen dengan cara menempel pada mukosa untuk mencegah kolonisasi patogen. Ketiga, *Lactobacillus* dapat mengatur kekebalanatau inflamasi respon, terutama menghilangkan peradangan dengan menurunkan sitokin seperti IL-1β. Keempat, *Lactobacillus* dapat meningkatkan fungsi penghalang dengan memproduksi laktat, yang dapat meningkatkan kekentalan mukus untuk memudahkan penjebakan virus dan menghambat patogen yang merusak DNA sel epitel yang ditunjukkan pada gambar 2 (Han *et al*., 2021).



Gambar 2. Peran terapi adjuvan probiotik *Lactobacillus* (Han *et al*., 2021)

Beberapa penelitian telah dilakukan berkaitan dengan pemberian probiotik sebagai terapi adjuvan. Salah satu penelitian *Randomized Control Trial* (RCT) yang dilakukan kepada 60 perempuan yang memiliki diagnosis BV dengan membagi kelompok penelitian menjadi dua grup, grup A (pemberian metronidazole 400 mg selama 7 hari dan probiotik oral 2 kali sehari selama 30 hari) dan grup B (pemberian metronidazole tunggal 400 mg selama 7 hari). Analisis dilakukan menggunakan aplikasi SPSS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian probiotik sebagai terapi tambahan yang digunakan bersama metronidazole menunjukkan hasil yang lebih efektif dibandingkan penggunaan

metronidazole tunggal (Arooj *et al*., 2017).

Tabel 1. Perbandingan efikasi penggunaan terapi probiotik dan antibiotik dengan terapi antibiotik tunggal metronidazole (Arooj *et al*., 2017).

Efikasi	Grup A (n=30)		Grup B (n=30)	
	Jumlah pasien	%	Jumlah pasien	%
Ya	25	83,33	11	36,67
Tidak	5	16,67	19	63,33
Total	30	100	30	100

Selanjutnya terdapat penelitian *double-blind* uji klinis terkontrol yang dilakukan secara acak menggunakan plasebo. Pada penelitian ini populasi penelitian adalah semua pasien dengan BV dari divisi dermatologi infeksi menular seksual dan Klinik Rawat Jalan Kelamin Dr. Soetomo Umum Rumah Sakit Pendidikan Akademik Surabaya. Subjek penelitian kemudian dibagi menjadi dua kelompok secara acak untuk menentukan pembagian kelompok perlakuan. Kelompok pertama adalah kelompok yang mendapatkan terapi standar metronidazol dan *Lactobacillus plantarum* (15 subjek), lalu kelompok kedua mendapatkan terapi standar metronidazol dan plasebo (15 subjek). Pengacakan sederhana dilakukan untuk menentukan kelompok *L. plantarum* (kelompok A) dan kelompok kontrolnya (Widiatma *et al*.,2020).

Kelompok A mendapat terapi *L. plantarum* 2 kali 1 kapsul per hari secara oral, dan kelompok B menerima plasebo 2 kali 1 kapsul per hari dalam plasebo. Kedua kelompokmenerima terapi standar menggunakan metronidazol 2 kali 500 mg selama 7 hari hari dan dievaluasi setiap pekan selama kunjungan tindak lanjut. Setelah pemberian terapi standar selama 1 pekan, pemberian obat metronidazol dihentikan, namun untuk pemberian *L. plantarum* dan plasebo tetap dilanjutkan hingga pekan keempat. Perkembangan manifestasiklinis akan dinilai berdasarkan kriteria amsel dan nugent yang kemudian diberi skor di akhir pekan 1, 2, dan 4 (Widiatma *et al*., 2020).

Pada kelompok probiotik, 9 subjek (60%) pulih dan memiliki keseimbangan flora vagina dalam kategori normal, 5 subjek (33,3%) sembuh dan mengalami keseimbangan floravagina dalam kategori sedang, dan 1 peserta (6,7%) tidak sembuh dan mengalami keseimbangan flora vagina dalam kategori abnormal atau BV. Pada kelompok plasebo, 6 subjek (40%) pulih dan memiliki keseimbangan flora vagina dalam kategori normal, 8 subjek (53,3%) sembuh dan

memiliki keseimbangan flora vagina dalam batas menengah kategori, dan 1 peserta (6,7%) tidak sembuh dan memiliki keseimbangan flora vagina dalam kategori abnormal atau BV (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil manifestasi klinis berdasarkan skor nugent (Widiatma *et al*., 2020)

	Status sembuh			
Kelompok	Sembuh (normal)	Sedang	Tidak Sembuh	p
Probiotik	9	5	1	0,925
Plasebo	6	8	1	
Total	15	13	2	

Subjek dengan skor nugent 0–3 dinyatakan sembuh dan memiliki keseimbangan flora vagina dalam batas normal, skor 4-6 dinyatakan sembuh dan memiliki keseimbangan flora vagina dalam batas menengah, dan pasien dengan skor 7-10 dinyatakan tidak sembuh dan memiliki keseimbangan flora vagina dalam kategori abnormal atau BV. Persentase pemulihan kelompok probiotik lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo, yaitu 60% dan 40%. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan terapi standar metronidazol yang dikombinasikan dengan probiotik *L. plantarum* bisa meningkatkan tingkat kesembuhan klinis pengobatan BV (Widiatma *et al*., 2020). Penelitian ini dilakukan untuk memberi gambaran umum pemetaan penelitian-penelitian terbaru yang telah dilakukan mengenai probiotik sebagai terapi adjuvan dalam menurunkan rekurensi leukore patologis.

1.2 Perumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian *scoping review* ini adalah bagaimana peta data pemberian probiotik sebagai terapi adjuvan dalam menurunkan rekurensi leukore patologis?

1.3 Tujuan *Scoping Review*

Tujuan penelitian *scoping review* ini adalah untuk mengkaji data penelitian mengenai pemberian probiotik sebagai terapi adjuvan dalam menurunkan rekurensi leukore patologis.

1.4 Manfaat *Scoping Review*

a. Manfaat secara klinis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu acuan dalam terapi klinis terkait leukore patologis.

b. Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Menambah khasanah ilmu dalam mengkaji pemberian probiotik sebagai terapi adjuvan dalam menurunkan rekurensi leukore patologis.

c. Manfaat untuk penelitian selanjutnya

Menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya dalam pengkajian penelitian terkait pemberian probiotik sebagai terapi adjuvan dalam menurunkan rekurensi leukore patologis.

BAB II. METODE PENELITIAN

Scoping review adalah suatu penelitian yang dilakukan untuk menyajikan suatu topik dengan permasalahan tertentu berdasarkan proses identifikasi jurnal. Penelitian ini dilakukan dengan meninjau berbagai aspek penting dari berbagai metodologi penelitian sehingga dapat memberikan cakupan informasi yang disusun secara komprehensif (Tricco *et al*., 2018).

Penelitian yang dilakukan akan menggunakan *scoping review* untuk menelitipengaruh pemberian probiotik sebagai terapi adjuvan dalam menurunkan rekurensi pada leukore yaitu melalui proses pencarian jurnal dari berbagai *database* elektronik berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi hingga didapatkan beberapa jurnal yang akan dianalisa lebih lanjut.

2.1 Kriteria Artikel

Artikel yang digunakan pada penelitian *scoping review* ini memiliki cakupan topik pembahasan terkait dengan kajian pengaruh pemberian probiotik sebagai terapi adjuvan dalam menurunkan rekurensi pada leukore. Artikel yang dipilih harus memenuhi kriteria inklusi yang telah ditetapkan berdasarkan jenis sumber, populasi, dan subjek penelitian. Kriteria inklusi yang digunakan berdasarkan jenis sumber yaitu:

a. artikel berbahasa Indonesia dan Inggris sesuai *database* yang ditetapkan.
b. artikel merupakan *original article* dengan metode penelitian *randomized controlled trial* (RCT) atau *non randomized controlled trial* (non-RCT).
c. artikel yang dipublikasikan pada rentang tahun 2018-2023. Penulis membatasi rentang tahun publikasi artikel selama 5 tahun terakhir untuk menjaga nilai *novelty* penelitian.
d. artikel dengan leukore patologis seperti *bacterial vaginosis, vulvovaginal candida, trichomoniasis*

Kriteria inklusi subjek yang digunakan pada penelitian ini, yaitu pasien wanita dengan keluhan leukore patologis, seperti *bacterial vaginosis, candida vulvovaginalis, dan trichomoniasis* serta menggunakan terapi standar dan adjuvan probiotik.

Artikel yang telah dipilih berdasarkan kriteria inklusi, selanjutnya akan diseleksi kembali dengan kriteria eksklusi berupa:

a. Artikel identik yang didapatkan dari proses pencarian pada database yang berbeda
b. Artikel yang tidak dapat diakses secara *full text*
c. Artikel yang tidak menjelaskan metode dan alur penelitian yang dilakukan dengan jelas

Setelah proses identifikasi jurnal yang didapatkan dari hasil seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, selanjutnya akan dimasukkan ke dalam penelitian *scoping review* ini.

2.2 Sumber Informasi

Proses identifikasi artikel pada *scoping review* menggunakan berbagai database elektronik, yaitu *Google Scholar, Pubmed, Springer Link,* dan Neliti. *Database Google Scholar, Pubmed, Springer Link* merupakan *database* untuk pencarian artikel berbahasa Inggris,sementara neliti merupakan *database* untuk pencarian artikel berbahasa Indonesia.

2.3 Strategi Pencarian

Teknik pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan strategi *Boolean operator* dengan kombinasi kata kunci yang disusun berdasarkan analisisi *Population, Concept, Context* (PCC) yang tertera pada Tabel 3.

Tabel 3. Komponen PCC

Komponen	Kriteria
Population	Wanita dengan keluhan leukore patologis
Concept	Pemberian probiotik sebagai adjuvan
Context	Seluruh wanita yang memiliki keluhan leukore patologis, seperti *bacterial vaginosis, candida vulvovaginalis,* dan *trichomoniasis*

Penyusunan kata kunci pada database *Google Scholar, Pubmed, Springer Link, dan* Neliti adalah menggunakan teknik *boolean search*. Berdasarkan teknik tersebut didapatkan susunan kata kunci, yaitu (*dicharge vagina abnormal* OR *bacterial vaginosis* OR *vulvovaginal candida* OR *trichomoniasis*) AND (*probiotic as adjuvant* OR *Lactobacillus* OR *Bifidobacterium*) AND (*standart treatment* OR

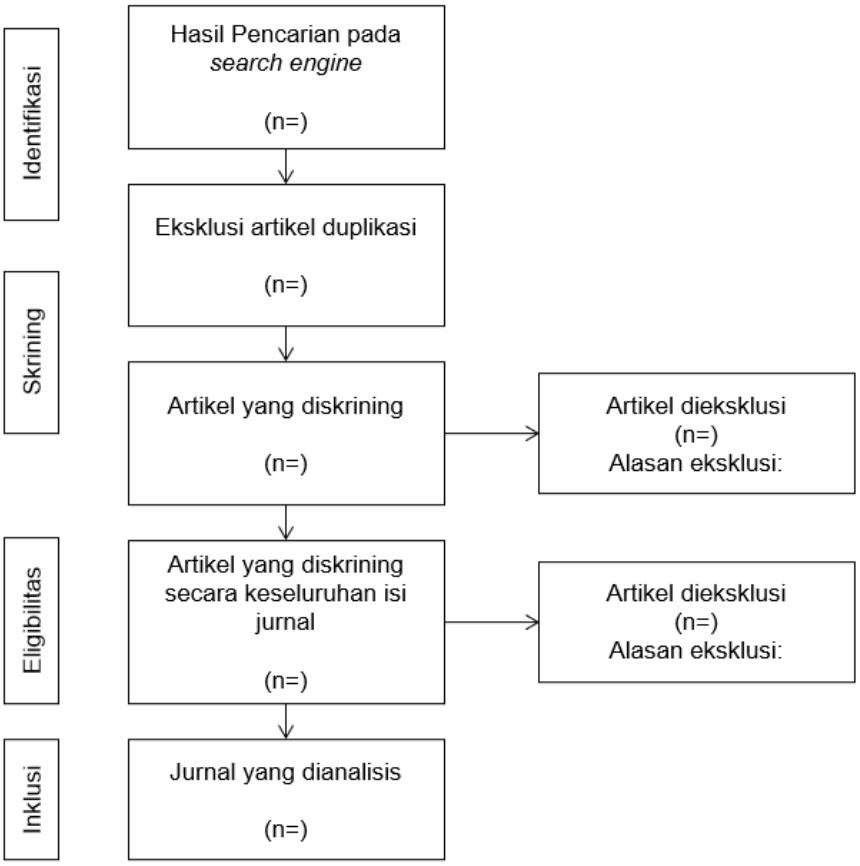
metronidazole OR clotrimazole OR fluconazole OR itraconazole OR clindamycin OR nystatin) AND (effect OR impact).

Tabel 4. Pemakaian kombinasi kata kunci dalam pencarian artikel

No	Database	Pemakaian kombinasi kata kunci
1	*Google scholar*, *Pubmed*, *Springer Link*, dan neliti	Penerapan kata kunci dilakukan berdasarkan beberapa tahapan, yaitu: a. Penggunaan kombinasi kata kunci secara bersamaan *discharge vagina abnormal OR bacterial vaginosis OR candida vulvovaginalis OR trichomoniasis) AND (probiotic as adjuvant OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) AND (standard treatment OR metronidazole OR clotrimazole OR fluconazole OR itraconazole OR clindamycin OR nystatin) AND decrease recurrent.* b. Penggunaan kombinasi kata kunci secara terpisah • *Bacterial vaginosis* *bacterial vaginosis AND (probiotic as adjuvant OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) AND (standard treatment OR metronidazole OR clotrimazole OR fluconazole OR itraconazole OR clindamycin OR nystatin) AND decrease recurrent.* • *Candida vulvovaginalis* *Candida vulvovaginalis AND (probiotic as adjuvant OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) AND (standard treatment OR metronidazole OR clotrimazole OR fluconazole OR itraconazole OR clindamycin OR nystatin) AND decrease recurrent.* • *Trichomoniasis* *Trichomoniasis AND (probiotic as adjuvant OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) AND (standard treatment OR metronidazole OR clotrimazole OR fluconazole OR itraconazole OR clindamycin OR nystatin) AND decrease recurrent.*

2.4 Proses Seleksi Artikel

Proses seleksi artikel pada penelitian ini menggunakan panduan dari PRISMA- ScR. Berbagai poin penting di dalam ceklis PRISMA-ScR dapat membantu peneliti menentukan artikel yang relevan untuk diteliti. Berikut tahapan seleksi artikel pada penelitian*scoping review* diilustrasikan pada diagram *flow chart* PRISMA-ScR (Shaw *et al*., 2021).



Gambar 3. Diagram flow chart proses seleksi artikel (Shaw *et al*., 2021)

Penjelasan masing-masing bagan akan dijelaskan pada Tabel 5 (The Joanna Briggs Institute, 2015):

Tabel 5. Tahapan Seleksi Artikel

TAHAP	DEKSRIPSI
Identification	Tahap *identification* adalah tahap awal dari penelitian *scoping review*. Pada tahap inipeneliti akan melakukan proses pencarian artikel pada database yang telah ditentukan
Screening	Tahap *screening* merupakan tahapan Seleksi lebih lanjut yang dilakukan dengan beberapa cara, yaitu: a) Memastikan tidak terdapat jurnal identik dari berbagai database, jika terdapat duplikat, maka dalam penentuan jumlah artikel hanya terhitung satu b) penentuan jumlah artikel setelah seleksi berdasarkan kriteria inklusi c) penentuan jumlah artikel setelah seleksi berdasarkan kriteria eksklusi
Eligibility	Artikel diperiksa secara *full-text* untuk menilai karakteristik kelayakan dari jurnal yang didapatkan dan artikel yang telah diperiksa dapat diekslusikan dengan alasan tertentu.
Included	Hasil final seleksi artikel akan dilakukan analisis lebih lanjut

2.5 Ekstraksi Data

Proses ekstraksi data adalah suatu cara memetakan poin penting yang terkandung pada suatu artikel. Proses ini menyajikan ringkasan deskriptif dari setiap artikel yang sesuai dengan rumusan masalah dan tujuan dari *scoping review*. Ekstraksi data pada penelitian ini dilakukan secara individual dengan satu orang peneliti. Hasil ekstraksi data secara keseluruhan akan ditampilkan pada pemetaan data secara komprehensif pada *software Microsoft Office Excel.* Ekstraksi data yang digunakan memuat beberapa poin penting, yaitu judul penelitian, nama peneliti, tahun publikasi, lokasi penelitian, tujuan penelitian, desain penelitian, cara pemberian, populasi dan frekuensi pemberian, dan hasil penelitian. Proses pemetaan diperlukan untuk mempermudah tahapan pembacaan dan analisis.

2.6 Item Data

Item data merupakan tahapan telaah lebih lanjut dari hasil ekstraksi data. Data yang disajikan akan ditampilkan dalam bentuk tabel dan untuk hasil analisis dan sintesis adalah dalam bentuk paragraf. Adapun beberapa item data yang

disajikan antara lain:

a. Karakteristik jurnal

   Item penting pada karakteristik jurnal meliputi judul penelitian, nama peneliti, tahun publikasi, lokasi, tujuan, desain penelitian, cara pemberian, strain probiotik, populasi, frekuensi, dan hasil penelitian.

b. Hasil utama penelitian

   Hasil utama penelitian, yaitu jenis probiotik, konsentrasi, waktu intervensi, dan pengaruh penggunaan probiotik sebagai terapi adjuvan pada leukore patologis dalam menurunkan rekurensi (dinilai dengan gejala klinis dan atau penilaian *nuggent score*)

2.7 Sintesis Data

Sintesis data pada penelitian ini yaitu menjelaskan metode intervensi penggunaan probiotik sebagai terapi adjuvan dalam menurunkan rekurensi pada leukore dan membuat kesimpulan dari data yang telah dipetakan sebelumnya. Bukti penelitian dapat ditampilkan secara dalam beberapa cara, yaitu bentuk naratif, tabel, atau dalam bentuk representasi visual seperti peta atau diagram (Tricco *et al*., 2018).

Sintesis data pada *scoping review* ini dilakukan dengan proses seleksi artikel berdasarkan variabel yang digunakan pada penelitian. Setelah penyeleksian tersebut, akan dilakukan penilaian data dari setiap artikel berdasarkan relevansinya terhadap komponen karakteristik studi yang ada. Hasil dari penilaian data dan informasi tambahan yang didapatkan kemudian akan dirangkum dalam bentuk naratif. Hasil rangkuman tersebut diharapkan dapat digunakan untuk menjawab pertanyaan dan tujuan penelitian.

BAB III. HASIL

3.1 Hasil Seleksi Sumber Bukti

Mekanisme pencarian artikel diawali dengan memasukkan kata kunci yang telah ditentukan berdasarkan analisis PICO keempat *database*, yaitu *Google Scholar, PubMed, Springer Link,* dan Neliti. Keseluruhan pencarian di *database* tersebut adalah 577 artikel.

Tabel 6. Hasil pencarian berdasarkan keyword

No	Database	Hasil
1	*Google Scholar*	*(discharge vagina abnormal OR bacterial vaginosis OR candida vulvovaginalis OR trichomoniasis) AND (probiotic as adjuvant OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) AND (standard treatment OR metronidazole OR clotrimazole OR fluconazole OR itraconazole OR clindamycin OR nystatin) AND decrease recurrent* Total= 458 artikel
2	*Pubmed*	**Pencarian 1** *(discharge vagina abnormal OR bacterial vaginosis OR candida vulvovaginalis OR trichomoniasis) AND (probiotic as adjuvant OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) AND (standard treatment OR metronidazole OR clotrimazole OR fluconazole OR itraconazole OR clindamycin OR nystatin) AND decrease recurrent* Total= 6 artikel **Pencarian 2** *(candida) AND (probiotic as adjuvant) AND (recurrent)* Total= 5 artikel **Pencarian 3** *(candida) AND (lactobacillus) AND (recurrent)* Total= 4 artikel **Pencarian 4** *(candida) AND (probiotic) AND (recurrent)* Total= 7 artikel

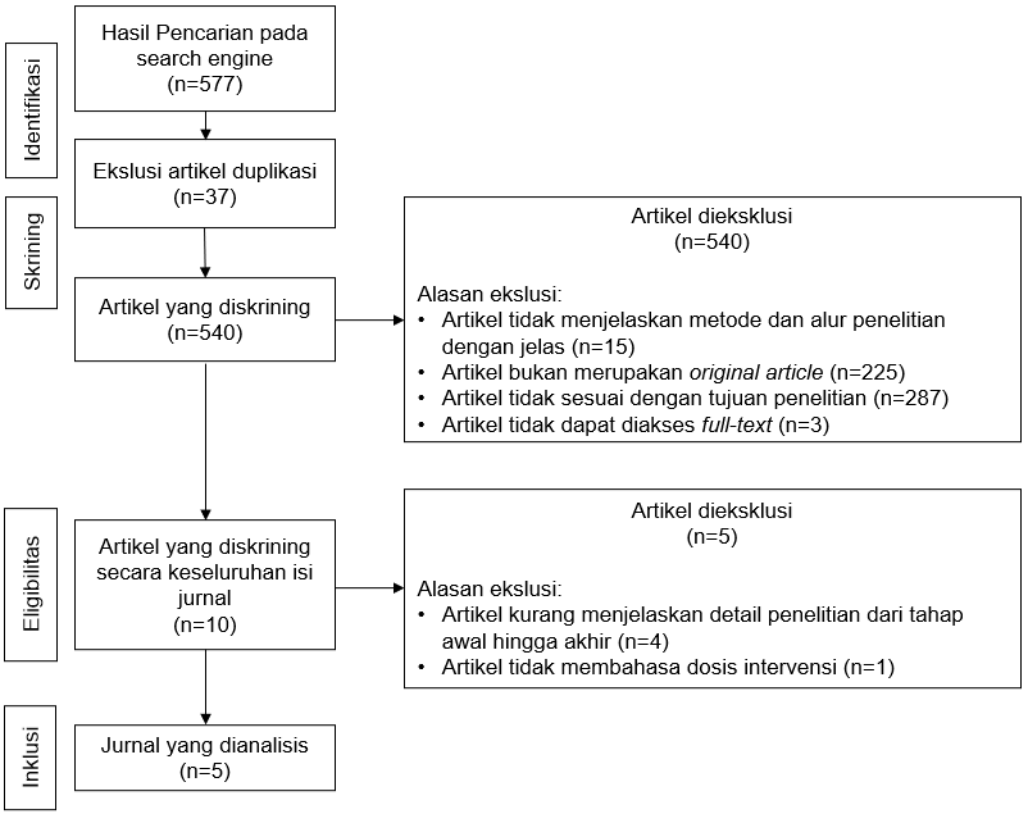
Tabel 6. Lanjutan hasil pencarian berdasarkan keyword

No	Database	Hasil
		Pencarian 5 *trichomoniasis) AND (Lactobacillus) AND (recurrent)* Total= 5 artikel **Pencarian 6** *bacterial vaginosis) AND (Lactobacillus) AND (recurrent)* Total= 84 artikel
3	*Springer Link*	*discharge vagina abnormal OR bacterial vaginosis OR candida vulvovaginalis OR trichomoniasis) AND (probiotic as adjuvant OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) AND (standard treatment OR metronidazole OR clotrimazole OR fluconazole OR itraconazole OR clindamycin OR nystatin)* Total: 5 artikel
4	Neliti	**Pencarian 1** *Discharge vagina AND probiotic* Total: 1 jurnal **Pencarian 2** *Bacterial vaginosis AND probiotic* Total: 2 jurnal

Berdasarkan panduan pada PRISMA- ScR, artikel yang telah didapat dari berbagai database akan diseleksi dengan melakukan proses eliminasi pada artikel identik. Hasil seleksi awal didapatkan 37 artikel duplikat, sehingga pada proses *screening* total artikel awal yakni sejumlah 540 artikel. Tahap selanjutnya adalah seleksi artikel yang tidak menjelaskan metode dan alur penelitian dengan jelas, yaitu sebanyak 15 artikel, sehingga menghasilkan total 525 artikel. Artikel ini selanjutnya akan diseleksi berdasarkan jenis artikel yang bukan merupakan *original article*, yaitu sebanyak 225 artikel sehingga didapatkan total 300 artikel.

Selanjutnya dilakukan seleksi berdasarkan abstrak dan judul, didapatkan artikel yang diekslusikan karena tidak sesuai dengan tujuan penelitian, yaitu 287 artikel, sehingga menghasilkan total 13 artikel. Lalu seleksi terakhir pada tahap *screening* adalah seleksi artikel berdasarkan akses *full text* dan didapatkan 3 artikel yang tidak dapat diakses secara *full text*, sehingga menghasilkan total 10 artikel. Total artikel ini akan dianalisis berdasarkan keseluruhan isi. Setelah

dianalisis keseluruhan isi artikel, terdapat 6 artikel yang kurang menjelaskan detail penelitan dari tahap awal hingga akhir, sehingga total artikel yang digunakan pada *scoping review* ini adalah 5 artikel.



Gambar 4. Diagram flow chart proses seleksi artikel

3.2 Karakteristik dan Hasil dari Sumber Bukti

Karakteristik sumber bukti pada penelitian ini terdiri dari judul penelitian, nama peneliti, tahun publikasi, lokasi, tujuan, desain penelitian, cara pemberian, strain probiotik, populasi, frekuensi, dan hasil penelitian. Pada tahap ini, peneliti melakukan analisis artikel berdasarkan karakteristik tersebut dan disajikan dalam bentuk tabel.

Tabel 7. Karakteristik dan Hasil dari Sumber Bukti

No	Judul Penelitian	Nama Peneliti (tahun publikasi)	Lokasi Penelitian	Tujuan Penelitian	Desain Penelitian	Cara Pemberian	Populasi, frekuensi pemberian	Hasil Penelitian
1	*Evidence-based mixture containing Lactoba-cillus strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomi-zed clinical trial*	Russo *et al* (2018)	Romania	menilai kemanjuran campuran probiotik, termasuk *Lactobacillus acidophilus GLA-14 dan Lactobacillus rhamnosus HN001*, dalam kombinasi dengan laktoferin sapi, sebagai terapi tambahan	*double-blinded, prospective, randomised pilot clinical trial*	I: Metronidazole + campuran *lactobacillus* ($5x10^9$ CFU/ kapsul) *L. acidohilus GLA-14, L. rhamnosus HN 001, dan Bovine lactoferin* K: Metronidazole + plasebo	P: Wanita dengan kondisi positif *bacterial vaginosis* usia 18-50 tahun (48 orang) F: Fase induksi: Metronidazole 500 mg dua kali sehari (7 hari) Fase pemeliharaan: 2 kapsul/ hari selama	persentase kesembuhan berdasarkan gejala *bacterial vaginosis* dan rekurensi

Tabel 7. Lanjutan Karakteristik dan Hasil dari Sumber Bukti

No	Judul Penelitian	Nama Peneliti (tahun publikasi)	Lokasi Penelitian	Tujuan Penelitian	Desain Penelitian	Cara pemberian	Populasi, frekuensi pemberian	Hasil penelitian
				untuk metronidazol pada wanita dengan BV berulang			5 hari, dilanjutkan 1 kapsul/ hari selama 10 hari tiap bulan dihari pertama siklus haid selama 6 bulan	
2	*Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment*	Russo *et al* (2019)	Romania	menilai kemanjuran formulasi oral yang mengandung *Lactobacillus acidophilus GLA-14, Lactobacillus rhamnosusHN001* dan laktoferin sapi pada gejala dan kekambuhan VVC sebagai terapi	*double blinded, prospective, randomised, clinical trial*	I: Clotrimazole + Respecta yang berisi campuran *lactobacillus* ($5x10^9$ CFU/ kapsul) termasuk *L. acidohilus GLA-14, L. rhamnosus HN 001, dan Bovine lactoferrin RCX*™(50mg) K: Clotrimazole + plasebo yang	P: Wanita dengan Kondisi positif *candida vulvovaginalis* usia 18-50 tahun (48 orang) F: Fase induksi: Clotrimazole 100 mg setiap hari (7 hari) 2 kapsul/ hari selama 5 hari, dilanjutkan 1	persentase kesembuhan berdasarkan gejala *bacterial vaginosis* dan rekurensi

Tabel 7. Lanjutan Karakteristik dan Hasil dari Sumber Bukti

No	Judul Penelitian	Nama Peneliti (tahun publikasi)	Lokasi Penelitian	Tujuan Penelitian	Desain Penelitian	Cara Pemberian	Populasi, frekuensi pemberian	Hasil Penelitian
				tambahan untuk klotrimazol topikal		mengandung maltodekstrin	kapsul/ hari selama 10 hari tiap bulan dihari pertama siklus haid selama 6 bulan Fase pemeliharaan: 1 kapsul Respecta atau plasebo per hari, selama 10 hari berturut-turut per bulan dalam fase pramenstruasi	
3	*Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis*	Cohen *et al* (2019)	California	menilai kemampuan Lactobacillus crispatus CTV-05 (Lactin-V) 2× 10^9 CFU untuk	*randomized, double-blind, placebo-controlled*	I: *crispatus CTV-05 (Lactin-V)* K: plasebo	P: Wanita pre-menopause dengan kondisi positif *bacterial vaginosis* usia 18 hingga 45 tahun (228 orang)	Persentase rekurensi saat minggu ke-4, 8, dan 12

Tabel 7. Lanjutan Karakteristik dan Hasil dari Sumber Bukti

No	Judul Penelitian	Nama Peneliti (tahun publikasi)	Lokasi Penelitian	Tujuan Penelitian	Desain Penelitian	Cara Pemberian	Populasi, frekuensi pemberian	Hasil Penelitian
				mencegah terulangnya *Bacterial vaginosis*			F: Minggu pertama: sekali seminggu Minggu ke-2 – 11: Dinaikkan menjadi dua kali seminggu *pemberian Lactin-V atau plasebo diberikan dalam waktu 48 jam setelah dosis terakhir gel metronidazol vagina	
4	*Oral Intake of Lactoba-cilli Can Be Helpful in Sympto-*	Reznichen ko *et al* (2020)	Ukraina	Mengeksplo-rasi peran asupan oral campuran 3 Lactobacillus	*randomized parallel group prospective placebo-*	I: Campuran *Lactobacillus 5,4 miliar L. crispatus LMG S-29995 (60%),*	P: Wanita 18-45 tahun dengan kondisi positif *bacterial vaginosis* (166 orang)	Persentase rekurensi selama 16 minggu

Tabel 7. Lanjutan Karakteristik dan Hasil dari Sumber Bukti

No	Judul Penelitian	Nama Peneliti (tahun publikasi)	Lokasi Penelitian	Tujuan Penelitian	Desain Penelitian	Cara Pemberian	Populasi, frekuensi pemberian	Hasil Penelitian
	matic Bacterial Vaginosis: A Randomi-zed Clinical			spesies dalam kekambuhan bacterial vaginosis (BV).	*controlled study*	*L.brevis (20%),* dan *L. acidophilusd* (20%) K: Plasebo	F: 2x1 kapsul selama 1 minggu, lanjut 1 kapsul/ hari	
5	*Lactoba-cilli reduce recurren-ces of vaginal candidia-sis in preg-nant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*	Ang *et al* (2022)	Taiwan	menilai efek strain Lactobacillus dalam mencegah kekambuhan *candida vagina* (CV)	*randomized, double-blind, placebo-controlled study*	I: vagina Candid V3 + probiotik SynForU-HerCare yang mengandung beberapa strain lactobacillus, seperti *Lactobacillus plantarum LP115, Lactobacillus helveticus LA25, Lactobacillus rhamnosus LRH10, Lactobacillus*	P: wanita hamil pada usia kehamilan 14-32 minggu, dikonfirmasi dengan CV F: Pengobatan: supositoria vagina Candid V3 (mengandung 200 mg klotrimazol per tablet) selama tiga hari dua kapsul/hari *Lactobacillus* atau plasebo yang	mengurangi gejala vulvovaginal dan kekambuhan CV, disertai dengan peningkatan tekanan emosional dan sosial yang dikaitkan dengan CV

Tabel 7. Lanjutan Karakteristik dan Hasil dari Sumber Bukti

No	Judul Penelitian	Nama Peneliti (tahun publikasi)	Lokasi Penelitian	Tujuan Penelitian	Desain Penelitian	Cara Pemberian	Populasi, frekuensi pemberian	Hasil Penelitian
						paracasei LPC12, Lactobacillus fermentum LF26, dan Lactobacillus delbrueckii 10^9 *CFU* K: vagina Candid V3 + plasebo yang mengandung maltodekstrin	diberikan secara oral, selama 8 minggu	

Keterangan:
I: Intervensi
K: Kontrol
P: Populasi
F: Frekuensi

Hasil dari setiap sumber bukti

Sebanyak lima artikel yang dianalisis, hasil informasi yang berkaitan dengan pertanyaan dan tujuan dari *scoping review* terdapat perbedaan antara jumlah strain probiotik, konsentrasi, lama pemberian, dan subjek penelitian.

3.2.1 Jenis strain probiotik, konsentrasi, lama pemberian, dan subjek penelitian

Berdasarkan artikel yang dianalisis terdapat 1 jenis strain probiotik yang digunakan untuk intervensi terhadap kelompok uji, yaitu berasal dari genus *Lactobacillus*. Penelitian pada artikel yang dianalisis menggunakan strain tunggal hingga multistrain. Artikel pertama menggunakan Respecta yang berisi campuran *Lactobacillus* ($5x10^9$ CFU/ kapsul) termasuk *L. acidohilus* GLA-14, *L. rhamnosus* HN 001, dan Bovine lactoferrin RCX™(50mg), artikel ketiga menggunakan *crispatus* CTV-05 (Lactin-V), artikel keempat menggunakan campuran *Lactobacillus* 5,4 miliar *L. crispatus* LMG S-29995 (60%), *L. brevis* (20%), dan *L. acidophilus* (20%), dan artikel terakhir menggunakan probiotik SynForU-HerCare yang mengandung beberapa strain *Lactobacillus*, seperti *Lactobacillus plantarum* LP115, *Lactobacillus helveticus* LA25, *Lactobacillus rhamnosus* LRH10, *Lactobacillus paracasei* LPC12, *Lactobacillus fermentum* LF26, dan *Lactobacillus delbrueckii*. Konsentrasi *Lactobacillus* yang digunakan di dalam lima jurnal ini memiliki rentang 10^9 - $5x10^9$ CFU. Lama intervensi pemberian probiotik memiliki rentang waktu 1-6 bulan. Populasi yang diteliti di dalam jurnal ini adalah wanita dengan rentang usia 14-32 tahun yang memiliki keluhan leukore patologis.

3.2.2 Pengaruh hubungan metode pemberian probiotik

Pemberian probiotik multistrain dengan genus *Lactobacillu*s dengan total 10^9 - $5x10^9$ CFU mampu memiliki efek signifikan terhadap penurunan tingkat rekurensi leukore patologis.

3.3 Sintesis Hasil

Berdasarkan lima artikel yang dianalisis dalam penelitian ini, didapatkan hasil bahwa pengaruh pemberian probiotik sebagai terapi adjuvan pada leukore patologis dalam menurunkan rekurensi bernilai signifikan dalam rentang 5 tahun terakhir.

Tabel 8. Rangkuman Hasil dari Sumber Bukti

No	Sumber penelitian	Jenis probiotik	Keterangan	Hasil
1	Russo *et al* (2018)	campuran *lactobacillus* ($5x10^9$ CFU/ kapsul) termasuk *L. acidophilus GLA-14, L. rhamnosus HN 001*	Bentuk kapsul (nama dagang: Respecta) Frekuensi: 2 kapsul/ hari selama 5 hari, dilanjutkan 1 kapsul/ hari selama 10 hari tiap bulan dihari pertama siklus haid selama 6 bulan	persentase kesembuhan berdasarkan gejala *bacterial vaginosis* dan rekurensi
2	Russo *et al* (2019)	campuran *Lactobacillus* ($5x10^9$ CFU/ kapsul) termasuk *L. acidohilus GLA-14, L. rhamnosus HN 001*	Bentuk kapsul (nama dagang: Respecta) Frekuensi: 1 kapsul per hari, selama 10 hari berturut-turut per bulan dalam fase pramenstruasi	persentase kesembuhan berdasarkan gejala *bacterial vaginosis* dan rekurensi
3	Cohen *et al* (2019)	*L. crispatus* 2×10^9 CFU	Bentuk bubuk dimasukkan intravaginal (nama dagang: Lactin-V) Frekuensi: Minggu pertama: sekali seminggu Minggu ke-2 – 11: Dinaikkan menjadi dua kali seminggu	Persentase rekurensi saat minggu ke-4, 8, dan 12

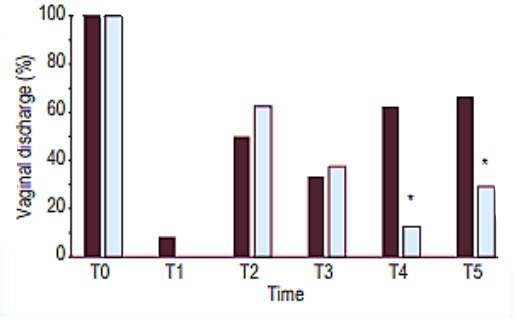
Tabel 8. Lanjutan Rangkuman Hasil dari Sumber Bukti

No	Sumber penelitian	Jenis probiotik	Keterangan	Hasil
4	Reznichenko *et al* (2020)	Campuran *Lactobacillus* 5,4 miliar *L. crispatus LMG* S-29995 (60%), *L. brevis* (20%), dan *L. acidophilus* (20%)	Bentuk kapsul verum Frekuensi: 2 kapsul/ hari selama 1 minggu, lanjut 1 kapsul/ hari	Persentase rekurensi selama 16 minggu
5	Ang *et al* (2022)	campuran strain *Lactobacillus*, seperti *Lactobacillus plantarum LP115, Lactobacillus helveticus LA25, Lactobacillus rhamnosus LRH10, Lactobacillus paracasei LPC12, Lactobacillus fermentum LF26*, dan *Lactobacillus delbrueckii* 10^9 CFU	Bentuk kapsul (nama dagang: SynForU-HerCare) Frekuensi: 2 kapsul/ hari Lactobacillus diberikan secara oral selama 8 minggu.	mengurangi gejala *candida vulvovaginal* dan kekambuhan CV, disertai dengan peningkatan tekanan emosional dan sosial yang dikaitkan dengan CV.

Artikel pertama (Russo, Karadja, *et al*., 2019)

Pada artikel pertama, terdapat beberapa aspek penilaian yang dievaluasi tiap kunjungan, yaitu tingkat perbaikan pada pasien pada beberapa aspek, yaitu diskar vagina abnormal pada penderita *bacterial vaginosis*, keluhan gatal, dan tingkat kekambuhan (rekurensi).

a. Diskar vagina



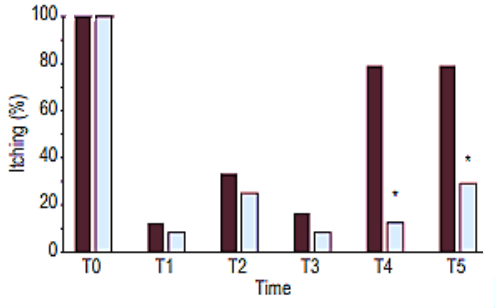
Gambar 5. Resolusi keputihan pada wanita

Keterangan:

- Biru: respecta, hitam: *placebo*
- T0 = garis dasar; T1 = 1 minggu; T2 = 2 minggu; T3 = 1 bulan; T4 = 4 bulan; T5 = 6 bulan. T2 sesuai dengan akhir fase induksi (2 minggu pengobatan); T5 sesuai dengan akhir tindak lanjut.

Pada dua kunjungan terakhir didapatkan penurunan diskar abnormal secara signifikan pada kelompok Respecta. Wanita tanpa diskar setelah pengobatan Respecta dibandingkan dengan plasebo adalah 87,5 vs 37,5% pada T4 dan 70,8 vs 33,3% pada T5

b. Keluhan Gatal



Gambar 6. Resolusi gatal vagina

Keterangan:

- Biru: Respecta, hitam: *placebo*
- T0 = garis dasar; T1 = 1 minggu; T2 = 2 minggu; T3 = 1 bulan; T4 = 4 bulan; T5 = 6 bulan. T2 sesuai dengan akhir fase induksi (2 minggu pengobatan); T5 sesuai dengan akhir tindak lanjut.

Pada dua kunjungan terakhir didapatkan penurunan keluhan gatal secara signifikan pada kelompok Respecta. Wanita tanpa gatal setelah pengobatan Respecta dibandingkan dengan plasebo masing-masing adalah 87,5 vs 20,8% pada T4 dan 70,5 vs 20,8% pada T5.

c. Tingkat rekurensi

Time[2]	Respecta						Placebo						Respecta vs placebo
	≤3		4-6		≥7		≤3		4-6		≥7		*P*-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
T0	0/24	0	0/24	0	24/24	100	0/24	0	0/24	0	24/24	100	–
T1	15/24	62.5	9/24	37.5	0/24	0	9/24	37.5	13/24	54.2	2/24	8.3	*P*>0.05
T2	13/24	54.2	11/24	45.8	0/24	0	5/24	20.8	18/24	75.0	1/24	4.2	*P*<0.05
T3	15/24	62.5	9/24	37.5	0/24	0	5/24	20.8	18/24	75.0	1/24	4.2	*P*<0.01
T4	9/24	37.5	15/24	62.5	0/24	0	6/24	25.0	18/24	75.0	0/24	0	*P*>0.05
T5	20/24	83.3	4/24	16.7	0/24	0	5/24	20.8	19/24	79.2	0/24	0	*P*<0.001

[1] Results are shown as ratio between the number of women with Nugent score and total women. Results were evaluated by Chi-square test; the significance was set for *P*<0.05 (Respecta vs placebo).
[2] T0 = baseline; T1 = 1 week; T2 = 2 weeks; T3 = 1 month; T4 = 4 months; T5 = 6 months. T2 corresponds to the end of induction phase; T5 corresponds to the end of follow-up.

Gambar 7. Tingkat Rekurensi

Pada penelitian ini, mendefinisikan episode *Bacterial Vaginosis* berulang adalah jika ditemukan skor Nugent lebih dari 3 selama 6 bulan masa tindak lanjut. Wanita yang menggunakan Respecta mengalami lebih sedikit kekambuhan (29,17%) dibandingkan wanita yang diobati dengan plasebo (58,33%)

d. Tingkat kesembuhan mikrobiologis (skor Nugent)

Time[1]	Respecta®		Placebo		Respecta vs placebo
	Women (n)	Rate (%)	Women (n)	Rate (%)	*P*-value
T0	0/24	0	0/24	0	–
T1	20/24	83.33	17/24	70.83	*P*<0.01
T2	16/24	66.67	11/24	45.83	*P*<0.01
T3	19/24	79.17	14/24	58.33	*P*<0.01
T4	18/24	75.00	8/24	33.33	*P*<0.01
T5	20/24	83.33	9/24	37.50	*P*<0.01

[1] T0 = baseline; T1 = 1 week; T2 = 2 weeks; T3 = 1 month; T4 = 4 months; T5 = 6 months. T2 corresponds to the end of induction phase; T5 corresponds to the end of follow-up.

Gambar 8. Tingkat kesembuhan mikrobiologis

Perbandingan tingkat kesembuhan dapat dilihat dari gambar di atas, 83,33 vs 70,83% pada T1, 66,67 vs 45,83% pada T2, 79,17 vs 58,33% pada T3, 75,00 vs 33,33% pada T4 dan, akhirnya, 83,33 vs 37,50% pada T5 (akhir masa tindak lanjut).

e. Tingkat rekurensi keseluruhan

Time[1]	Respecta®		Placebo		Respecta vs placebo
	Women (n)	Rate (%)	Women (n)	Rate (%)	*P*-value
T3	6/24	25.00	11/24	45.83	*P*<0.05
T4	8/24	33.33	21/24	87.50	*P*<0.05
T5	7/24	29.17	14/24	58.33	*P*<0.05

[1] T3 = 1 month; T4 = 4 months; T5 = 6 months.

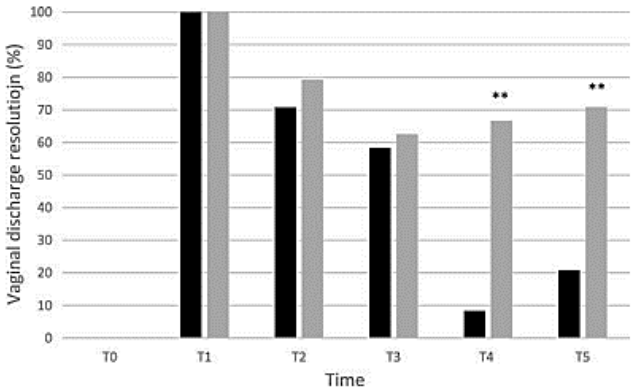
Gambar 9. Tingkat rekurensi keseluruhan

Tingkat kekambuhan pada 1 bulan (25,00 vs 45,83%) dan pada 4 bulan (33,33 vs 87,50%) dari tindak lanjut menunjukkan bahwa episode baru BV berkurang secara signifikan hanya pada kelompok Respecta.

Artikel kedua (Russo, Superti, *et al*., 2019)

Pada artikel kedua, terdapat beberapa aspek penilaian yang dievaluasi tiap kunjungan, yaitu tingkat perbaikan pada pasien pada beberapa aspek, yaitu diskar vagina abnormal pada penderita *candida vulvovaginalis*, keluhan gatal, tingkat kesembuhan keseluruhan, dan tingkat kekambuhan (rekurensi).

a. Diskar vagina



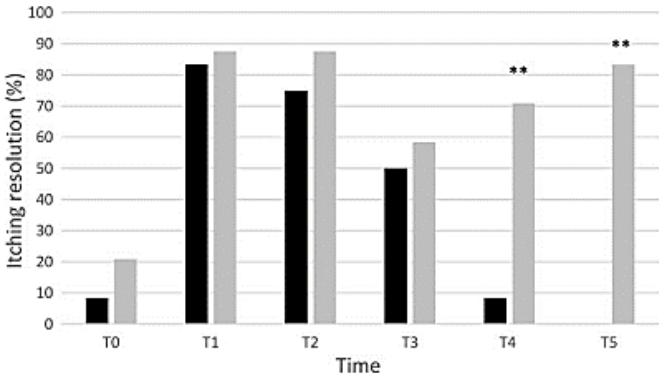
Gambar 10. Diskar Vagina

Keterangan:

- Abu-abu: Respecta, hitam: *placebo*
- T0 = garis dasar; T1 = 1 minggu; T2 = 2 minggu; T3 = 1 bulan; T4 = 4 bulan; T5 = 6 bulan. T2 sesuai dengan akhir fase induksi (2 minggu pengobatan); T5 sesuai dengan akhir tindak lanjut.

Wanita dengan bebas keputihan pada 66,7% kasus (vs 8,3% pada kelompok plasebo) pada T4 dan pada 70,8% kasus (vs 20,8% pada kelompok plasebo) pada T5.

b. Keluhan gatal



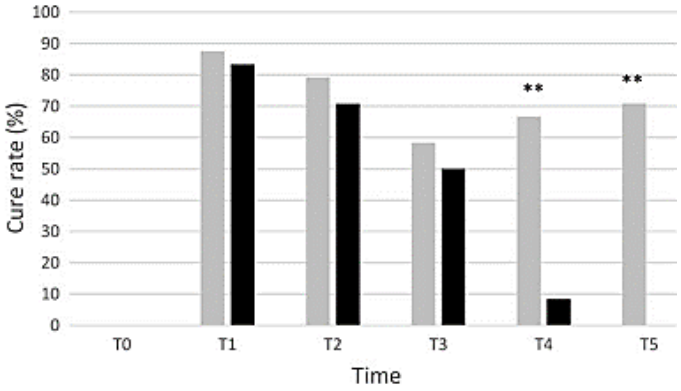
Gambar 11. Keluhan Gatal

Keterangan:

- Abu-abu: Respecta, hitam: placebo
- T0 = garis dasar; T1 = 1 minggu; T2 = 2 minggu; T3 = 1 bulan; T4 = 4 bulan; T5 = 6 bulan. T2 sesuai dengan akhir fase induksi (2 minggu pengobatan); T5 sesuai dengan akhir tindak lanjut.

Wanita tanpa gatal pada kelompok intervensi dibandingkan dengan plasebo masing-masing adalah 70,8% vs 8,3% pada T4 dan 83,3% vs 0% pada T5.

c. Tingkat kesembuhan keseluruhan



Gambar 12. Tingkat kesembuhan keseluruhan

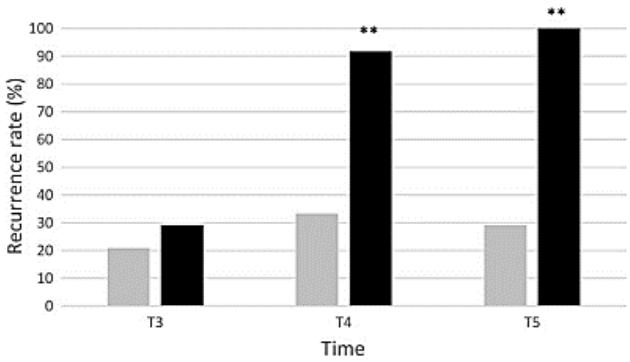
Keterangan:

- Abu-abu: Respecta, hitam: placebo
- T0 = garis dasar; T1 = 1 minggu; T2 = 2 minggu; T3 = 1 bulan; T4 = 4 bulan; T5 = 6 bulan. T2 sesuai dengan akhir fase induksi (2 minggu pengobatan); T5 sesuai dengan akhir tindak lanjut.

Tingkat kesembuhan keseluruhan pada kelompok intervensi vs plasebo adalah 66,7% vs 8,3% pada T4 dan 70,8% vs 0% pada akhir masa tindak lanjut.

d. Tingkat rekurensi

Pada penelitian ini, tingkat kekambuhan pada candida vulvovaginalis didefinisikan sebagai adanya setidaknya satu gejala CVV yang dikonfirmasi oleh kultur vagina.



Gambar 13. Tingkat rekurensi

Keterangan:

- Abu-abu: respecta, hitam: *placebo*
- T0 = garis dasar; T1 = 1 minggu; T2 = 2 minggu; T3 = 1 bulan; T4 = 4 bulan; T5 = 6 bulan. T2 sesuai dengan akhir fase induksi (2 minggu pengobatan); T5 sesuai dengan akhir tindak lanjut.

Persentase rekurensi lebih rendah pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok plasebo selama fase pemeliharaan, menjadi 33,3% pada T4 dan 29,2% pada T5 di masing-masing kelompok, sementara pada kelompok kelompok *placebo* ditemukan 91,7% pada T4 dan 100% pada T5.

Artikel ketiga (Cohen *et al*., 2020)

Variable	Lactin-V (N = 152)	Placebo (N = 76)	Risk Ratio (95% CI)*	P Value
	no. (%)			
Status of recurrence by wk 12				
Recurrence†	46 (30)	34 (45)	0.66 (0.44–0.87)	0.01
No recurrence	87 (57)	30 (39)		
Unknown	19 (12)	12 (16)		
Status of recurrence by wk 24				
Recurrence	59 (39)	41 (54)	0.73 (0.54–0.92)	
No recurrence	63 (41)	21 (28)		
Unknown	30 (20)	14 (18)		

Gambar 14. Tingkat kekambuhan

Kekambuhan bakteri vaginosis pada minggu ke 12 terjadi pada 46 peserta (30%) pada kelompok Lactin-V dan pada 34 peserta (45%).

Artikel keempat (Reznichenko *et al*., 2020)

TABLE 2. Cumulative Number (Percent) of Women With Amsel Criteria and Nugent Score During the Study Visits

	Prestudy Visit[a] −9 Day		Baseline 0 Week		Interim[b] 8th Week		Final[c] 16th Week	
	Verum group (n = 82)	Placebo group (n = 84)	Verum group (n = 82)	Placebo group (n = 84)	Verum group (n = 82)	Placebo group (n = 84)	Verum group (n = 82)	Placebo group (n = 84)
Amsel criteria, n (%)								
Vaginal discharge	82 (100)	84 (100)	3 (3.7)	4 (4.8)	4 (4.9)	16 (19.0)*	16 (19.6)	35 (41.7)*
Clue cells	82 (100)	84 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	13 (15.5)†	15 (18.3)	26 (31.0)
Amine test	82 (100)	84 (100)	1 (1.2)	3 (3.6)	5 (6.1)	13 (15.5)	14 (17.1)	21 (25.0)
pH > 4.5	82 (100)	84 (100)	2 (2.4)	3 (3.6)	3 (3.7)	15 (17.9)*	17 (20.7)	30 (35.7)†
BV, n (%)[d]	82 (100)	84 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.1)	16 (19.0)†	15 (18.3)	27 (32.1)†
Nugent score, n (%)								
0–3	NA[e]	NA	79 (96.3)	80 (95.2)	67 (81.7)	65 (77.4)	50 (61.0)	38 (45.2)†
4–6	NA	NA	3 (3.7)	4 (4.8)	13 (15.9)	7 (8.3)	19 (23.2)	27 (32.1)
7–10	NA	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	12 (14.3)*	13 (15.9)	19 (22.6)

[a]Visit before metronidazole therapy.
[b]Cumulative number of recurrences diagnosed between the baseline through the interim visits.
[c]Cumulative number of recurrences diagnosed between the interim through the final visits.
[d]At least 3 of 4 of Amsel criteria plus 1 or 2 symptoms (vaginal discharge, valvular odor).
[e]Not assessed.
Difference between the groups in the Z test for proportions (*p < .01, †p < .05).

Gambar 15. Tingkat rekurensi

Pada penelitian ini disebutkan tingkat kekambuhan 27 (32,1%) dari 84 pasien pada plasebo dibandingkan 15 (18,3%) dari 82 pasien dalam kelompok verum

Artikel kelima (Ang *et al*., 2022)

Pasien yang mengonsumsi *Lactobacillus* menunjukkan penurunan kekambuhan dibandingkan dengan plasebo pada keduanya, yaitu mengurangi gejala iritasi (P=0·023) dan disertai berkurangnya gejala terbakar setelah minggu ke-8 (P=0,046) dibandingkan dengan plasebo.

BAB IV. PEMBAHASAN

4.1 Temuan hasil

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang memberi manfaat kesehatan bagi inang setelah dikonsumsi dalam jumlah yang cukup. Hal ini dapat memberi keuntungan kepada sel inang dengan cara meningkatkan keseimbangan mikroba usus, meningkatkan respons imun, dan menghasilkan manfaat kesehatan mulai dari meningkatkan sistem tubuh hingga memerangi penyakit hingga sistem jalur metabolisme. Pada artikel yang telah dianalisis didapatkan beberapa macam jenis probiotik yang digunakan (Russo, Superti, *et al*., 2019).

Artikel pertama dan kedua menggunakan jenis probiotik yang sama, yaitu Respecta yang berisi campuran *lactobacillus* ($5x10^9$ CFU/ kapsul) termasuk *L. acidohilus* GLA-14, *L. rhamnosus* HN 001, dan *Bovine lactoferrin* RCX™(50mg). Laktoferin yang ada di dalam produk ini adalah glikoprotein yang terlibat dalam perlindungan inang terhadap mikroorganisme patogen, seperti bakteri, virus, dan ragi, dan kadarnya dalam cairan vagina meningkat secara signifikan selama infeksi seperti gonore, klamidia, servisitis, vaginosis bacterial, dan trikomoniasis, memiliki efek yang sinergis dengan probiotik, yaitu memblokir dan mencegah kolonisasi spesies, adhesi, invasi dan pertumbuhan dengan memproduksi zat antimikroba seperti asam laktat, hidrogen peroksida dan bakteriosida. Efek spesifiknya yaitu dengan meningkatkan kolonisasi vagina yang signifikan yaitu jenis *L. acidophilus GLA*-14 dan *L. rhamnosus* HN001 dengan pemulihan skor Nugent normal (Russo, Superti, *et al*., 2019).

Artikel ketiga menggunakan *crispatus* CTV-05 (Lactin-V), probiotik ini memiliki efek spesifik yaitu dengan menghasilkan asam laktat (Cohen *et al*., 2020). Artikel keempat menggunakan campuran *Lactobacillus* 5,4 miliar *L. crispatus LMG* S-29995 (60%), *L. brevis* (20%), dan *L. acidophilus* (20%). Probiotik tersebut mempunyai efek spesifik, yaitu meningkatkan kolonisasi *Lactobacillus* (Reznichenko *et al*., 2020).

Artikel terakhir menggunakan probiotik SynForU-HerCare yang mengandung beberapa strain *Lactobacillus*, seperti *Lactobacillus plantarum*

LP115, *Lactobacillus helveticus* LA25, *Lactobacillus rhamnosus* LRH10, *Lactobacillus paracasei* LPC12, *Lactobacillus fermentum* LF26, dan *Lactobacillus delbrueckii.* Probiotik ini memiliki efek spesifik, yaitu memiliki kemampuan untuk menempel pada sel Hela (garis sel karsinoma serviks manusia) dan untuk menghasilkan hidrogen peroksida yang dapat menghambat bakteri urogenital menular pada wanita, seperti *Salmonella, Escherichia coli, C. Albicans, dan Gardnerella vaginalis* (Ang *et al*., 2022).

Berdasarkan hasil studi yang telah dilakukan terkait pengaruh probiotik terhadap leukore patologis, didapatkan lima artikel yang heterogen. Studi mengenai pengaruh probiotik terhadap leukore patologis dalam menurunkan rekurensi menunjukkan bahwa kelima artikel memiliki kesimpulan yang hampir sama, yaitu terbukti dapat menurunkan rekurensi leukore patologis pada *bacterial vaginosis* dan *candida vulvovaginalis*, sementara untuk pengaruh terhadap kejadian trikomoniasis belum ditemukan artikel yang menguji hal tersebut.

4.2 Keterbatasan Review

Penelitian terkait pengaruh probiotik sebagai terapi adjuvan terhadap rekurensi leukore patologis yang disebabkan oleh trikomoniasis tidak ditemukan dalam rentang 5 tahun terakhir. Selain itu, dari hasil *scoping review* ini juga belum ditemukan adanya genus probiotik lain seperti *Bifidobacterium.*

4.3 Implikasi

Penelitian *scoping review* ini menunjukkan probiotik dapat menjadi terapi adjuvan dalam menurunkan rekurensi leukore patologis yang dapat dinilai berdasarkan tingkat kekambuhan gejala yang dikeluhkan oleh pasien. Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Hasil studi ini menunjukkan pemberian probiotik *L. acidophilus GLA-14, L. rhamnosus HN 001, L. crispatus, L. brevis, L. plantarum LP115, L. helveticus LA25, L. paracasei, L. fermentum, L. delbrueckii* sebagai terapi adjuvan dapat menurunkan rekurensi leukore dengan mekanisme yang bervariasi, yaitu dengan menghambat adhesi patogen, kolonisasi, dan menghasilkan hidrogen peroksida. Selain itu, didapatkan juga informasi bahwa rute pemberian probiotik terbanyak yaitu. secara oral.

5.2 Saran

Saran yang diajukan peneliti adalah sebagai berikut:

a. Perlunya *scoping review* terkait efek samping pada penggunaan *Lactobacillus* yang digunakan secara intravaginal sebagai pengobatan adjuvan dalam menurunkan rekurensi leukore patologis
b. Perlunya penelitian lanjutan berkaitan dengan pemetaan pengaruh probiotik selain jenis probiotik *Lactobacillus* pada leukore patologis dalam menurunkan rekurensi
c. Perlunya *scoping review* berkaitan dengan pengaruh probiotik terhadap Trikomoniasis.

DAFTAR PUSTAKA

Abou Chacra, L., Fenollar, F., & Diop, K. (2022). Bacterial Vaginosis: What DoWe CurrentlyKnow? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*(January), 1–13. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.672429

Ang, X., Chung, F., Lee, B., … S. A.-J. of applied, & 2022, U. (2022). Lactobacillus reduce recurrences of vaginal candida in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Academic.Oup.Com*. https://academic.oup.com/jambio/article-abstract/132/4/3168/6988751

Arooj, A., Bano, N., Nazir, R., & Chaudhri, R. (2017). Comparison of Combined Probiotic and Antibiotic Therapy Versus Antibiotic Therapy Alone in Treatment of Bacterial Vaginosis. *Journal of The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Pakistan*, *7*, 57–60.

Cohen, C. R., Wierzbicki, M. R., French, A. L., Morris, S., Newmann, S., Reno, H., Green, L., Miller, S., Powell, J., Parks, T., & Hemmerling, A. (2020). Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *New England Journal of Medicine*, *382*(20), 1906–1915. https://doi.org/10.1056/nejmoa1915254

Fettweis, J. M., Paul Brooks, J., Serrano, M. G., Sheth, N. U., Girerd, P. H., Edwards, D. J., Strauss, J. F., Jefferson, K. K., & Buck, G. A. (2014). Differences in vaginal microbiomein African American women versus women of European ancestry. *Microbiology (United Kingdom)*, *160*, 2272–2282. https://doi.org/10.1099/mic.0.081034-0

Green, K. A., Zarek, S. M., & Catherino, W. H. (2015). Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *American Society for Reproductive Medicine*, *104*(6), 1351–1355. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.010

Han, Y., Liu, Z., & Chen, T. (2021). Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Frontiers in Microbiology*, *12*(June), 1–11. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643422

Kechagia, M., Basoulis, D., Konstantopoulou, S., Dimitriadi, D., Gyftopoulou, K., Skarmoutsou, N., & Fakiri, E. M. (2013). Health Benefits of Probiotics: A Review. *ISRNNutrition*, *2013*, 1–7. https://doi.org/10.5402/2013/481651

Mohammed, L., Javed, M., Althwanay, A., Ahsan, F., Oliveri, F., Goud, H. K., Mehkari, Z., & Rutkofsky, I. H. (2020). Live Bacteria Supplementation as Probiotic for Managing Fishy, Odorous Vaginal Discharge Disease of Bacterial Vaginosis: An Alternative Treatment Option? *Cureus*, *12*(12), 4–11. https://doi.org/10.7759/cureus.12362

Rao, V. L., & Mahmood, T. (2020). Vaginal discharge. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, *30*(1), 11–18. https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2019.10.004

Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S. K., McCulle, S. L., Karlebach,S., Gorle, R., Russell, J., Tacket, C. O., Brotman, R. M., Davis, C. C., Ault, K., Peralta, L., & Forney, L. J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(SUPPL. 1), 4680–4687. https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107

Reznichenko, H., Henyk, N., Maliuk, V., Khyzhnyak, T., Tynna, Y. Filipiuk,I.,Veresniuk, N., Zubrytska, L., Quintens, J., Richir, K., & Gerasymov, S. (2020). Oral Intake of Lactobacillus Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, *24*(3), 284–289. https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000518

Russo, R., Karadja, E., & De Seta, F. (2019). Evidence-based mixture containing Lactobacillus strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: A double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Beneficial Microbes*, *10*(1), 19–26. https://doi.org/10.3920/BM2018.0075

Russo, R., Superti, F., Karadja, E., & De Seta, F. (2019). Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candida: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. https://doi.org/10.1111/MYC.12883

Shaw, L., Jazayeri, D., Kiegaldie, D., & Morris, M. (2021). Virtual communities of practice toimprove clinical outcomes in healthcare: Protocol for a 10-year scoping review. *BMJ Open*, *11*(7), 1–6. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046998

The Joanna Briggs Institute. (2015). The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews. *Joanne Briggs Institute*, *February 2016*, 1–24. http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual_Mixed-Methods-Review- Methods-2014-ch1.pdf

Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D.,Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., … Straus, S. E. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, *169*(7), 467–473. https://doi.org/10.7326/M18-0850

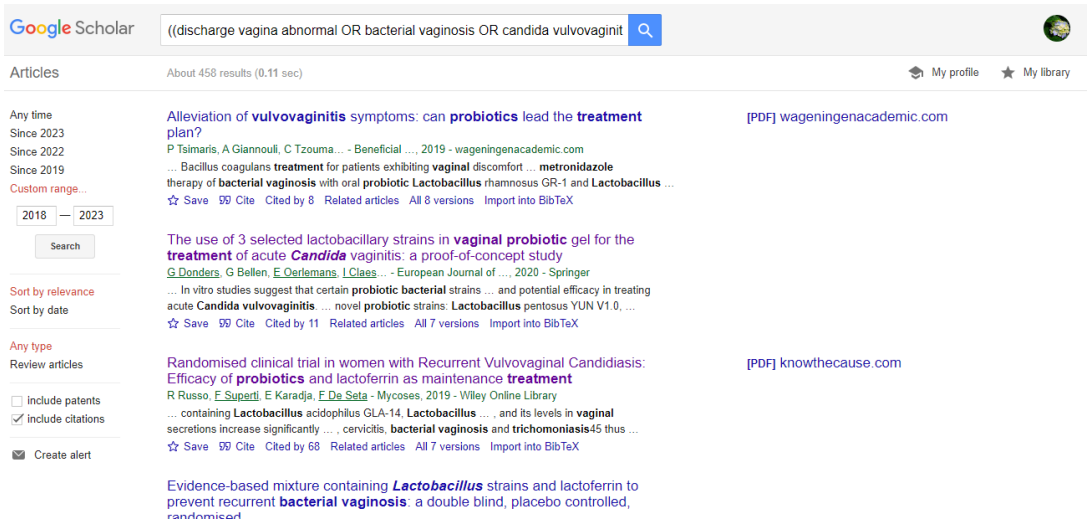
Venugopal, S., Gopalan, K., Devi, A., & Kavitha, A. (2017). Epidemiology and clinico- investigative study of organisms causing vaginal discharge. *Indian Journal of SexuallyTransmitted Diseases*, *38*(1), 69–75. https://doi.org/10.4103/0253-7184.203433

Widiatma, R. R., Listiawan, M. Y., Murtiastutik, D., Prakoeswa, C. R. S., Sawitri, S., Suryono, I. S., Astari, L., & Hidayati, A. N. (2020). The Efficacy of

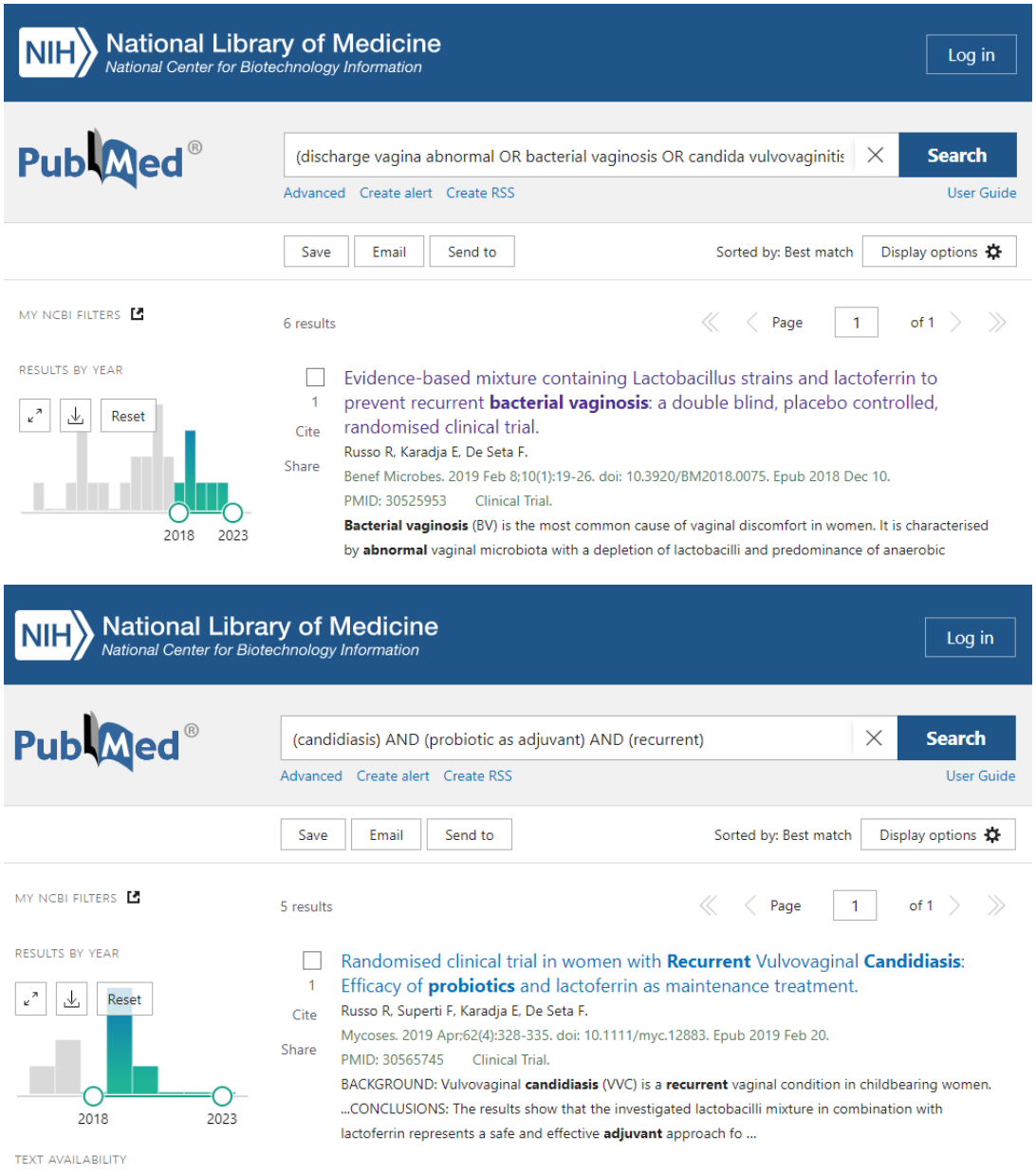
Lactobacillus plantarum asAdjunctive Therapy of Bacterial Vaginosis: A Double-blind, Randomized, Placebo- controlled Trial. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin*, *32*(3), 214. https://doi.org/10.20473/bikk.v32.3.2020.214-220

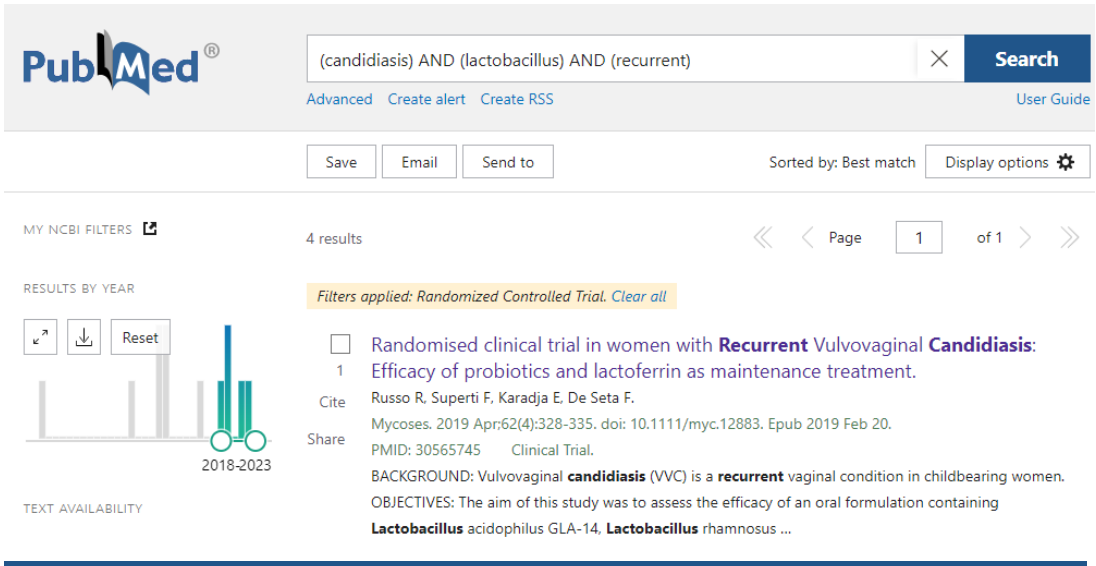
LAMPIRAN

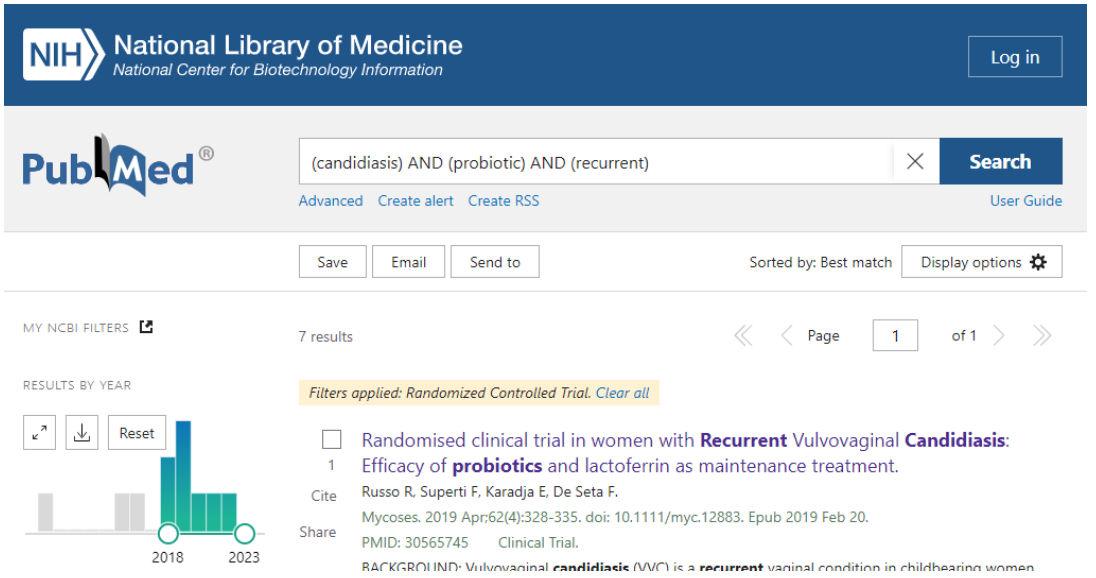
Lampiran 1. Strategi pencarian pada database *Google Scholar*

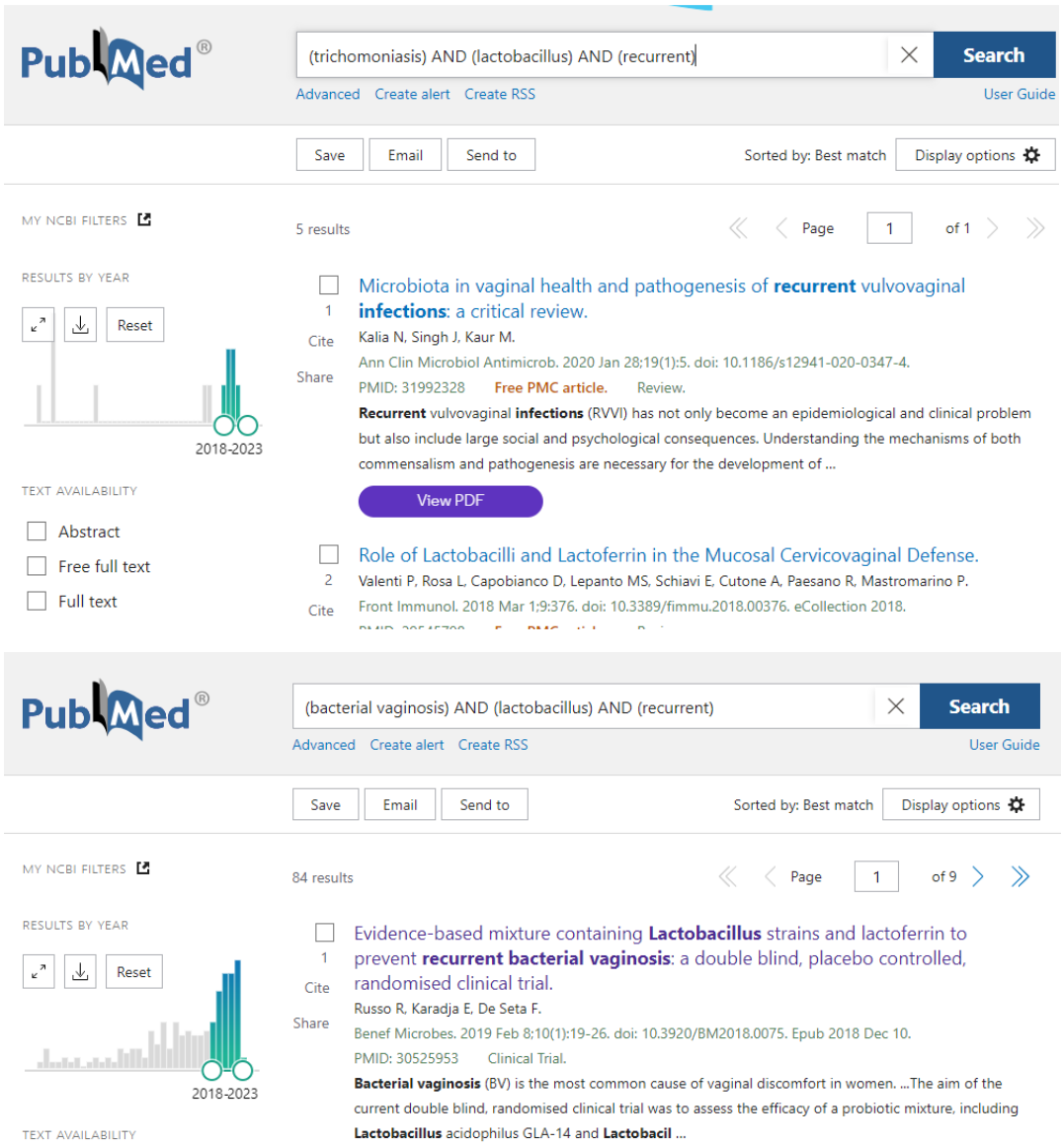


Lampiran 2. Strategi pencarian pada database *PubMed*

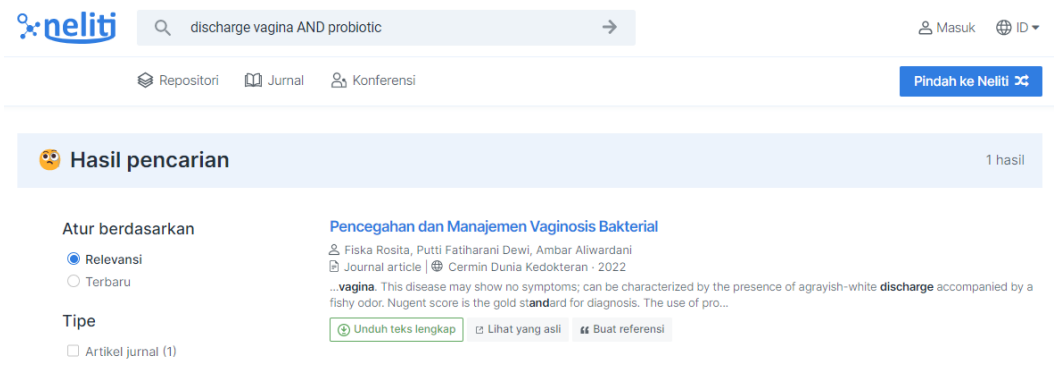


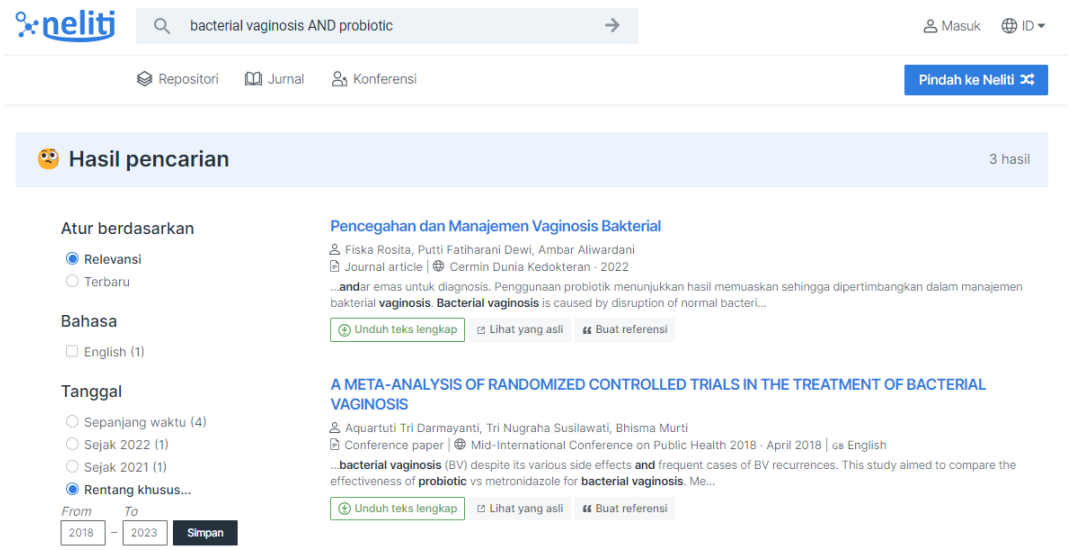

PubMed®
(candidiasis) AND (lactobacillus) AND (recurrent)
Search
Advanced Create alert Create RSS
User Guide
Save Email Send to
Sorted by: Best match
Display options
MY NCBI FILTERS
4 results
Page 1 of 1
RESULTS BY YEAR
Reset
2018-2023
Filters applied: Randomized Controlled Trial. Clear all
1
Cite
Share
Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment.
Russo R, Superti F, Karadja E, De Seta F.
Mycoses. 2019 Apr;62(4):328-335. doi: 10.1111/myc.12883. Epub 2019 Feb 20.
PMID: 30565745 Clinical Trial.
BACKGROUND: Vulvovaginal candidiasis (VVC) is a recurrent vaginal condition in childbearing women.
OBJECTIVES: The aim of this study was to assess the efficacy of an oral formulation containing
Lactobacillus acidophilus GLA-14, Lactobacillus rhamnosus ...
TEXT AVAILABILITY


NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in
PubMed®
(candidiasis) AND (probiotic) AND (recurrent)
Search
Advanced Create alert Create RSS
User Guide
Save Email Send to
Sorted by: Best match
Display options
MY NCBI FILTERS
7 results
Page 1 of 1
RESULTS BY YEAR
Reset
2018 2023
Filters applied: Randomized Controlled Trial. Clear all
1
Cite
Share
Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment.
Russo R, Superti F, Karadja E, De Seta F.
Mycoses. 2019 Apr;62(4):328-335. doi: 10.1111/myc.12883. Epub 2019 Feb 20.
PMID: 30565745 Clinical Trial.

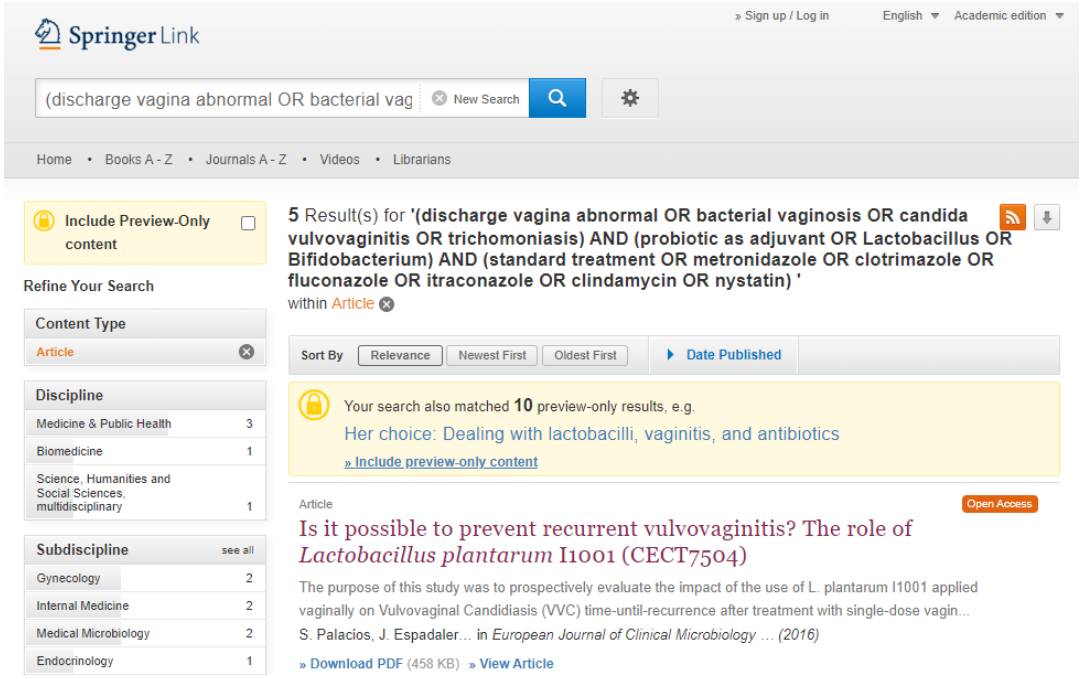


Lampiran 3. Strategi pencarian pada database Neliti





Lampiran 4. Strategi pencarian pada database *Springer Link*



Lampiran 5. Referensi final 1

Beneficial Microbes, 2019; 10(1): 19-26

Wageningen Academic Publishers

Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial

R. Russo[1*], E. Karadja[2] and F. De Seta[3]

[1]Giellepi S.p.A. Health Science, via B. Cellini 37, 20851 Lissone (MB), Italy; [2]Emergency Clinical County Hospital 'Pius Branzeu' Timisoara, Str Liviu Rebreanu 156, 30073 Timisoara, Romania; [3] Institute for Maternal and Child Health-IRCCS "Burlo Garofolo, Department of Medical Science, University of Trieste, via dell`Istria 65/1, 34100 Trieste, Italy; rosario.russo@giellepi.it

Received: 5 June 2018 / Accepted: 28 August 2018
© 2018 Wageningen Academic Publishers

RESEARCH ARTICLE

7:00:28 AM - AUT University IP Address:156.62.3.11

Abstract

Lampiran 6. Referensi final 2

Received: 1 October 2018 | Revised: 27 November 2018 | Accepted: 9 December 2018

DOI: 10.1111/myc.12883

Check for updates

ORIGINAL ARTICLE

WILEY mycoses

Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment

Rosario Russo[1] | Fabiana Superti[2] | Eugen Karadja[3] | Francesco De Seta[4]

[1]Giellepi S.p.A. Health Science, Lissone (MB), Italy

[2]National Centre for Innovative Technologies in Public Health, National Institute of Health, Rome, Italy

[3]Emergency Clinical County Hospital "Pius Branzeu", Timisoara, Romania

[4]Department of Medical Science, University of Trieste, Trieste, Italy

Correspondence:
Rosario Russo, Giellepi S.p.A. Health Science, via B. Cellini, 37, 20851 Lissone

Summary

Background: Vulvovaginal candidiasis (VVC) is a recurrent vaginal condition in child-bearing women.

Objectives: The aim of this study was to assess the efficacy of an oral formulation containing *Lactobacillus acidophilus* GLA-14, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and bovine lactoferrin on symptoms and recurrence of VVC as adjuvant therapy to topical clotrimazole.

Patients/Methods: Forty-eight women positive for *C. albicans*, symptoms of VVC and documented history of recurrences were randomised into 2 groups receiving

Lampiran 7. Referensi final 3

Author Manuscript

Author Manuscript

HHS Public Access

Author manuscript

N Engl J Med. Author manuscript; available in PMC 2020 July 15.

Published in final edited form as:

N Engl J Med. 2020 May 14; 382(20): 1906–1915. doi:10.1056/NEJMoa1915254.

Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis

Craig R. Cohen, M.D., Michael R. Wierzbicki, Ph.D., Audrey L. French, M.D., Sheldon Morris, M.D., Sara Newmann, M.D., Hilary Reno, M.D., Lauri Green, B.S., Steve Miller, M.D., Jonathan Powell, M.P.H., Thomas Parks, Ph.D., Anke Hemmerling, M.D.

Departments of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences (C.R.C., S.N., A.H.) and Laboratory Medicine (L.G., S. Miller), University of California, San Francisco, San Francisco, the Department of Family Medicine, University of California, San Diego, San Diego (S. Morris), and Osel, Mountain View (T.P.) — all in California; Emmes, Rockville, MD (M.R.W., J.P.); the Department of Medicine, Ruth M. Rothstein CORE Center and Stroger Hospital of Cook County Health, Rush University Medical Center, Chicago (A.L.F.); and the Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Washington University, St. Louis (H.R.).

Abstract

BACKGROUND—Bacterial vaginosis affects 15 to 50% of women of reproductive age, and recurrence is common after treatment with an antibiotic agent. The high incidence of recurrence suggests the need for new treatments to prevent recurrent bacterial vaginosis.

Lampiran 8. Referensi final 4

OPEN

Oral Intake of Lactobacilli Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study

Halyna Reznichenko, MD, PhD,[1] Nataliya Henyk, MD, PhD,[2] Viktor Maliuk, MD, PhD,[3] Tetyana Khyzhnyak, MD,[4] Yevhenia Tynna, MD,[4] Ihor Filipiuk, MD, PhD,[5] Nataliia Veresniuk, MD, PhD,[6] Larysa Zubrytska, MD,[7] Johan Quintens, MSc,[8] Karl Richir, MD,[8] and Sergiy Gerasymov, MD, PhD[9]

Downloaded from http://journals.lww.com/jlgt by BhDMf5ePHKav1zEoum1tQfN4a+kJLhEZgWhYQplfOHD33i3OOxlRyiYTvSF4CI9VC4/OAVpDDa8K2+Ya6H515kE= on 0

Objective: The aim of the study was to explore a role of oral intake of a mixture of 3 *Lactobacillus* species in recurrence of bacterial vaginosis (BV).

Materials and Methods: A phase 2 randomized parallel group prospective placebo-controlled study conducted at 7 clinical centers enrolled 18- to 45-years-old women with recent symptomatic BV cured with metronidazole. Within 48 hours after completion of metronidazole therapy, eligible women received 1 capsule of the verum (5.4 billion *Lactobacillus crispatus* LMG S-29995, *Lactobacillus brevis*, and *Lactobacillus acidophilus* in proportion of 60%, 20%, and 20%, respectively), or the placebo supplement 2 times daily for the first 7 days and 1 time daily for the next 8 to 120 days. The primary outcome measure was the percentage of recurrence of BV, which was defined as 3 of 4 Amsel criteria plus abnormal vaginal discharge/vulvar odor during 4 months of intake of the test dietary supplement. Differences between the groups were assessed with *Z* test for proportions.

Results: One hundred sixty-six women were analyzed in the verum (82 patients) and the placebo group (82 patients). Recurrence of BV was documented in 15 (18.3%) of 82 women in the verum group and 27 (32.1%) of 84 in the placebo group ($p = .014$). Rates of survival without BV rates were higher in the verum group (Cox *F* test, $p = .018$). Both verum and placebo supplements were well tolerated.

Conclusions: Oral intake of *L. crispatus* LMG S-29995, *L. brevis*, and *L. acidophilus* can significantly decrease percent of recurrences of BV

than 4 million women are treated for BV annually.[2] Bacterial vaginosis increases risk of sexually transmitted, pelvic inflammatory disease, infertility, spontaneous abortions, and delivery a premature baby.[3–6] It impairs quality of life, has a negative impact on job performance, and impairs intimate partner relations.[7,8] One of the treatment approaches to the symptomatic BV, recommended by the Centers for Disease Control, includes metronidazole tablets 500 mg taken orally twice a day for 7 days.[9] However, this protocol is associated with 58% recurrence rate with approximately more than 40% of cases occurring during the first 4 months.[10]

There is no consensus on the prevention of BV. In a series of small randomized trials, it has been shown that lactobacilli taken *per os* improve vaginal bacterial ecology and decrease recurrence rate of BV in heterogeneous groups of women.[11–14] The rationale behind the oral use of lactobacilli has served as indirect evidence for the present understanding that colonic bacteria can translocate into the vagina.[15] Women with BV are less likely to have rectal and vaginal colonization with *Lactobacillus crispatus*, a *Lactobacillus* species that is often absent in the vaginal microbiota of women with BV.[16] Use of DNA hybridization techniques has shown the same genetic types of lactobacilli in the rectum and vagina.[17,18]

The effect of oral use of lactobacilli has not been yet assessed

Lampiran 9. Referensi final 5

Received: 19 February 2021 | Revised: 7 May 2021 | Accepted: 11 May 2021

DOI: 10.1111/jam.15158

Journal of Applied Microbiology

ORIGINAL ARTICLE

Lactobacilli reduce recurrences of vaginal candidiasis in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study

X.-Y. Ang[1] | F.-Y.-L. Chung[1] | B.-K. Lee[1] | S.N.A. Azhar[2] | S. Sany[3] | N.S. Roslan[2,4] | N. Ahmad[5] | S.M. Yusof[6] | N. Abdullah[7] | N.N. Nik Ab Rahman[8] | N. Abdul Wahid[9] | Z.Z. Deris[2,4] | C.-E. Oon[10] | W.F. Wan Adnan[2,4] | M.-T. Liong[1]

[1]School of Industrial Technology, Universiti Sains Malaysia, Penang, Malaysia

[2]School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia, Kelantan, Malaysia

[3]Advanced Medical and Dental Institute, Universiti Sains Malaysia, Penang, Malaysia

[4]Hospital Universiti Sains Malaysia (HUSM), Health Campus, Kelantan, Malaysia

[5]Kota Bharu Health Clinic, Ministry of Health Malaysia, Kelantan, Malaysia

[6]Kubang Kerian Health Clinic, Ministry of Health Malaysia, Kelantan, Malaysia

[7]Pengkalan Chepa Health Clinic, Ministry

Abstract

Aims: The aim of this study was to investigate the effects of lactobacilli strains in preventing the recurrences of vaginal candidiasis (VC) in 78 pregnant women with VC (lactobacilli, $n = 39$; placebo, $n = 39$) and the potential benefits on quality of life.

Methods and Results: The lactobacilli putative probiotic (SynForU-HerCare; two capsules/day of 9·5 log CFU per capsule) or placebo was administered for 8-weeks in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Subjects were assessed for vaginal and gut health conditions at baseline, week-4 and week-8 via questionnaires. The vulvovaginal symptom questionnaire not only covered aspects pertaining to vulvovaginal symptoms but also the quality of life impacts such as emotional, social and sexual. The administration of lactobacilli reduced symptoms of irritation ($P = 0·023$) and discharge ($P = 0·011$) starting week-4 and continued after week-8 ($P < 0·05$), accompanied by reduced symptoms for burning after week-8 ($P = 0·046$) as compared

Downloaded from https://academic.oup.com/jambio/article/132/4/3168/6988