

REVIEW ARTICLE

PERBANDINGAN ANGKA KEKAMBUHAN *BACTERIAL VAGINOSIS* ANTARA TERAPI METRONIDAZOLE TUNGGAL DENGAN KOMBINASI METRONIDAZOLE DAN PROBIOTIK: METAANALISIS

Risna Ardianti Mitavania^{*1}, Azami Denas²

¹Departemen/SMF Obstetri Ginekologi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

²Divisi Uroginekologi Rekonstruksi, Departemen/SMF Obstetri Ginekologi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

*Correspondent Author: risnaardianti84@gmail.com

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: January, 20 2020

Received in revised form

February, 2020

Accepted:

February, 26 2019

Kata Kunci:

Bacterial Vaginosis, Terapi tunggal Metronidazole, Terapi Kombinasi Metronidazole dan Probiotik, Angka kekambuhan

ABSTRAK

Tujuan: Membandingkan angka kekambuhan pengobatan Metronidazole tunggal dibandingkan kombinasi Metronidazole dan Probiotik pada *Bacterial Vaginosis* (BV).

Metode: Pencarian data dilakukan pada *database* kedokteran (PUBMED, Cochrane *Database*) dengan menggunakan kata kunci: (1) *bacterial vaginosis* [judul] DAN (2) *Metronidazole single THERAPY* [judul] DAN *Combination THERAPY Metronidazole and Probiotik* [judul]. Kriteria inklusi: studi acak terandominasi, wanita BV usia reproduksi (18-50 tahun) dengan Nugent Score 7-10, intervensi yang diteliti Terapi Metronidazole tunggal dan terapi kombinasi Metronidazole dan probiotik, seluruh makalah terinklusi dapat diakses penuh, dan data dapat dianalisis secara akurat. Dilakukan perbandingan menggunakan analisis narasi dan meta-analisis (RevMan).

Hasil: Didapatkan tiga studi sesuai kriteria inklusi. Pada studi Anukam 2006 disimpulkan bahwa angka kekambuhan BV pada kelompok terapi Metronidazole tunggal yaitu sebesar 17/65 (26,1%). Pada studi Bradshaw, angka kekambuhan BV pada kelompok Metronidazole tunggal sebesar 39/150 (26%), sedangkan pada kelompok kombinasi sebesar 28/150 (18,67%). Pada studi Heczko, angka kekambuhan BV pada kelompok Metronidazole tunggal sebesar 15/81 (18,5%) dan pada kelompok terapi kombinasi sebesar 22/73 (30,1%). Secara keseluruhan angka kekambuhan BV dengan terapi Metronidazole tunggal adalah 71/291 (24,3%) dibandingkan dengan terapi kombinasi sebesar 50/288 (17,36%). **Kesimpulan:** Secara keseluruhan angka kekambuhan BV dengan terapi terapi kombinasi Metronidazole dan Probiotik didapatkan perbedaan yang signifikan bila dibandingkan dengan terapi Metronidazole tunggal ($Z = 2,04$; $p < 0,04$).

@2020 Medical and Health Science Journal. 10.33086/mhsj.v4i1.1443

PENDAHULUAN

Bacterial Vaginosis (BV) adalah infeksi vagina yang paling umum terjadi pada wanita usia reproduksi yang disebabkan pertumbuhan berlebihan bakteri anaerob dengan penurunan populasi *Lactobacillus* di vagina¹. BV sering terdiagnosis pada wanita usia reproduksi dengan keluhan keputihan yang mengganggu sehingga memeriksakan diri ke pusat kesehatan².

Untuk mendiagnosis BV ada berbagai metode, kriteria Amsel, Nugent skor, BV *Blue*

Test maupun PCR^{3,4}. Nugent Score dihitung jumlah dari *Lactobacillus*, *Gardnella* dan berbagai morfotipe bakteri perlapang pandang besar. Bila skor 0-3 (normal) 4-6 (BV Intermediate), dan 7-10 (BV definitif)^{3,5}.

Menurut Amsel (1983), BV ditegakkan bila didapatkan: cairan keputihan tipis keabuan, pH vagina > 4,5, *clue cell* (+) pada pewarnaan gram (sedikitnya 20% dari seluruh epitel pada sediaan basah), dan *whiff test* (+) yaitu apabila tes amin positif dimana sekret vagina berbau amis sebelum dan sesudah penambahan KOH

Correspondence: Risna Ardianti Mitavania

@2020 Medical and Health Science Journal. 10.33086/mhsj.v4i1.1443

Available at <http://journal2.unusa.ac.id/index.php/MHSJ>

10%⁶. Sedangkan BV *blue test* yaitu diteteskan BV *blue vial* (mengandung substrat kromogenik dari bakteri sialidase) selama 10 menit pada swab vagina. Dikatakan positif apabila berwarna biru kehijauan dan negative apabila berwarna kuning⁴.

Terapi Lini Pertama BV menurut CDC, 2015⁶ adalah Metronidazole oral 2x500 mg (selama 7 hari), Metronidazole gel 0,75% (5g intravagina) 1x1 selama 7 hari dan Clindamycin cream 2% (5 g intravagina) sebelum tidur selama 7 hari. Sedangkan menurut Oduyebo 2009 terapi lini pertama BV adalah pemberian 1 mg Metronidazole oral atau Clindamycin cream pervaginam, Metronidazole gel pervaginal selama 5 hari dan semuanya mempunyai efek jangka pendek yang serupa⁷.

Angka kekambuhan BV Jangka panjang setelah terapi Metronidazole oral selama 12 bulan adalah 58%⁸. BV terjadi dikarenakan ketidakseimbangan populasi mikroorganisme normal dengan pengurangan lactobasilus dan pertumbuhan berlebihan dari bakteri lain. Muncul konsep pendekatan terapi menggantikan kehilangan Lactobacillus menggunakan preparat probiotik yang akan menggantikan BV patogen. Terdapat hasil sedikit signifikan efisiensi terapi kombinasi Metronidazole dan probiotik dibandingkan Metronidazole tunggal pada BV⁹.

Tujuan

Tujuan penelitian ini untuk membandingkan angka kekambuhan BV antara pemberian terapi Metronidazole tunggal dibandingkan dengan kombinasi Metronidazole dan Probiotik.

Manfaat

Manfaat penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan terapi BV secara klinis dengan melihat perbandingan angka kekambuhan yang terjadi antara pemberian terapi Metronidazole tunggal dibandingkan dengan kombinasi Metronidazole dan Probiotik.

METODE

Strategi Pencarian Data

Pencarian literatur secara sistematis telah dilakukan dengan menggunakan PubMed dan *Cochrane Database* dalam rentang tahun 2000-2019 untuk memperoleh studi terkait perbandingan angka kekambuhan BV antara pemberian terapi tunggal Metronidazole dibandingkan dengan terapi kombinasi Metronidazole dan Probiotik berupa studi acak terandomisasi (*RCT/Randomized Controlled Trial*). Pencarian data dengan menggunakan kata kunci: Bacterial Vaginosis, Single THERAPY Metronidazole, Combination THERAPY Metronidazole dan Probiotik. Duplikasi judul dihilangkan. Abstrak dari masing – masing jurnal dinilai sesuai dengan kriteria inklusi.

Kriteria Inklusi

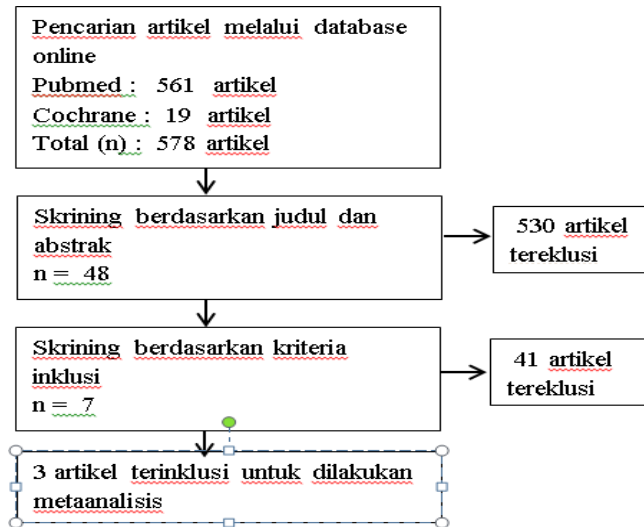
Beberapa kriteria berikut telah digunakan dalam pemilihan: (1) studi acak terandomisasi (RCT), (2) sampel pada jurnal: Wanita usia reproduksi (18-50 th) dengan diagnosis BV dengan hasil Nugent Score 7-10, (3) intervensi yang diteliti: Terapi Metronidazole tunggal, (4). Perbandingan : terapi Metronidazole dan probiotik, (5) Luaran : Angka kekambuhan dalam 30 hari, menggunakan Nugent score, (6) seluruh makalah terinklusi dapat diakses secara penuh, (7) data yang diperoleh dapat dianalisis secara akurat.

Kriteria eklusi

Kriteria eklusi yang digunakan : (1) Hamil atau menyusui, (2) hipersensitif terhadap Metronidazole, (3) didapatkan Candida Vaginitis dan (4) menggunakan pembersih kewanitaan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pencarian data di PubMed dan *Cochrane library* menghasilkan sebanyak 578 artikel. Dilakukan skrining berdasarkan kriteria inklusi yang telah dideskripsikan sebelumnya, didapatkan total 3 artikel yang terinklusi untuk metaanalisis. Proses skrining dan seleksi diilustrasikan menggunakan PRISMA *flowchart* (Gambar 1).



Gambar 1. Diagram alur proses seleksi studi menggunakan PRISMA *flowchart*

Karakteristik studi yang terinklusi dan karakteristik studi penelitian dapat dilihat pada tabel 1 dan tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik Studi yang terinklusi

Referensi	Negara	Desain studi	Kriteria Inklusi	Kriteria eksklusi	Populasi (Mtz/Mtz+Prob)	Intervensi	Comparison	Diagnosis BV	Luaran Primer
Anukam <i>et al</i> 2006	Nigeria	RCT	<ul style="list-style-type: none"> Wanita usia 18-44 th gejala BV Nugent score 7-10 BV blue test positif 	<ul style="list-style-type: none"> hamil menyusui proses infamasi genital termasuk Penyakit menular seksual menggunakan antibiotik sistemik atau pervaginal dalam dan selama 14 hari hipersensitif metronidazole 	65/60	Metronidazole 2 x 500 mg (sd 7 hari)	Metronidazole 2 x 500 mg (sd 7 hari) + Probiotik (Lactobacillus GR1 + RC14) 2x1 selama 14 hari	Nugent score + BV blue test positif	30 hari
Bradshaw <i>et al</i> 2012	Australia	RCT	<ul style="list-style-type: none"> wanita 18-50 th gejala BV Nugent score 7-10 Amsel kriteria ≥ 3 	<ul style="list-style-type: none"> HIV (+) Hamil Menyusui program hamil tidak berbahasa Inggris bukan beralamat Australia 	150/150	Metronidazole 2 x 400 mg (sd 7 hari)	Metronidazole 2 x 400 mg (sd 7 hari) + Probiotik (Lactobacillus KS400) 1x1 pervaginam	Nugent score	30 hari

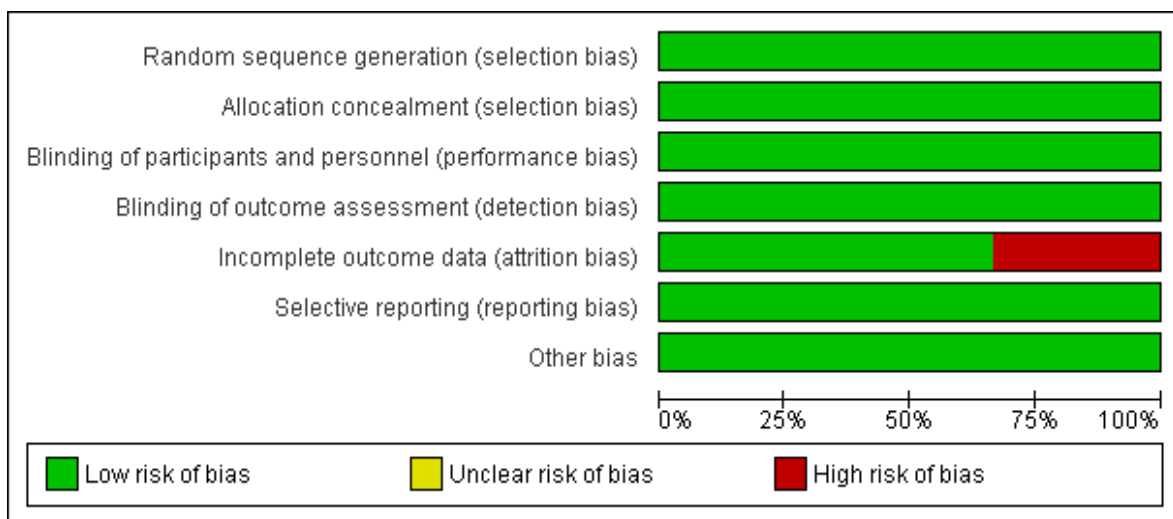
				<ul style="list-style-type: none"> • tidak dapat menjauhi vaginal seks selama terapi 			selama 12 hari		
Heczko <i>et al</i> 2015	Polandia	RCT	<ul style="list-style-type: none"> • -Wanita 18-50 th • Wanita Eropa dg haid teratur dan riwayat BV berulang • -Nugent score 7-10 • -Amsel kriteria ≥ 3 • tidak menggunakan vaginal douche selama terapi 	<ul style="list-style-type: none"> • hamil / menyusui • hipersensitif terhadap metronidazole • Candida vaginitis • perdarahan genitalia tanpa sebab yang jelas • Immunodefisiensi • Diabetes • Sakit mental • keganasan • kontrasepsi mekanik (diafragma, IUD, hormonal vaginal ring) • menggunakan preparat oral hormonal • berpartisipasi dalam penelitian lain 30 hari sebelumnya • menggunakan antibiotik dg alasan lain • terjadwal operasi atau Masuk Rumah sakit 	81/73	Metronidazole 2 x 500 mg (sd 7 hari)	Metronidazole 2 x 500 mg (sd 7 hari) + Probiotik 2 x 1 selama 14 hari	Nugent score	31 hari

Tabel 2. Karakteristik Studi Penelitian

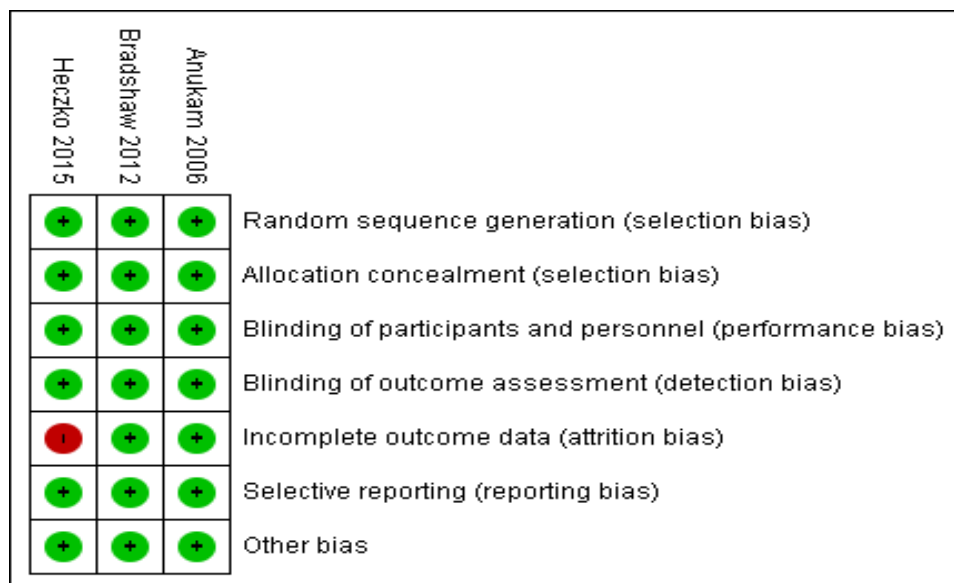
Penelitian	Randomisasi	Allocation concealment	Blinding
Anukam <i>et al</i> 2006	Menggunakan program komputer yang disiapkan oleh pihak farmasi	Subyek penelitian diberikan koding nomer dan preparat Metronidazole dan Probiotik disiapkan dalam kontainer yang berkode nomer oleh pihak farmasi	Peneliti maupun subyek penelitian tidak mengetahui preparat yang diberikan pada setiap subyek
Bradshaw <i>et al</i> 2012	Menggunakan urutan yang terkomputerisasi	Subyek penelitian diberikan nomer yang didapatkan secara komputerisasi, subyek mendapat kotak tersegel	Peneliti, subyek penelitian, perawat pemberi kode dan petugas mikroskopik tidak mengetahui

		yang tidak diketahui isinya, dan subyek diintruksikan membuka kotak tersebut di rumah	preparat yang diberikan pada setiap subyek
Heczko <i>et al</i> 2015	Randomisasi menggunakan blok yang terbagi menjadi 2 perlakuan	Subyek penelitian yang telah mendapat terapi antibiotik 2x1 selama 7 hari terbagi secara acak (blok randomisasi) dibagi menjadi 2 lengan studi. Subyek diberikan probiotik atau placebo dlm bentuk kapsul	Peneliti maupun subyek penelitian tidak mengetahui preparat yang diberikan pada setiap subyek

Meta-analisis disusun menggunakan *Review Manager (RevMan)* versi 5.3. (*Cochrane Collaboration*, Oxford, UK).

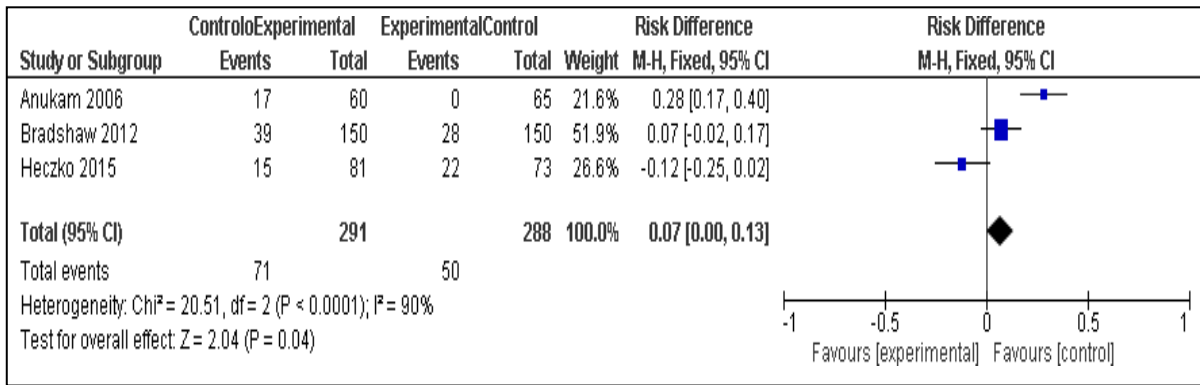


Gambar 2. Kesimpulan stratifikasi risiko bias pada seluruh artikel dalam metaanalisis



Gambar 3. Penilaian risiko bias penulis terhadap artikel terinklusi

Incomplete outcome data dari penelitian ini dikarenakan pada salah satu penelitian (Heczko 2015) menganalisis efikasi terapi secara per protokol. Sehingga tidak semua yang terinklusi dianalisis.

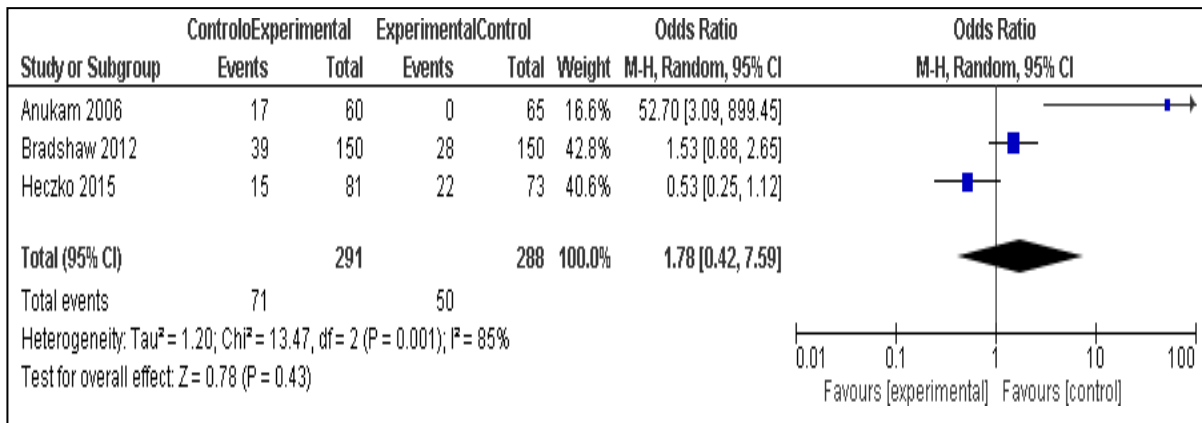


Gambar 4. Forest plot menampilkan angka kekambuhan pengobatan Metronidazole tunggal dibandingkan kombinasi Metronidazole dan Probiotik pada Bakterial Vaginosis

Dari gambar 4 dapat dilihat bahwa pada studi Anukam 2006 didapatkan bahwa angka kekambuhan BV pada kelompok terapi Metronidazole tunggal yaitu sebesar 17/60 (28,3%)¹⁰. Pada studi Bradshaw, angka kekambuhan BV pada kelompok Metronidazole tunggal sebesar 39/150 (26%), sedangkan pada kelompok kombinasi sebesar 28/150 (18,67%)⁹. Pada studi Heczko, angka kekambuhan BV pada kelompok Metronidazole tunggal sebesar

15/81 (18,5%) dan pada kelompok terapi kombinasi sebesar 22/73 (30,1%)¹¹.

Secara keseluruhan angka kekambuhan BV dengan terapi Metronidazole tunggal adalah 71/291 (24,3%) dibandingkan dengan terapi kombinasi sebesar 50/288 (17,36%). Secara keseluruhan angka kekambuhan BV dengan terapi Metronidazole tunggal dibanding terapi kombinasi Metronidazole dan Probiotik berbeda signifikan sebesar Z = 2,04 (p<0,04).



Gambar 5. Forest plot menampilkan Odds Ratio angka kekambuhan pengobatan Metronidazole tunggal dibandingkan kombinasi Metronidazole dan Probiotik pada Bakterial Vaginosis

Gambar 5 menunjukkan bahwa dari studi Anukam 2006 disimpulkan bahwa Odds Ratio angka kekambuhan BV pada kelompok terapi Metronidazole tunggal yaitu sebesar 52,79¹⁰. Pada studi Bradshaw didapatkan Odds Ratio sebesar 1,53⁸. Sedangkan pada studi Heczko, didapatkan Odds Ratio sebesar 0,53¹¹. Secara keseluruhan Odds ratio angka kekambuhan BV dengan terapi Metronidazole tunggal

dibandingkan dengan terapi kombinasi sebesar 1,78 berbeda signifikan dengan Z=0,78 (p=0,43).

KESIMPULAN

Pada metaanalisis yang dilakukan terhadap tiga studi RCT, secara keseluruhan didapatkan perbedaan yang signifikan (p<0,04) terhadap angka kekambuhan BV yang

dilakukan terapi kombinasi (Metronidazole dan Probiotik) bila dibandingkan terapi Metronidazole tunggal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bitew A, Abebaw Y, Bekele D and Mihret A. 2017. Prevalence of Bacterial Vaginosis: and Associated Risk Factor among Women Complaining of Genital Tract Infection. *International Journal of Microbiology*. Vol 2017 p 1-8
2. Jesper V, Crucciti T, Joris M., *et al.* 2014. Prevalence and Correlates of Bacterial VAginosis in Different Sub-Population of Women in Sub-Saharan Africa: A Cross-Sectional Study. *Plos One*; vol 9 (10) p 1-16
3. Reiter S and Kellogg S. 2019. Bacterial Vaginosis: A Primer for Clinicians *Postgraduate Medicine*, 131:1, 8-18
4. Kampan NC, Suffan SS, Ithin NS., *et al.* 2011. Evaluation of BV Blue Test Kit for The Diagosis of Bacterial Vaginosis. Elsevier. Vol (2) p 1-5
5. Courtney P, Niccle MG, Amanda L. 2017. Relationship between Nugent Score and Vaginal Exfoliation. *Public Library of Science*. 12 (5). p 1-27
6. CDC. 2015. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines-Bacterial Vaginosis
7. Vujic G, Jajac Knez A, Despot Stefanovic V, Kuzmic Vrbanovic V: 2013. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.
8. Bradshaw, S, *et al.* 2012. Efficacy of Oral Meronidazole with Vaginal Clindamycin or Vaginal Probiotic for Bacterial Vaginosis: Radomised Placebo-Controlled Double-Blind Trial. *Plos One*. April (2012) vol 7. e34540 1.
9. Tan H., *et al.* 2017. Effect of Metronidazole combined probiotics over metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analiysis of randomized clinical tials. *Arch Gynecol Obstet*.
10. Anukam, K. *et al.* 2006. Augmentation of antimicrobial therapy of bacterial vaginosis with oral *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double blind, placebocontrolled trial. *Science direct. Microbes and Infection* 8 (2006) 1450-1454
11. Heczko, B., *et al.* 2015. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *BMC Women;s Health*. 15: 115