



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial : Trias epidemiologis : Pendekatan memahami orkestra sistem imunologi kulit

Uji klinis sampo formulasi khusus pada pasien ketombe dan dermatitis seboroik ringan pada skalp

Tingkat pengetahuan dan sikap pekerja binatu terhadap dermatitis kontak

Korelasi antara kadar superoksida dismutase dengan malondialdehid pada jaringan keratosis seboroik

Psoriasis vulgaris berat diterapi mikofenolat mofetil: tantangan dalam pengobatan

Terapi dapson pada pemfigoid bulosa

Modern wound dressing pada ulkus trofik pasien kusta tipe lepromatosa

Peningkatan enzim transaminase pada kusta

Korelasi gambaran histopatologi, teknik biopsi dan manifestasi klinis vaskulitis leukositoklastik kutan

Peran mikrobiom pada infeksi menular seksual

Melasma dalam sudut pandang genetik

MDVI	Vol. 46	No. 3	Hal : 116 - 166	Jakarta Juli 2019	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	-----------------	----------------------	----------------

PERAN MIKROBIOM PADA INFEKSI MENULAR SEKSUAL

Wresti Indriatmi

*Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

ABSTRAK

Komposisi mikrobiota saluran reproduksi berkaitan dengan kesehatan reproduksi dan ketahanannya terhadap infeksi menular seksual, terutama pada perempuan. Saluran reproduksi perempuan dan laki-laki dapat terpajan dengan komunitas mikroba asing selama aktivitas seksual. Proteksi oleh mikrobiota vagina sehat terhadap infeksi virus dapat diperankan oleh efek virusidal langsung atau oleh faktor pertahanan alamiah yang terdapat di dalam lingkungan vagina. Flora vagina abnormal yang kekurangan lactobacilli dihubungkan dengan kemudahan terinfeksi Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, serta Trichomonas vaginalis. Pada laki-laki, mikrobiota dapat ditemukan pada genitalia bagian bawah, terutama penis, yang dapat dipengaruhi oleh sirkumsisi. Sirkumsisi dapat mengurangi risiko beberapa infeksi menular seksual (IMS), yaitu herpes simplex virus (HSV), human papillomavirus (HPV), dan human immunodeficiency virus (HIV) dengan cara mengubah mikrobiota penis dan lingkungan imunitas lokal. Mikrobiota pada rektum juga berperan bila hubungan seksual dilakukan secara anogenital reseptif. Dengan demikian, penularan patogen infeksi menular seksual akan dipengaruhi oleh komposisi mikrobiota genital atau pun rektum.

Kata kunci: *mikrobiom, mikrobiota, infeksi menular seksual*

ABSTRACT

The composition of microbiota in reproductive tract is related to reproductive health and the resilience to sexually transmitted infections (STI), especially in women. The reproductive tract of men and women are exposed to foreign microbial communities during sexual activities. The protection exerted by healthy vaginal microbiota towards viral infections can be ascribed to a direct virucidal effect or to the maintenance of natural defense factors present in the vaginal milieu. Abnormal vaginal flora lacking lactobacilli is associated with the acquisition of infections by Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and Trichomonas vaginalis. In men, microbiota exists in lower male genital tract, especially penis, which is affected by the circumcision. Circumcision may reduce the risk of several STI, such as HIV, herpes simplex virus, and human papillomavirus by altering the penile microbiota and local immune milieu. The rectal microbiota can also be affected by receptive anal intercourse. Therefore, the transmission of STI pathogen can be influenced by the composition of the genital or rectal microbiota.

Key words: *microbiome, microbiota, sexually transmitted infection*

Korespondensi:
Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat
Telp: 021 31935383
Email: wresmi@gmail.com;
wresti.indriatmi@ui.ac.id

PENDAHULUAN

Tubuh manusia dihuni oleh serangkaian mikroorganisme yang secara kolektif disebut sebagai mikrobiota manusia, terdiri atas bakteri, *microeukaryotes*, dan virus. Mikrobiota manusia di dalam habitat yang spesifik disebut sebagai mikrobiom. Habitat tubuh yang berbeda mengandung komunitas mikroba yang berbeda baik komposisi dan fungsinya. Setiap habitat tubuh mengandung spesies bakteri yang khas untuk masing-masing bagian tubuh. Perbedaan dalam komposisi mikroba menimbulkan perbedaan kapasitas metabolik dan fungsi agregat dari mikrobiom manusia.¹⁻³ Mikrobiom manusia sangat bervariasi, baik pada orang yang sama, maupun di antara orang-orang yang berbeda.⁴ Terdapat lima regio yang dapat mewakili ekosistem mayor tubuh manusia, yaitu rongga mulut, rongga hidung, kulit, gastrointestinal dan urogenital.¹

Permukaan mukosa genital perempuan merupakan biosistem yang kompleks, sebagai penghalang terhadap dunia luar dan ikut berperan dalam sistem imunitas defensif, baik alamiah maupun didapat. Kompartemen mukosa ini dapat beradaptasi terhadap lingkungan tidak steril dan bersifat dinamis melalui berbagai stimuli inflamasi/antigenik yang berkaitan dengan hubungan seks dan mikrobiota vagina endogen. Pada perempuan, terdapat bukti yang kuat bahwa komposisi mikrobiota saluran reproduksi berkaitan dengan kesehatan reproduksi dan ketahanannya terhadap infeksi menular seksual.²

Pada laki-laki telah diketahui bahwa mikrobiota dapat ditemukan pada genital bagian bawah. Lingkungan anatomis penis, berbeda dengan uretra dan sulkus koronarius. Studi tentang regio sulkus koronarius umumnya mengenai penyebab balanopostitis serta dampak sirkumsisi terhadap transmisi seksual patogen termasuk *herpes simplex virus* (HSV), *human papillomavirus* (HPV), dan *human immunodeficiency virus* (HIV). Studi tentang uretra umumnya untuk mengetahui keterlibatan mikrobiota dengan patogen infeksi menular seksual dan *mycoplasma*. Kedua lokasi tersebut terpapar dengan komunitas mikroba asing selama aktivitas seksual.²

Hingga saat ini belum banyak dibahas mengenai mikrobiota yang dapat dijumpai pada traktus urogenital laki-laki dan perempuan serta kaitannya dengan kejadian infeksi menular seksual. Tinjauan pustaka ini akan membahas mengenai peranan mikrobiom pada regio yang berkaitan dengan hubungan seksual, terutama di daerah genital perempuan dan laki-laki, serta rektum mengingat telah banyak terjadi hubungan seks anogenital.

Mikrobiota pada genitalia perempuan

Traktus reproduksi bagian bawah perempuan merupakan tempat tinggal mikroba, yang dikenal sebagai mikrobiota vagina, yang berperan penting dalam mempertahankan kesehatan dan menjaga terhadap penyakit infeksi. Mikroba-mikroba ini merupakan contoh simbiosis mutualisme, yaitu mikroba melindungi pejamunya, dan sebaliknya mikroba akan mendapat tempat tinggal yang kaya nutrisi, dan kurang oksigen.⁵

Secara anatomis anus, vagina, dan orifisium uretra terletak berdekatan, sehingga vulva mudah sekali terkontaminasi oleh mikrobiota dari anus atau uretra. Pengaruh populasi sumber-sumber tersebut terhadap mikrobiota vulva dipengaruhi juga oleh sejumlah faktor lain, termasuk kebersihan pribadi, pakaian yang bersifat oklusif, serta bentuk anatomi.⁶

Vagina manusia merupakan organ yang tidak hanya menjadi jalan lintasan untuk cairan vagina, darah menstruasi, sperma, dan neonatus, tetapi dapat sangat mempengaruhi kesehatan reproduksi. Mikrobiom vagina didominasi terutama oleh *Lactobacillus spp.*⁷ Namun berbagai penelitian menunjukkan beragam bakteri dapat ditemukan di vagina yang sehat, sekalipun dalam jumlah yang jauh lebih sedikit, yaitu *Staphylococcus*, *Ureaplasma*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Gardnerella*, *Bacteroides*, *Mycoplasma*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Veillonella*, *Bifidobacterium*, dan *Candida*.⁸

Sampai saat ini telah diketahui lebih dari 120 spesies *lactobacillus*. Pada vagina perempuan usia reproduktif dapat ditemukan lebih dari 10 spesies yang berbeda. Meskipun demikian, seorang perempuan biasanya didominasi oleh satu atau dua spesies, yang paling sering adalah *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, dan *L. iners*.⁹ Menariknya, latar belakang etnis perempuan dapat memengaruhi mikrobiota vagina, misalnya perempuan berkulit putih/ Kaukasia didominasi oleh *L. iners*, perempuan Asia oleh *L. crispatus*, perempuan kulit hitam dan hispanik oleh *L. jensenii*. Namun, pada sejumlah perempuan lain tidak ditemukan *Lactobacilli*.¹⁰ Hal ini dapat menjelaskan perbedaan kerentanan terhadap IMS dan HIV pada populasi yang berbeda.¹¹ Variasi jenis flora ini sangat dinamis, dipengaruhi oleh siklus menstruasi dan perilaku seksual. Tampaknya flora ini berada dalam keseimbangan yang stabil dan sistem vagina sehat cukup kuat untuk mengatasi gangguan dari luar.¹²

Lactobacillus spp. mengatur keseimbangan sitokin proinflamasi di dalam sekret vagina. Selain itu *Lactobacillus* dapat menghalangi kolonisasi dan invasi beberapa jenis patogen, karena dapat menghasilkan asam laktat, *hydrogen peroxide* (H₂O₂), dan *bacteriocins*. Berkurangnya *Lactobacilli spp.* dalam vagina dihubungkan dengan pertumbuhan bakteri anaerob yang berlebihan seperti yang terjadi pada vaginosis bakterial, serta meningkatkan kerentanan terhadap IMS yang disebabkan bakteri atau virus.¹³ Asam laktat terutama akan dihasilkan lebih banyak bila pH cairan vagina rendah, menunjukkan aktivitas antimikroba di traktus urogenital, antara lain *Neisseria gonorrhoea* dan HIV.¹¹

Populasi bakteri vagina normal dapat melindungi terhadap infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV). *Lactobacilli* yang mendominasi mikrobiota vagina sehat menghasilkan asam laktat yang bersifat virusidal.¹⁴ Sebaliknya, perempuan dengan flora vagina yang mengandung sedikit *Lactobacillus*, akan meningkat kerentanannya terhadap IMS yang disebabkan oleh virus selain HIV, yaitu HPV¹⁵ dan HSV.¹⁶ Berbagai studi menunjukkan bahwa flora vagina abnormal yang kekurangan *Lactobacilli* dihubungkan dengan risiko terinfeksi *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, serta *Trichomonas*

vaginalis.^{17, 18} Sebuah studi juga menunjukkan bahwa *T. vaginalis* dikaitkan dengan proporsi tinggi *Mycoplasma* dan anaerob.¹⁸

Pada perempuan, flora vagina yang didominasi oleh *Lactobacillus* dapat mengurangi risiko tertular HIV, dan juga penularan HIV kepada pasangan seksual laki-laki. Infeksi genital oleh HSV-2 merupakan kofaktor yang bermakna dalam penularan HIV dan, serupa dengan HIV, infeksi ini berhubungan dengan perubahan flora vagina. Kekurangan *Lactobacillus* dalam flora vagina merupakan faktor risiko untuk infeksi HSV-2. Frekuensi infeksi HSV-2 paling rendah pada perempuan dengan flora vagina normal, dan lebih tinggi secara bermakna pada perempuan dengan vaginosis bakterial. Serupa dengan itu, seroprevalensi HSV-2 paling rendah pada perempuan dengan *Lactobacillus* vagina yang menghasilkan H₂O₂, sedang pada perempuan dengan kolonisasi *Lactobacillus* yang tidak menghasilkan H₂O₂, paling tinggi pada perempuan tanpa *Lactobacillus* di dalam vaginanya. Temuan studi terakhir pada perempuan penaja seks juga menunjukkan kaitan antara HSV-2 dengan vaginosis bakterialis (VB). Infeksi HSV-2 ditemukan lebih sering secara bermakna pada pasien VB dibandingkan dengan tanpa VB. Metabolit *Lactobacillus* dengan aktivitas antimikroba dapat secara langsung melindungi genitalia terhadap infeksi virus.¹⁷

Mikrobiota vagina merupakan ekosistem terbuka yang secara bermakna dipengaruhi oleh hubungan seksual. Semen mengandung beberapa faktor, berupa protein saluran reproduksi laki-laki, penanda inflamasi dan mikroorganisme. Alkalinisasi lingkungan vagina selama hubungan seks dapat mempercepat pergantian mikrobiota yang didominasi *Lactobacilli* dengan mikroorganisme terkait VB. Ekosistem vagina sangat berfluktuasi, bila terjadi ketidakseimbangan dalam sistem ini akan menyebabkan berbagai penyakit termasuk infeksi saluran kemih dan juga infertilitas.²

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa kekerapan berhubungan seksual, banyak pasangan seksual, sering melakukan seks oral reseptif, seks anal reseptif sebelum hubungan seks melalui vagina, serta melakukan hubungan seks dengan laki-laki yang tidak disirkumsisi akan menimbulkan fluktuasi pada mikroba vagina yang berperan dalam episode VB.^{19, 20} Telah dibuktikan pula bahwa pasangan seksual juga mengandung galur *BV-associated Gardnerella vaginalis* yang sama.²¹ Newton dkk.²² meneliti 617 perempuan dalam sebuah studi longitudinal (data dasar, 6 dan 12 bulan) mengenai dampak perilaku seksual terhadap mikrobiota vagina. Mereka menemukan dampak yang sangat kecil pada perilaku seksual terhadap mikrobiota vagina, namun *Streptococcus agalactiae* dikaitkan dengan banyak pasangan seksual dan kunilingus, sedangkan *Candida sp.* dengan felasio dan kekerapan hubungan seks.

Mikrobiota pada genitalia laki-laki

Komposisi mikrobiom penis dan maknanya terhadap kesehatan masih kurang dipahami, dibandingkan dengan mikrobiom traktus urogenital perempuan. Selama ini,

traktus urogenital laki-laki, terutama uretra, selalu dianggap steril dan hanya dikolonisasi oleh mikrobiota yang bersifat transien, kecuali pada laki-laki yang menderita IMS. Hal yang mendukung temuan tersebut adalah infeksi saluran kemih (ISK) pada laki-laki yang relatif jarang dibandingkan dengan perempuan. Pertemuan antara traktus urinarius distal dengan traktus reproduksi laki-laki, menyebabkan aliran urin dapat membilas muara saluran tersebut secara bersamaan. Selain itu, pada laki-laki, orifisium uretra terpisah jauh dari anus. Kaitan epidemiologik antara sirkumsisi dengan kerentanan terhadap IMS pada laki-laki, dan *dysbiosis* mikrobiom vagina perempuan, menunjukkan bahwa komposisi dan dinamika mikrobiom urogenital laki-laki juga dapat memengaruhi kesehatan.⁸

Komunitas mikroba pada traktus genitourinarius laki-laki dapat berbeda tergantung dari lokasi anatomis. Sebagai contoh, mikrobiota penis dipengaruhi oleh kulit prepusium sehingga komunitas bakteri pada laki-laki yang disirkumsisi tidak sama dengan laki-laki yang tidak disirkumsisi. Beberapa patogen mampu naik ke traktus genitourinarius dan menimbulkan peradangan serta penyakit pada struktur bagian dalam, yaitu uretra, epididimis, prostat, kandung kemih, atau ginjal.²³

Selain patogen, sirkumsisi dapat pula memengaruhi bakteri komensal yang secara alamiah mendiami permukaan penis. Price dkk.²⁴ melaporkan bahwa famili bakteri yang berbeda dapat ditemukan sesudah sirkumsisi. Spesies bakteri anaerob, yang dihubungkan dengan VB pada perempuan, dapat ditemukan dalam jumlah yang sangat banyak pada permukaan penis yang tidak disirkumsisi. Pada laki-laki yang tidak disirkumsisi, sulkus koronarius ditutupi oleh prepusium, dan daerah subpreputium dapat menimbulkan lingkungan anaerob yang baik untuk pertumbuhan beberapa spesies bakteri. Perubahan mikrobiologik dari suasana anaerob sesudah sirkumsisi dapat menurunkan inflamasi yang baru timbul, sehingga mengurangi kemungkinan sebuah partikel HIV bertemu dengan sel imun untuk memulai infeksi. Hal ini mungkin dapat menjelaskan kaitan antara tipe bakteri di permukaan penis dengan kemudahan penularan HIV.²⁵

Beberapa famili bakteri anaerob akan berkurang sesudah sirkumsisi. Beberapa bakteri yang berdiam di vagina manusia dapat ditemukan lebih sering pada laki-laki yang tidak disirkumsisi. Diduga rongga subpreputium bertindak sebagai *reservoir* untuk bakteri misalnya *Gardnerella vaginalis* dan spesies *Sneathia*. Famili bakteri yang berhubungan dengan kulit manusia normal kian bertambah banyak sesudah sirkumsisi, termasuk *Staphylococcaeae* dan *Corynebacteriaceae*, dan komunitas bakteri tampak lebih homogen. Studi ini penting, karena mungkin akan dapat menjawab pertanyaan mengenai bagaimana sirkumsisi dapat mengurangi risiko beberapa IMS, yaitu HSV, HPV, dan HIV, dengan cara mengubah mikrobiota penis dan lingkungan imunitas lokal.²⁴

Mikrobiota permukaan penis juga dapat dipengaruhi oleh kebersihan personal, kadar kebersihan yang berbeda dapat mengakibatkan perkembangbiakan beberapa spesies bakteri yang berbeda. Hal ini berkorelasi dengan seropositif HIV. Kulit penis memiliki berbagai tingkat kelembaban. Dinh dkk.

melaporkan bahwa seropositif HIV sebesar 66,3% didapatkan pada kulit penis yang lembab, dibandingkan dengan 45,9% yang tidak lembab (nilai $p < 0,001$). Hasil ini menimbulkan dugaan bahwa keberadaan prepusium dapat mengganggu lingkungan mikro pada atau dekat permukaan penis, yang pada gilirannya akan memengaruhi kerentanan terhadap HIV.²⁵

Mikrobiota uretra laki-laki dapat diperiksa dengan pemeriksaan berbasis asam nukleat. Dong dkk.²⁶ membandingkan mikrobiom urin dan spesimen apus uretra dari 32 laki-laki dengan *multiplex 16S rRNA gene PCR* dan *deep pyrosequencing*. Ternyata mikrobiom yang berasal dari urin pancaran pertama maupun spesimen apus uretra hampir mirip, tidak tergantung pada status IMS atau peradangan uretra. Nelson dkk.²⁷ menggunakan *Sanger sequencing of 16S rRNA gene* berskala besar untuk mendapatkan gambaran komunitas mikroba dalam urin pancaran pertama yang dikumpulkan dari kelompok laki-laki dewasa aktif seksual. Analisis kelompok menunjukkan perbedaan yang mencolok antara orang yang positif IMS dan tanpa IMS. Mikrobiom urin pada laki-laki dengan IMS didominasi oleh bakteri anaerob yang tidak dapat dibiak, yang sangat jarang ditemukan pada laki-laki tanpa IMS.

Efek mikrobiota traktus genital terhadap kesehatan laki-laki masih sedikit yang diketahui. Diduga bahwa kolonisasi bakteri pada sulkus koronarius dan uretra dapat juga berdampak pada risiko IMS. *Lactobacilli* tidak banyak ditemukan pada genital laki-laki dibandingkan pada vagina, meskipun dapat ditemukan dalam urin dan apusan uretra, sehingga mungkin dapat berperan sebagai proteksi terhadap mikroorganisme asing.² Mikrobiota sulkus koronarius diduga dapat menjawab mengenai efek sirkumsisi terhadap risiko terinfeksi HIV dan IMS lain, karena *biotope* komunitas anaerob dan negatif-Gram menghilang sesudah sirkumsisi.^{13,24} Pengurangan bakteri anaerob sesudah sirkumsisi dapat melindungi terhadap penularan HIV dan IMS lain. Bagaimana pun juga, data yang ada saat ini belum cukup untuk menyimpulkan apakah mikroba yang berkaitan dengan IMS, ditularkan bersamaan atau menyusul setelah timbul IMS.²⁴

Mikrobiota pada Rektum

Mikrobiota rektum penting dalam menimbulkan respons imun mukosa sebagai pertahanan diri terhadap patogen infeksius selama hubungan seks anogenital reseptif.²⁸ Mikrobiota rektum didominasi oleh 5 *phyla*, yaitu *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, and *Fusobacteria*, sesuai urutan jumlah terbanyak. Studi terdahulu menduga terjadi peningkatan *Fusobacteria* di antara orang-orang dengan infeksi HIV lanjut yang belum diterapi obat antiretrovirus (ARV).²⁹ Penularan melalui rektum merupakan jalan utama penularan HIV pada laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki (LSL). Infeksi HIV dikaitkan dengan pengurangan secara bermakna keragaman spesies mikroba pada mukosa rektum. Individu yang terinfeksi HIV banyak mengandung *Fusobacteria*, *Anaerococcus*, *Peptostreptococcus*, dan *Porphyromonas*, namun terdapat sangat kurang *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, dan *Lachnospira*.³⁰

Keunikan mikrobiom rektum merupakan faktor lain yang menyebabkan *Chlamydia* sulit dihilangkan dari rektum. Terdapatnya indol dalam rektum dapat membantu kesembuhan *Chlamydia* di lokasi ini dari serangan oleh pejamu, sehingga dapat memengaruhi respon *Chlamydia* terhadap pengobatan.³¹ Terdapat dugaan bahwa berbagai cara berhubungan seks dan jumlah pasangan seksual pada LSL akan menimbulkan ekosistem baru yang mempermudah transmisi infeksi *Neisseria gonorrhoeae* yang resisten antibiotik. Masih harus dibuktikan apakah ekosistem ini juga akan mempermudah penularan HIV. Meskipun *dysbiosis* mikrobiota usus bertambah seiring dengan progresivitas infeksi HIV, masih belum jelas apakah mikrobiota usus LSL tanpa HIV berbeda dengan laki-laki heteroseks tanpa HIV.³²

SIMPULAN

Agar dapat melakukan tata laksana IMS dengan baik, perlu dipahami lebih dalam tentang mikrobiom di area genital. Perilaku dan cara hubungan seksual berpengaruh pada penularan patogen IMS yang merupakan mikrobiota genital ataupun rektum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mitreva M. The microbiome in infectious diseases. Dalam: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, penyunting. Infectious diseases. Edisi ke-4. Amsterdam: Elsevier Limited; 2017.h.68-74.
2. Mandar R. Microbiota of male genital tract: Impact on the health of man and his partner. *Pharmacol Res.* 2013;69:32-41.
3. Aagaard K, Luna RA, Versalovic J. The human microbiome of local body sites and their unique biology. Dalam: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, penyunting. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders; 2015.h.11-8.
4. Huse SM, Ye Y, Zhou Y, Fodor AA. A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PLoS ONE.* 2012;7(6):e34242.
5. Danielsson D, Teigen PK, Moi H. The genital econiche: focus on microbiota and bacterial vaginosis. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1230:48-58.
6. Davis CC, Berg RW. Microbial ecology of the vulva. Dalam: Farage MA, Maibach HI, penyunting. The vulva. Physiology and clinical management. Edisi ke-2. Boca Raton: CRC Press; 2017.h.22-8.
7. Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol.* 2018;26:16-32.
8. Bengtson E, Forney LJ, Nelson DE. The human urogenital microbiome. Dalam: Marchesi JR, penyunting. The human microbiota and microbiome. Oxfordshire: CABI; 2014.h.32-56.
9. Mendling W. Vaginal microbiota. Dalam: Schwartz A, penyunting. Microbiota of the human body. Implications in health and disease. Switzerland: Springer International Publ; 2016.h.83-94.
10. Hickley RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ.

- Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res.* 2012;160:267-82.
11. Sadiq ST, Hay P. The vaginal microbiota in health and disease. Dalam: Nibali L, Henderson B, penyunting. *The human microbiota and chronic disease: dysbiosis as a cause of human pathology.* New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2016.h.263-72.
 12. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UME, Zhong X, dkk. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 2012;4:132ra52.
 13. Nelson DE, Dong Q, van der Pol B, Toh E, Fan B, Katz BP, dkk. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS ONE* 2012;7(5): e36298.
 14. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, dkk. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *PNAS.* 2011;108(Suppl. 1):4680-7.
 15. Rodriguez-Cerdeira C, Sanchez-Blanco E, Alba A. Evaluation of association between vaginal infections and high-risk human papillomavirus types in female sex workers in Spain. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012.
 16. Chernes TL, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. Risk factors for infection with herpes simplex virus type 2: role of smoking, douching, uncircumcised males, and vaginal flora. *Sex Trans Dis.* 2003;30(5):405-10.
 17. Nardis C, Mosca L, Mastromarino P. Vaginal microbiota and viral sexually transmitted diseases. *Ann Ig.* 2013;25:443-56.
 18. Brotman RM, Bradford LL, Conrad M, Gajer P, Ault K, Peralta L, dkk. Association between *Trichomonas vaginalis* and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women. *Sex Trans Dis.* 2012;39(10):807-12.
 19. Chernes TL, Hillier SL, Meyn LA, Busch JL, Krohn MA. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis.* 2008;35:78-83.
 20. Brotman RM, Ravel J, Cone RA, Zenilman JA. Rapid fluctuation of the vaginal microbiota measured by Gram stain analysis. *Sex Transm Infect.* 2010;86:297-302.
 21. Eren AM, Zozaya M, Taylor CM, Dowd SE, Martin DH, Ferris M. Exploring the diversity of *Gardnerella vaginalis* in the genitourinary tract microbiota of monogamous couples through subtle nucleotide variation. *PLoS ONE.* 2011;6:e26732.
 22. Newton ER, Piper JM, Shain RN, Perdue ST, Peairs W. Predictors of the vaginal microflora. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:845-55.
 23. Sycuro LK, Fredricks DN. Microbiota of the genitourinary tract. Dalam: Fredricks DN, penyunting. *The human microbiota. How microbial communities affect health and disease.* Hoboken: John Wiley & Sons, Inc; 2013.h.167-210.
 24. Price LB, Liu CM, Johnson KE, Aziz M, Lau MK, Bowers J, dkk. The Effects of Circumcision on the Penis Microbiome. *PLoS ONE.* 2010;5(1):e8422.
 25. Dinh MH, Fahrback KM, Hope TJ. The role of the foreskin in male circumcision: an evidence-based review. *Am J Reprod Immunol.* 2011;65:279-83.
 26. Dong Q, Nelson DE, Toh E, Diao L, Gao X, Fortenberry JD, dkk. The microbial communities in male first catch urine are highly similar to those in paired urethral swab specimens. *PLoS ONE.* 2011;6(5):e19709.
 27. Nelson DE, van der Pol B, Dong Q, Revanna KV, Fan B, Easwaran S, dkk. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PLoS ONE.* 2010;5(11):e14116.
 28. Denny JE, Powell WL, Schmidt NW. Local and long-distance calling: conversations between the gut microbiota and intra and extra-gastrointestinal tract infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:41.
 29. Nowak RG, Bentzen SM, Ravel J, Crowell TA, Dauda W, Ma B, dkk. Rectal microbiota among HIV-uninfected, untreated HIV, and treated HIV-infected in Nigeria. *AIDS* 2017;31:857-62.
 30. McHardy IH, Li X, Tong M, Ruegger P, Jacobs J, Borneman J, dkk. HIV Infection is associated with compositional and functional shifts in the rectal mucosal microbiota. *Microbiome.* 2013;1:26.
 31. Hocking JS, Kong FYS, Timms P, Huston WM, Tabrizi SN. Treatment of rectal chlamydia infection may be more complicated than we originally thought. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:961-4.
 32. Burgener A, McGowan I, Klatt NR. HIV and mucosal barrier interactions: consequences for transmission and pathogenesis. *Curr Opin Immunol.* 2015;36:22-30.