

618.15
4116
5



**STUDI PREVALENSI DAN
KEBERHASILAN TERAPI VAGINOSIS BAKTERIALIS
PADA IBU HAMIL**

DEWI ANGGARAWATI

TESIS

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2003**

UPT-PUSTAKA UNIP

018.15
AMG
5 29

**STUDI PREVALENSI DAN
KEBERHASILAN TERAPI VAGINOSIS BAKTERIALIS
PADA IBU HAMIL**

**Diajukan kepada Bagian Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
sebagai syarat untuk memperoleh
gelar Dokter Spesialis
dalam bidang Obstetri Ginekologi**

UPT-POSTIF UNDIP	
Nb. Daft:	W31/T/FK/e1
Tgl.	15/8 03

Oleh

DEWI ANGGARAWATI

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2003**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : STUDI PREVALENSI DAN KEBERHASILAN TERAPI
VAGINOSIS BAKTERIALIS PADA IBU HAMIL

Ruang Lingkup : Obstetri Ginekologi

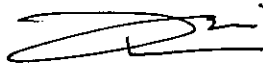
Pelaksana Penelitian

Nama : dr. Dewi Anggarawati

NIP : -

Pembimbing : Prof. dr. Ariawan Soejoenoes, SpOG-KFM
dr. Anantyo Binarso, SpOG-KFM

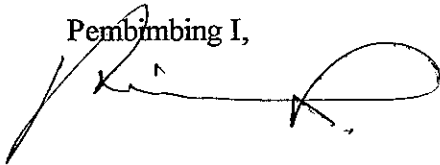
Peneliti,



dr. Dewi Anggarawati

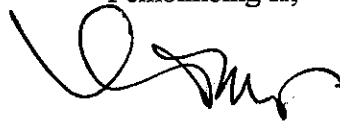
Disetujui Oleh

Pembimbing I,



Prof. dr. Ariawan Soejoenoes, SpOG-KFM
NIP. 130 177 746

Pembimbing II,



dr. Anantyo Binarso, SpOG-KFM
NIP. 140 080 347

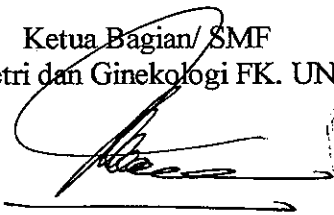
Penelitian ini dilakukan
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Obstetri Ginekologi

Hasil penelitian ini merupakan milik :
Bagian/ SMF. Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi
Semarang

Telah diajukan dan disetujui

Semarang, 24-6-2003

Ketua Bagian/ SMF
Obstetri dan Ginekologi FK. UNDIP



Prof. dr. Noor Pramono, MMedSc. SPOG
NIP. 130 345 800

Ketua Program Studi PPDS I
Obstetri dan Ginekologi FK. UNDIP



dr. Suprijono K. SpOG-KOnk
NIP. 140 090 806



KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji ke hadirat Allah SWT yang karena rahmat dan berkahNya tesis dengan judul “**Studi prevalensi dan keberhasilan terapi Vaginosis Bakterialis pada ibu hamil**” dapat saya selesaikan dengan baik. Tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, untuk mendapatkan gelar Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi.

Dari sanubari saya yang terdalam dengan ketulusan hati dan rasa hormat, saya mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah secara langsung maupun tidak langsung membantu dan membimbing saya selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dan juga selama saya melaksanakan dan menyelesaikan tesis ini, khususnya saya tujukan kepada :

1. **Prof. dr. Noor Pramono, Mmed.Sc, SpOG-KFER** selaku Ketua Bagian/Kepala SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan dan membimbing saya selama mengikuti pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekolog.
2. **dr. Suprijono Kartodarsono, SpOG-KOnk** selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Pendidikan Dokter Spesialis I Bidaang Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang selalu membimbing dan mengarahkan saya agar dapat meningkatkan pengetahuan daan ketrampilan dalam bidang Obstetri dan Ginekologi.
3. **Prof. dr. Ariawan Soejoenoes, SpOG-KFM dan dr Anantyo Binarso, SpOG-KFM** yang selaku pembimbing selama ini dengan penuh perhatian dan kesabaran telah membimbing dan mengarahkan saya hingga selesainya tesis ini.

4. Para Guru dan Gurubesar di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang dengan kearifan, kesabaran dan ketekunannya telah memberi kesempatan, bimbingan, arahan kepada saya selama mengikuti pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang dan Ginekologi.
5. Seluruh Staf Bagian Obsteri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan bekal pengetahuan dan ketrampilan selama saya mengikuti Prograam Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri daan Ginekologi.
6. dr Winarto, SpMK, SpM(K) kepala laboratorium Mikrobiologi yang telah membantu dalam proses penelitian tesis saya ini.
7. Sejawat Residen Bagian Obstetri dan Ginekologi, Bidan dan paramedis Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kaariadi Semarang yang telah membantu dan memberikan kerjasama yang baik selama saya mengikuti pendidikan.

Tesis ini saya persembahkan dengan harapan dapat menjadi kebanggaan dan kebahagiaan untuk: Suami dan anak-anak saya, **dr. Sarjono Budi Santoso**, **Allaudin Sidqi Sarjono** dan **Nabila Kinantia Sarjono**, yang dengan segala kesabaran, derita dan kasih sayangnya telah mendorong saya untuk secepatnya menyelesaikan pendidikan ini. Kedua orang tua saya **Drs. Wijono MEd, Rr. Kadarwati BA**, saudara saya **dr. Patria Vittarina, Ir. Dahana** yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materiil.

Akhir kata, saya harapkan kiranya tesis ini dapat menjadi sumbangan dalam pengembangan ilmu, khususnya Bidang Obstetri dan Ginekologi serta dapat memberikan manfaat kepada masyarakat luas. Untuk itu saran dan kritik kiranya dapat disampaikan untuk kesempurnaan tesis ini.

Semarang, Maret 2003

Dewi Anggarawati

ABSTRAK

Vaginosis Bakterialis merupakan infeksi yang paling sering terjadi dan merupakan penyebab tersering sekret vagina pada wanita usia reproduksi. Penelitian menunjukkan pemberian terapi Vaginosis Bakterialis pada wanita hamil memberikan keuntungan yang nyata.

Tujuan : Mengetahui berapa banyak wanita hamil yang mengalami Vaginosis Bakterialis dan keberhasilan terapi dengan Metronidazole oral.

Metode : Penelitian secara *observasional single cohort pre and post design*, deskriptif.

Pelaksanaan penelitian : Bagian /SMF Obstetri dan Ginekologi FK Undip/ RSUP Dr Kariadi Semarang, mulai Agustus 2002 sampai Januari 2003.

Subyek : 60 wanita hamil.

Hasil : Didapatkan rerata umur ibu 29,13 (6,12) tahun, umur kehamilan 33,47 (48) minggu, paritas 0,59 (1,16), pendidikan ibu SMA 21 orang(35%). pH sebelum terapi 4,82 (1,02), Didapatkan 26 wanita hamil (43,3%) menderita Vaginosis Bakterialis, dengan riwayat mencuci vagina menggunakan povidone iodine 2 orang (7,7%), riwayat keputihan 16 orang (61,5%) dan 10 orang (38,5%) tanpa riwayat keputihan, 2 orang (7,6%) didapatkan riwayat infertilitas. Rerata pH setelah pengobatan 3,53 (0,65). Setelah pengobatan menggunakan Metronidazole 23 orang (88,5%) dinyatakan sembuh dan 22 orang (84,7%) tidak didapatkan efek samping obat.

Simpulan : Didapatkan angka prevalensi Vaginosis Bakterialis pada wanita hamil 43,3% dan 38,5% tidak mengeluhkan adanya gejala. Terapi dengan Metronidazole 3 x 250 mg oral memberikan angka keberhasilan 88,5% dan sebagian besar tidak mengeluhkan efek samping obat yang timbul.

Kata kunci : Vaginosis Bakterialis, Metronidazole.

DAFTAR ISI

Halaman judul	i
Halaman pengesahan	ii
Kata pengantar	iv
Abstrak	vii
Daftar isi	viii
Daftar tabel	ix
I. Pendahuluan	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Permasalahan	2
1.3 Keaslian penelitian	2
1.4 Tujuan penelitian	2
1.5 Manfaat penelitian	2
II. Tinjauan pustaka	3
2.1 Etiologi	3
2.2 Patofisiologi	4
2.3 Epidemiologi	5
2.4 Diagnosis	6
2.5 Implikasi klinik dan morbiditas	8
2.6 Terapi VB pada wanita hamil	10
2.7 Kerangka teori	11
2.8 Kerangka konsep	12
III. Cara penelitian	13
3.1 Rancangan penelitian	13
3.2 Tempat penelitian	13
3.3 Waktu penelitian	13
3.4 Subjek penelitian	13
3.5 Syarat penerimaan sampel	13
3.6 Syarat penolakan sampel	14
3.7 Besar sampel	14
3.8 Proses penelitian	15
3.9 Pengolahan data	15
3.10 Batasan operasional	15
3.11 Etika penelitian	16
3.12 Alur penelitian	17
IV. Hasil penelitian dan pembahasan	18
4.1 Hasil penelitian	18
4.2 Pembahasan	22
V. Simpulan	26
VI. Saran	27
Daftar pustaka	
Lampiran protokol penelitian	

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Karakteristik subjek penelitian	18
Tabel 2	Keluhan yang dirasakan	19
Tabel 3	Kebiasaan yang dilakukan	19
Tabel 4.	Hasil pemeriksaan mikroskopis preparat sekret vagina.....	20
Tabel 5	Riwayat mencuci vagina	20
Tabel 6	Riwayat keputihan	21
Tabel 7	Riwayat infertilitas	21
Tabel 8	Efek samping obat Metronidazol	22

BAB I.

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Vaginosis Bakterialis (VB) adalah infeksi vagina yang paling sering terjadi dan merupakan penyebab tersering adanya sekret vagina pada wanita usia reproduksi. Dapat menyebabkan sekret vagina abnormal, rasa gatal atau berbau, tetapi banyak wanita dengan VB tidak menyadari bahwa mereka terinfeksi bakteri ini.

Kriteria klinis yang dipakai untuk VB yaitu pH vagina $> 4,5$, bau amis saat pemberian KOH, adanya sekret vagina yang homogen dan adanya clue cell pada pemeriksaan secara mikroskopis. Dinyatakan positif VB bila didapatkan minimal tiga dari empat tanda-tanda tersebut diatas^{1,2}.

VB pada kehamilan dapat menyebabkan masalah yang serius seperti persalinan prematur, ketuban pecah dini, infeksi cairan amnion, infeksi plasenta dan infeksi pada bayi selama persalinan. Pada kenyataannya diperkirakan 15 % - 20% dari semua wanita hamil menderita VB^{3,4}.

Jika bayi yang dilahirkan terlalu dini maka terdapat risiko abnormalitas yang mempengaruhi paru – paru , susunan syaraf pusat, dan perkembangannya . Abnormalitas ini dapat berpengaruh pada ketidakmampuan bayi jangka panjang atau kematian.

Sejumlah peneliti menunjukkan bahwa pemberian terapi VB pada wanita hamil dapat menurunkan angka terjadinya persalinan prematur. Berbagai macam antibiotika dapat digunakan dalam terapi VB dan memberikan keuntungan yang nyata.

1.2 Permasalahan

Berdasarkan uraian diatas dapat diajukan permasalahan :

- Berapa banyak wanita hamil mengalami VB ?
- Apakah VB pada wanita hamil yang diterapi memberikan keberhasilan ?

1.3 Keaslian penelitian

Penelitian tentang VB pada wanita hamil sudah pernah dilakukan oleh beberapa peneliti , baik dari dalam maupun luar negeri. Penelitian mengenai VB pernah dilakukan di Semarang berupa skrining vaginosis pada ibu hamil dengan pH vagina. Penelitian tersebut membuktikan apakah pengukuran pH vagina $> 4,7$ mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang baik untuk skrining VB pada wanita hamil.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui prevalensi dan keberhasilann terapi metronidazole vaginosis bakterialis pada ibu hamil.

1.4 Tujuan penelitian

- Mengetahui berapa banyak wanita hamil yang mengalami VB.
- Mengetahui keberhasilan terapi pada wanita hamil yang mengalami VB.

1.5 Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang prevalensi VB pada wanita hamil dan pengobatan yang diperlukan untuk mencegah terjadinya komplikasi yang ditimbulkan .

BAB II.

TINJAUAN PUSTAKA

Vaginosis Bakterialis (VB) merupakan suatu kondisi yang paling sering berhubungan dengan sekret vagina abnormal pada wanita usia reproduksi⁵. VB merupakan sindroma polimikroba khususnya.

Lactobacillus vagina normal yang menghasilkan Hidrogen Peroksida (H_2O_2) diganti oleh berbagai macam bakteri anaerob dan mikoplasma. Infeksi polimikroba ini dihubungkan dengan peningkatan yang bermakna dari bakteri anaerob (*Provetella spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Mobiluncus spp*, *Bacteroides spp*, *Eubacterium spp*) dan bakteri fakultatif (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Enterococcus* dan grup β *Streptococcus*). Pada infeksi VB Hidrogen Peroksida yang dihasilkan oleh Lactobacillus menurun secara bermakna^{1,2}.

2.1 Etiologi

Etiologi VB masih dipertentangkan, belum jelas apakah VB diklasifikasikan sebagai penyakit menular seksual atau contoh kolonisasi mikroba abnormal⁶⁻¹⁰. Hilangnya Lactobacillus vagina endogen penting dalam terjadinya VB. Dijumpai bahwa VB berhubungan dengan kekurangan H_2O_2 yang dihasilkan oleh Lactobacillus dan mempunyai kemampuan mengasamkan vagina. Pada infeksi VB didapatkan hilangnya keasaman vagina ($pH > 4,5$) yang disebabkan karena hilangnya Lactobacillus^{1,8}.

2.2 Patofisiologi

Ekosistem vagina normal sangat kompleks dimana didapatkan pada vagina normal sejumlah kuman 10^5 - 10^6 /gram sekresi. Bakteri yang banyak dijumpai adalah laktobacillus, bakteri aerob dan anaerob. . Pada VB akan meningkat menjadi 10^9 - 10^{11} /gram sekresi.

Keadaan ini akibat pertumbuhan yang berlebihan dari bakteri anaerob dan fakultatif, *Gardnerella vaginalis* dan *Mycoplasma hominitis* ⁶.

VB merupakan suatu kondisi tanpa dijumpai adanya peradangan. Infeksi VB tampaknya mengakibatkan pertumbuhan yang berlebihan dari bakteri-bakteri lain melalui suatu mekanisme, misalnya sekret akibat VB mengandung *Suksinat Sialidase* dan zat- zat lain yang mencetuskan infeksi . Bakteri yang berperan dalam VB menghasilkan enzim mukolitik yang mempermudah bakteri-bakteri tersebut untuk menembus barrier lendir serviks masuk ke dalam traktus genitalis bagian atas. Mikroflora vagina yang normal yaitu Lactobacillus fakultatif, bakteri gram positif. Lactobacillus mengubah glukosa (hasil metabolisme dari glikogen dari sel-sel epitel karena pengaruh estrogen) menjadi asam laktat ,untuk mempertahankan keasaman pH vagina ($\pm 4,0$ pada skala 3,5 – 8,0). Perlu dicatat bahwa lactobacillus sangat berkurang pada wanita yang kadar estrogennya rendah misalnya pada wanita prepubertas dan menopause yang tidak mendapatkan terapi estrogen¹¹.

Produksi amin oleh bakteri anaerob yaitu *trimetylamine*, *putresin*, dan *kadaverin* akan menimbulkan sekret yang berbau amis. Sejumlah enzim termasuk sialidase dan protease yang diproduksi akan mengganggu pertahanan vagina terhadap bakteri patogen. Amine dan protease akan berperan sebagai iritan

jaringan yang menyebabkan pelepasan sel epitel dan transudasi sehingga menghasilkan sekret. Keadaan ini menyebabkan perubahan biokemis dan meningkatkan pH menjadi $> 4,5$ ¹².

Dua jenis *Lactobacillus* yang sering dijumpai pada wanita sehat yaitu: *Lactobacillus crispatus* dan *Lactobacillus jensenii* ⁸. *Lactobacillus* jenis ini menghasilkan H_2O_2 yang sangat toksik pada kebanyakan bakteri patogen termasuk HIV. Singkatnya *Lactobacillus* mempunyai peran penting dalam melindungi vagina dari infeksi .

2.3 Epidemiologi

Prevalensi VB bervariasi pada wanita hamil 10-30%, pada mahasiswa 5-25% dan 12-61% dijumpai pada penyakit menular seksual ¹³. Tidak jelas apakah VB ditularkan secara seksual. Sejumlah penelitian menunjukkan hubungan kuat antara jumlah pasangan seksual dengan kejadian peningkatan VB dan penurunan jumlah kejadian VB pada monogami. VB bukan merupakan penyakit menular seksual tetapi berhubungan dengan aktivitas seksual. Terapi pada pasangan seksual tidak meningkatkan angka kesembuhan atau menurunkan angka kekambuhan.

Beberapa peneliti menyatakan bahwa VB bukan merupakan penyakit menular seksual dengan alasan: ^{2,13}:

- VB merupakan suatu polimikroba yang berupa peningkatan jumlah organisme, sering sudah terdapat pada wanita tanpa VB.
- Pengobatan pada pasangan seksual tidak menurunkan angka rekurensi.
- Dapat terjadi pada wanita yang tidak aktif secara seksual.

Sedangkan peneliti lain mengatakan peranan transmisi seksual karena:

- VB lebih sering terjadi pada pasangan yang multipel.
- Penurunan angka kejadian pada pasangan monogami.
- VB sering berhubungan dengan penyakit menular seksual lainnya (*HIV, Non Gonococcal Urethritis*)
- Pasangan lesbian VB cenderung menderita VB juga.

Kemungkinan VB adalah penyakit menular seksual atau hubungan seksual mempunyai peran dalam memicu perubahan biokhemis dan mikroba.

2.4 Diagnosis

Penderita VB umumnya mengeluh adanya sekret vagina yang berbau amis dan sekret akan lebih banyak setelah melakukan hubungan seksual, 50% wanita VB tidak mengeluhkan adanya gejala yang dirasakan (asimtomatis).

Umumnya disepakati diagnosis VB bila dijumpai setidaknya tiga dari gejala klinik dan mikroskopis yang ada , yaitu ¹⁴:

- Sekret vagina yang homogen , putih, tipis dengan jumlah yang bervariasi.
- Adanya bau amis dengan penambahan KOH 10% pada sekret vagina (tes Whiff)
- pH vagina > 4,5
- Adanya clue cell > 20 % dengan pengecatan Gram

Kriteria diagnostik lain dengan menggunakan kriteria dari Nugent yaitu dengan menggunakan sistem skor (0-7) yang merupakan kombinasi penjumlahan tipe bakteri: *Lactobacillus acidophilus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Mobilincus*. Skor total merupakan jumlah dari ketiga tipe bakteri ¹⁴.

Skoring pewarnaan gram pada hapusan vagina menurut kriteria Nugent sebagai berikut :

Lactobacilli	Gardnerella / Bacteroides	Mobilincus sp
(4+) : 0	(0) : 0	(0) : 0
(3+) : 1	(1+) : 1	(1+)-(2+) : 1
(2+) : 2	(2+) : 2	(3+)-(4+) : 2
(1+) : 3	(3+) : 3	
(0) : 4	(4+) : 4	

Nilai skor : 0 – 3 dinyatakan normal

4- 6 dinyatakan sebagai intermediate

7-10 dinyatakan sebagai vaginosis bakterialis

Sekret vagina normal biasanya putih, tipis, cenderung mengumpul di fornix, sedangkan pada VB sekret berwarna putih keabuan, tipis dan melekat pada dinding vagina. Diagnosis klinis hanya berdasar pada ada atau tidak adanya sekret sering keliru, karena dijumpai wanita dengan VB tanpa mengeluh adanya gejala.

Sekret vagina dikumpulkan dari swab fornix lateral vagina . pH sekret vagina diukur dengan menggunakan kertas pH. Pada waktu pengambilan sekret vagina sebaiknya dihindari kontak dengan mukosa serviks. Pada penderita VB lebih dari 90% mempunyai pH >4,5.

Peningkatan pH vagina pada VB menyebabkan pelepasan bau amon yang menyebabkan sekret vagina berbau amis. Bau amis ini dapat dikenali dari pemeriksaan spekulum, dan intensitasnya meningkat dengan penambahan larutan KOH 10%.

Clue cell yang didapatkan dengan pengecatan Gram merupakan sel epitel squamous tertutup bakteri dengan berbagai macam morfologi khususnya

coccobacillary. Pemeriksaan dengan pengecatan Gram bersifat obyektif dan mempunyai nilai sensitivitas dan prediksi positif yang tinggi.

Isolasi *Gardnerella vaginalis* tidak disarankan untuk diagnosis karena *Gardnerella vaginalis* ini dapat dikultur pada lebih dari 50% wanita normal, mempunyai nilai diagnostik yang rendah.

2.5 Implikasi klinik dan morbiditas

Meskipun VB sering tanpa keluhan, infeksi serius dapat terjadi pada wanita hamil dengan VB. Dari sejumlah penelitian wanita hamil dengan VB menunjukkan risiko dua kali atau lebih besar mendapatkan komplikasi berupa : persalinan prematur, ketuban pecah dini, infeksi cairan ketuban, korioamnionitis, endometritis pasca persalinan maupun endometritis pasca operasi sesar¹⁵.

Sejumlah penelitian menunjukkan hubungan antara VB dengan ketuban pecah dini dan persalinan prematur. Menurut Martius dan Eschenbach, peranan VB pada ketuban pecah dini dan persalinan prematur adalah multifaktor. Produksi phospholipase oleh agen infeksius menjadi pemicu produksi prostaglandin yang merangsang terjadinya persalinan. Mikroorganisme dapat juga menghasilkan protease yang melemahkan membran kolagen yang menyebabkan ketuban pecah dini¹⁶.

Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa konsentrasi PGF2 α dan E2 dalam lendir serviks sedikit meningkat pada awal kehamilan terutama wanita dengan VB dibandingkan wanita dengan flora vagina normal. Konsentrasi prostaglandin terutama meningkat tinggi 10 - 15% pada wanita dengan VB. Karena lendir serviks berhubungan langsung dengan mukosa serviks, kulit

ketuban dan desidua sehingga tingkat prostaglandin yang meninggi memicu terjadinya persalinan prematur sebagai akibat efek akut maupun kronis¹⁷.

Wanita hamil dengan VB ditemukan adanya fibronektin janin. Fibronektin janin adalah protein yang ditemukan pada jaringan korioamnion dan desidua berfungsi sebagai perekat antara produk kehamilan dengan permukaan dalam dinding rahim. Peningkatan kadar fibronektin janin merupakan indikator adanya kerusakan hubungan membran korioamnion dan desidua. Wanita hamil dengan VB ditemukan peningkatan kadar fibronektin janin, yang mempunyai risiko 16 kali lebih besar terjadi korioamnionitis dan 6 kali lebih besar terjadi sepsis neonatal¹⁸.

Mikroorganisme yang dijumpai pada VB pada umumnya juga dijumpai pada cairan amnion pada wanita yang mengalami infeksi cairan amnion. Wanita dengan VB mempunyai risiko relatif 1,85 untuk terjadinya infeksi intra amnion^{19,20}.

VB pada wanita dengan umur kehamilan 23 –26 minggu mempunyai hubungan yang erat dengan terjadinya infeksi cairan amnion pada saat kehamilan aterm. Risiko relatif pada ketuban pecah dini 7,3 kali lebih besar pada wanita dengan VB. VB telah lama dihubungkan dengan berat badan lahir rendah dan persalinan prematur dengan risiko relatif 1,8 – 2,8²¹.

VB dihubungkan dengan meningkatnya risiko beberapa penyakit, termasuk infeksi pasca operasi, setelah histerektomi dan infeksi radang panggul (setelah abortus)²². Risiko endometritis pada wanita dengan VB dilaporkan 15 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami VB²³.

Dari metaanalisis yang dilakukan Flynn disimpulkan bahwa VB merupakan faktor risiko penting untuk morbiditas kehamilan dan prematuritas²⁴.

2.6 Terapi VB pada wanita hamil

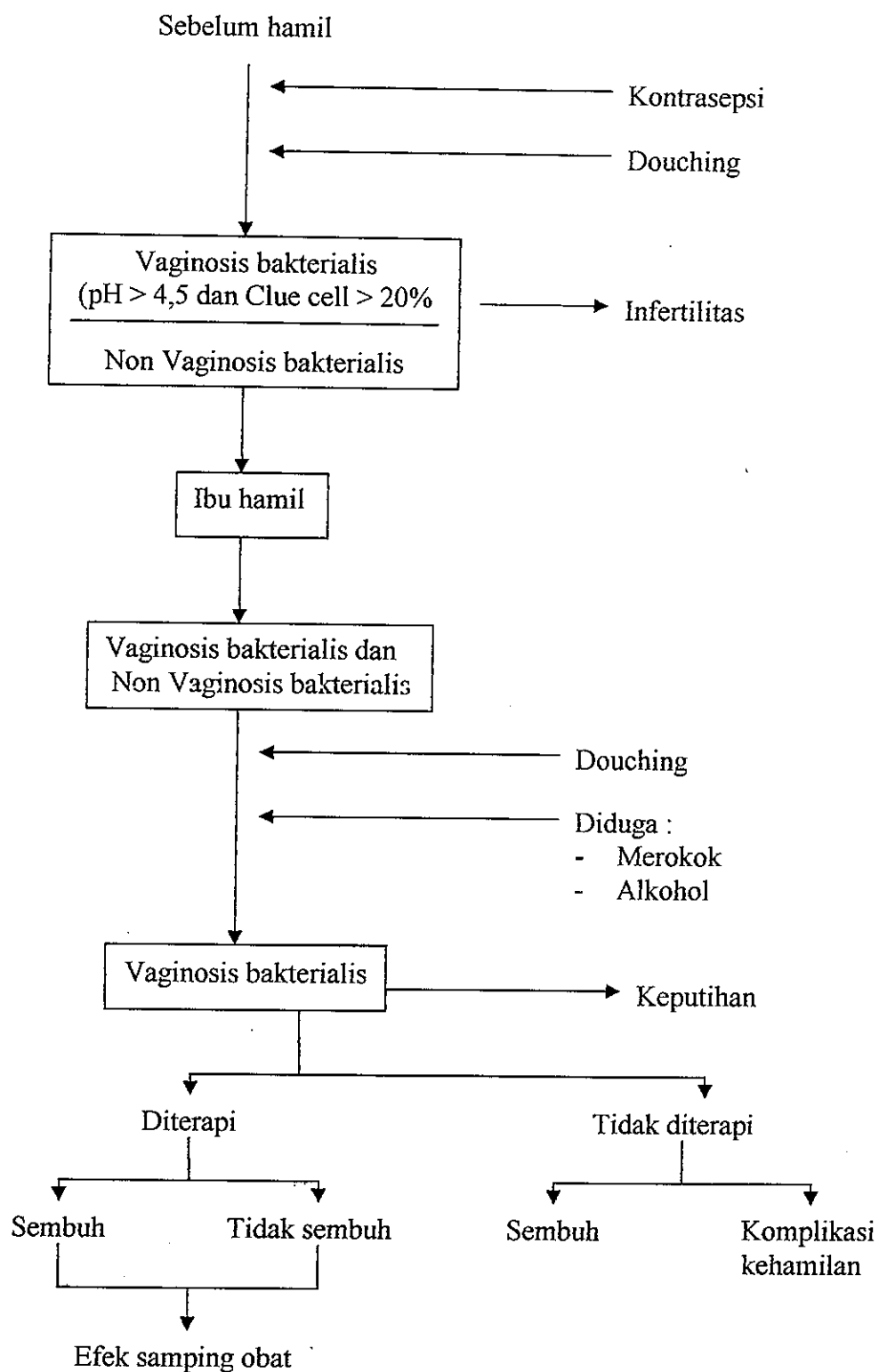
Pilihan utama terapi pada wanita hamil yaitu Metronidazole 3 kali 250 mg oral selama tujuh hari, pilihan lain yaitu Metronidazole 2 gram oral dosis tunggal (dengan kemungkinan angka kesembuhan yang rendah dan angka kekambuhan yang tinggi), Clindamisin 2 kali 500 mg oral selama tujuh hari, Metronidazole jel 2 kali 5 gram intravaginal selama 5 hari²⁵.

Efek teratogenik pada awalnya menjadi perhatian dalam pemberian Metronidazole terutama pada penggunaan Metronidazole dosis tinggi jangka panjang, tetapi sejak metaanalisis tahun 1995 yang menunjukkan bahwa Metronidazole tidak mempunyai efek teratogenik pada manusia, maka banyak klinisi yang memberikannya pada wanita hamil bahkan pada trimester I^{26,27}.

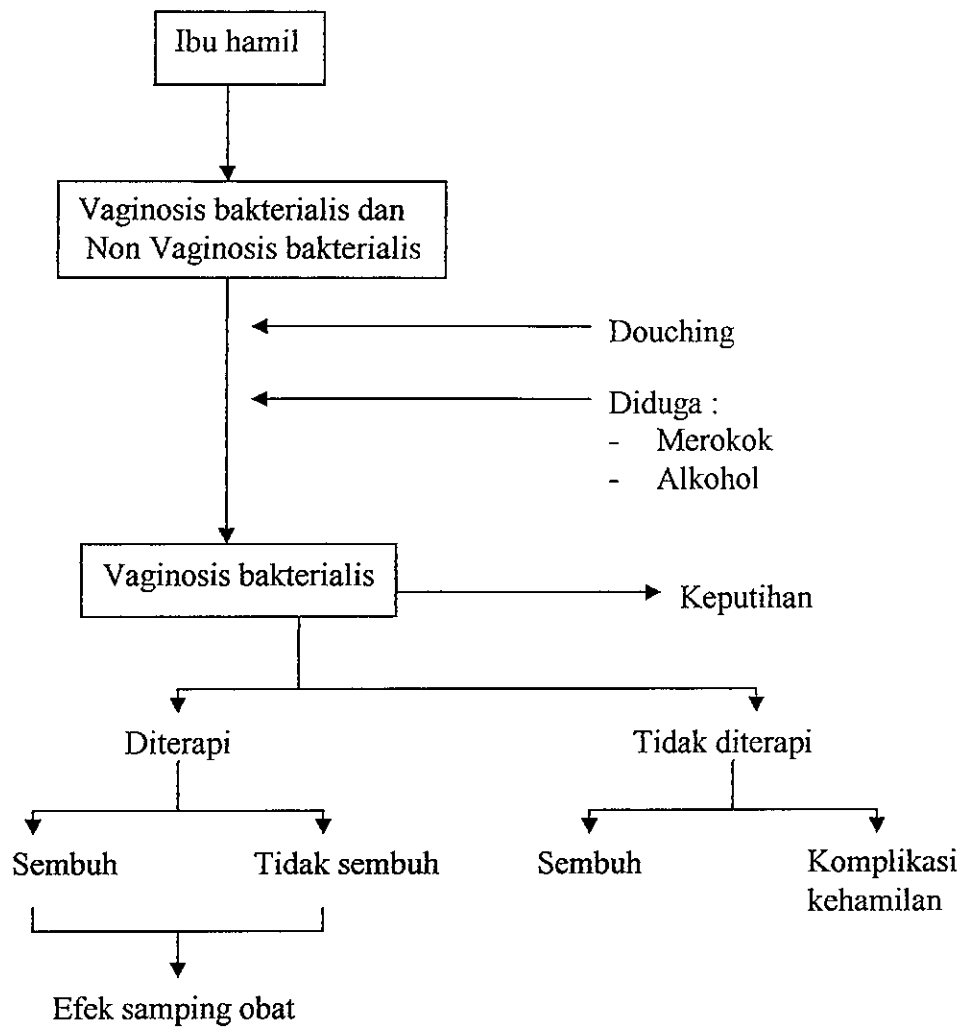
Center for Diseases Control (CDC) menganjurkan pemberian terapi VB pada awal trimester II. Isu tentang efek mutagenik pada Metronidazole masih merupakan teori. Harus diterangkan kepada pasien bahwa selama pemberian terapi Metronidazole seharusnya menghindari alkohol karena bisa mengakibatkan reaksi tipe disulfiram. Metronidazole dapat berinteraksi dengan metabolisme Warfarin (Coumadin) dan antikonvulsan sehingga dosis obat harus dikurangi. Pasien yang mendapat pengobatan Barbiturat membutuhkan dosis Metronidazole yang lebih tinggi²⁶⁻²⁹.

UPT-PUSTAK-UNDIP

2.7 Kerangka teori



2.8 Kerangka konsep



BAB III.

CARA PENELITIAN

3.1 Rancangan penelitian.

Penelitian ini merupakan suatu penelitian *observasional single cohort, pre and post test design*, deskriptif

3.2 Tempat penelitian.

Penelitian dilakukan di Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro-Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang dan Puskesmas Halmahera Semarang.

3.3 Waktu penelitian.

Penelitian dilaksanakan mulai bulan Agustus 2002 sampai Januari 2003

3. 4 Subyek penelitian.

Subyek penelitian adalah wanita hamil yang melakukan pemeriksaan antenatal di Poliklinik Rawat Jalan 146 Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang dan Puskesmas Halmahera Semarang.

3.5 Syarat penerimaan sampel.

- a. Ibu hamil dengan umur kehamilan 24-38 minggu.
- b. Ibu hamil dengan gejala klinis atau tanpa gejala klinis.

- c. Tidak ada komplikasi kehamilan seperti hidramnion, perdarahan antepartum.
- d. Penderita bersedia mengikuti penelitian.

3.6 Syarat penolakan sampel.

- a. Umur kehamilan sulit ditentukan.
- b. Sedang mengkonsumsi antibiotika dalam satu bulan terakhir.

3.7 Besar sampel.

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus :

$$n = \frac{(Z\alpha \sqrt{P_oQ_o} + Z\beta \sqrt{P_aQ_a})^2}{(P_a - P_o)^2}$$

- Vaginosis bakterialis pada ibu hamil berdasarkan kepustakaan 15%.
- Vaginosis bakterialis yang diharapkan 30%.
- Kemaknaan yang diinginkan 95% ($Z\alpha = 1.96$)
- Power penelitian yang diinginkan 80% ($Z\beta = 0.8422$)

$n = 56.399$ dibulatkan 60 sampel penelitian.

3.8 Proses penelitian.

- a. Penderita yang memenuhi syarat penerimaan sampel diberikan penjelasan mengenai cara yang akan dilakukan dan penderita menandatangani persetujuan.

- b. Data-data mengenai penderita diambil sesuai dengan variabel yang dibutuhkan.
- c. Pengambilan sekret preparat seperti yang tercantum pada protokol penelitian
- d. Penderita dengan VB positif diberikan obat metronidazol 3x 250 mg oral selama tujuh hari.
- e. Penderita dengan VB positif kontrol setelah tujuh hari dan diperiksa pH sekret vagina dan pengecatan Gram ulang setelah terapi.

3.9 Pengolahan data.

Pengolahan data menggunakan program SPSS ver.10.0. for Windows 1999, dengan tampilan data dengan tabel distribusi frekuensi tunggal maupun tabel ganda.

3.10 Batasan operasional.

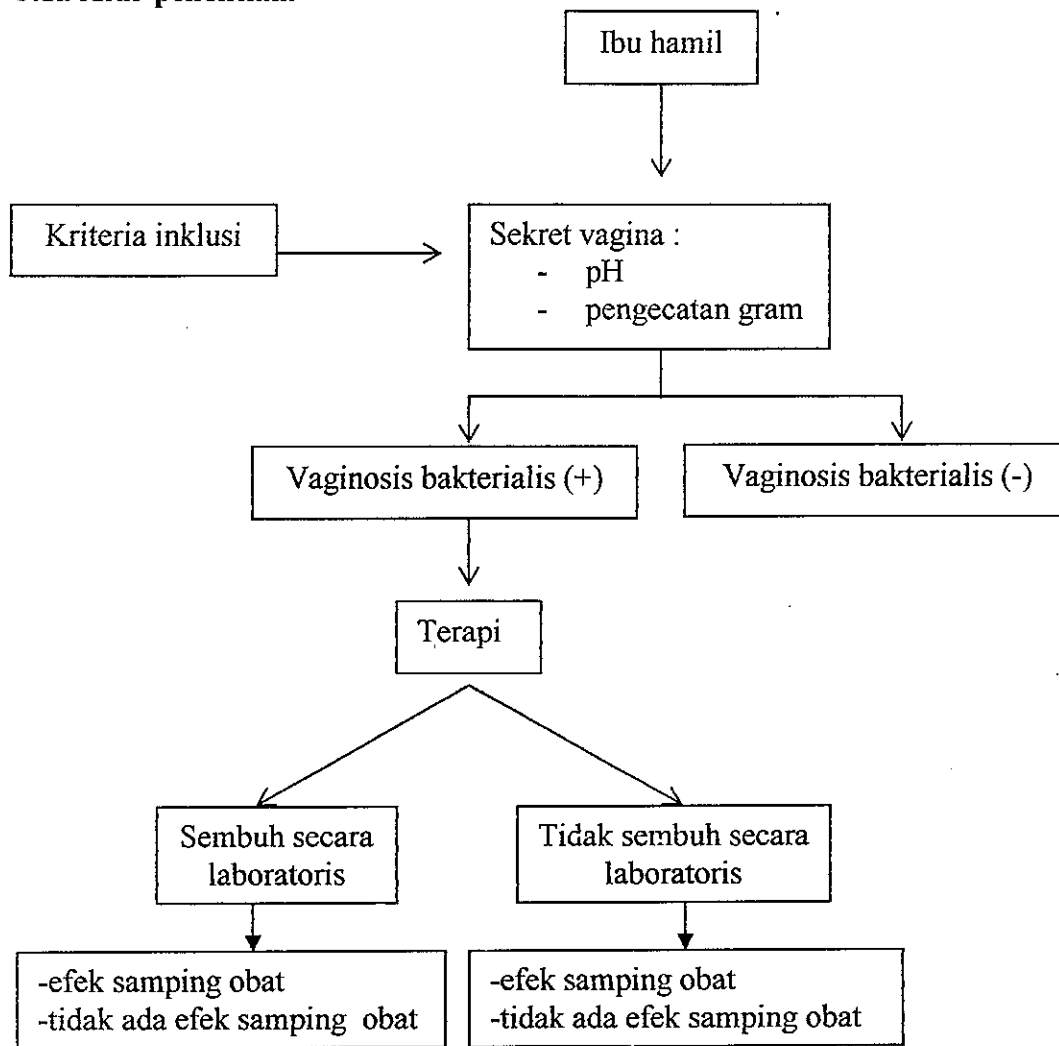
- a. Umur kehamilan ditentukan berdasarkan rumus Naegele bila Hari Pertama Haid Terakhir (HPHT) diketahui.
- b. Diagnosis vaginosis bakterialis ditegakkan bila didapatkan sekret vagina yang homogen, pH vagina > 4.5 , dan adanya clue cell $> 20\%$ dengan pengecatan Gram.
- c. Umur ibu adalah umur penderita saat mulai dilakukan pemeriksaan, dihitung dalam tahun penuh dengan pembulatan ke bawah.
- d. Gravida adalah jumlah kehamilan yang pernah dialami oleh penderita.

- e. Paritas adalah jumlah kelahiran hidup atau bayi dengan usia kehamilan > 22 minggu atau berat badan > 500 gram yang pernah dialami penderita.
- f. Terapi Vaginosis Bakterialis dengan menggunakan Metronidazole 3 kali 250 mg oral selama tujuh hari.
- g. Keberhasilan terapi dicapai bila dijumpai pH vagina < 4.5, dan dengan pengecatan gram didapatkan clue cell < 20 % atau tidak ditemukan clue cell.

3.11 Etika penelitian.

- Penelitian ini mendapatkan persetujuan dari komite etik.
- Semua subyek pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaannya untuk mengikuti penelitian.
- Kepada penderita dijelaskan proses yang akan dijalani dan kemungkinan dilakukan pengobatan jika ditemukan Vaginosis Bakterialis.
- Penelitian ini tidak menambah beban biaya yang dikeluarkan penderita.
- Jika dengan pengobatan tujuh hari tidak memberikan kesembuhan maka terapi selanjutnya menjadi beban dari penderita.

3.12 Alur penelitian.



BAB IV.

HASIL PENELITIAN & PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Sesuai dengan perhitungan besar sampel didapatkan 60 wanita hamil yang memenuhi kriteria inklusi.

Karakteristik wanita hamil yang memenuhi kriteria inklusi terlihat pada tabel 1.

Umur ibu didapatkan rerata 29,13 (6,12) th, dengan umur kehamilan rerata 33,47 (4,84) minggu, dengan paritas 0,95 (1,16). Pendidikan paling banyak adalah SMA 21 orang (35%).

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian (n = 60)

Karakteristik	Jumlah	(%)
Umur (th)		
- 15 - 19	5	8,3
- 20 - 34	52	86,6
- ≥ 35	3	5,0
Paritas		
- 0	27	45,0
- 1	19	31,7
- 2	7	11,7
- 3	5	8,3
- ≥ 4	2	3,4
Pendidikan Ibu		
- SD	17	28,3
- SMP	10	16,7
- SMA	21	35,0
- D ₃ / S ₁	12	20,0

Keluhan yang dirasakan pada penderita umumnya keputihan, keputihan berbau busuk, dengan atau tanpa disertai rasa gatal.

Dari tabel 2 dapat dilihat 27 (45%) tanpa disertai keluhan & 33 (55%) disertai keluhan keputihan; 9 penderita (15%) mempunyai riwayat infertilitas sebelumnya.

Tabel 2. Keluhan yang dirasakan

Keluhan	Jumlah	(%)
Keputihan :		
- Tanpa keluhan	27	45,0
- Dengan keluhan	33	55,0
Riwayat Infertilitas :		
- Ya	9	15,0
- Tidak	51	85,0

Dari tabel 3 terlihat penderita yang tidak mempunyai riwayat mencuci vagina 47 (78,3%), yang tidak merokok 60 (100%), dan yang menggunakan alat kontrasepsi hormonal 31 (51,7%).

Tabel 3. Kebiasaan yang dilakukan

Kebiasaan	Jumlah	(%)
Riwayat cuci vagina :		
- Ya	13	21,7
- Tidak	47	78,3
Riwayat merokok :		
- Ya	0	0
- Tidak	60	100
Riwayat penggunaan KB :		
- Hormonal	31	51,7
- Tidak KB	29	48,3

Dari 60 wanita hamil yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan 26 orang (43,3%) dinyatakan menderita vaginosis bakterialis dan 34 orang (56,7%) dinyatakan tidak menderita vaginosis bakterialis.

Didapatkan pH rerata sebelum terapi $4,82 \pm 1,02$.

Dari 26 wanita hamil yang menderita vaginosis bakterialis dan mendapatkan pengobatan dengan Metronidazole 3 x 250 mg oral selama 7 hari didapatkan 23 orang (88,5%) sembuh dan 3 orang (11,5%) tidak sembuh.

Didapatkan pH setelah pengobatan rerata $3,53 \pm 0,65$.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan mikroskopis preparat sekret vagina.

Clue Cell $\geq 20\%$	Jumlah	(%)
Sebelum terapi	26	43.3
Sesudah terapi	3	11.5

Pada wanita hamil yang menderita vaginosis bakterialis positif didapatkan 2 orang (7,7%) mempunyai riwayat mencuci vagina dengan menggunakan povidone iodine dan 24 orang (92,3%) tidak pernah melakukan pencucian vagina dengan menggunakan povidone iodine.

Tabel 5. Riwayat mencuci vagina

Riwayat mencuci vagina	Vaginosis Bakterialis	
	Positif n (%)	Negatif n (%)
Ya	2 (7,7)	11 (32,4)
Tidak	24 (92,3)	23 (67,6)

Sedangkan wanita hamil dengan vaginosis bakterialis positif 16 orang (61,5%) mengeluh adanya keputihan dan sebanyak 10 orang (38,5%) tidak mengeluhkan adanya keputihan.

Tabel 6. Riwayat keputihan

Riwayat keputihan	Vaginosis Bakterialis	
	Positif n (%)	Negatif n (%)
Ya	16 (61,5)	17 (50,0)
Tidak	10 (38,5)	17 (50,0)

Dari 2 orang (7,6%) wanita hamil yang menderita vaginosis bakterialis mempunyai riwayat infertilitas dan 24 orang (92,3%) tidak ada riwayat infertilitas.

Tabel 7. Riwayat infertilitas

Riwayat infertilitas	Vaginosis Bakterialis	
	Positif n (%)	Negatif n (%)
Ya	2 (7,6)	7 (20,6)
Tidak	24 (92,3)	27 (79,4)

Dari 26 wanita hamil yang menderita vaginosis bakterialis semuanya mendapatkan pengobatan dengan metronidazol 3 x 250 mg oral selama tujuh hari. Efek samping obat yang dirasakan berupa mual 3 orang (11,5%), pusing 1 (3,8%) dan tidak merasakan adanya efek samping obat 22 orang (84,7%). Efek samping yang dirasakan oleh penderita pada penelitian ini tidak membutuhkan pengobatan.

Tabel 8. Efek samping obat Metronidazol.

Efek samping obat	Jumlah	(%)
Mual	3	11,5
Pusing	1	3,8
Tidak ada efek samping	22	84,7

4.2 PEMBAHASAN

Dari penelitian setelah dilakukan pembacaan preparat sekret vagina ulang maka kami mendapatkan prevalensi vaginosis bakterialis pada ibu hamil sebesar 43,3%, hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan angka prevalensi vaginosis bakterialis sebesar 37,6%^{3,6}.

Wanita dengan vaginosis bakterialis sering mengeluh adanya sekret vagina yang berbau. Kemungkinan keadaan dalam vagina berupa pH yang tinggi (> 4,5) menyebabkan pelepasan amin seperti putresin, kadaverin, yang merupakan asam amino hasil metabolisme bakteri vaginosis bakterialis. Amin ini yang menyebabkan bau amis khas vaginosis bakterialis. Dari penelitian ini didapatkan wanita hamil dengan vaginosis bakterialis tanpa gejala keputihan sebanyak 10 orang (38,5%) hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa 50% wanita dengan Vaginosis Bakterialis adalah tanpa gejala, sehingga diagnosis baru dapat ditegakkan setelah pemeriksaan mikroskopis sekret vagina^{3,5,9}.

Pemeriksaan preparat sekret vagina menggunakan mikroskop pembesaran 1000 X, dengan menambahkan minyak emersi didapatkan gambaran clue cell yang merupakan bentuk epitel squamous yang ditutupi bakteri dengan berbagai macam morfologi khususnya *coccobacillary*. Pada wanita normalpun didapatkan clue cell yang positif, clue cell ini menjaga keseimbangan flora dalam vagina. Pada

vaginosis bakterialis flora ini menjadi tidak seimbang dengan adanya pertumbuhan yang berlebihan sehingga didapatkan clue cell yang meningkat (>20 %). Pada gambaran mikroskopis didapatkan kuman *coccobacillary* masuk ke dalam epitel dimulai dari pinggir sampai ke dalam disekitar inti epitel, kadang dijumpai gambaran pinggir epitel yang telah hancur akibat banyaknya kuman *coccobacillary* yang masuk ke dalam epitel.

Masih menjadi perdebatan apakah perlu dilakukan skrining vaginosis bakterialis; beberapa peneliti memberikan alasan bahwa skrining vaginosis bakterialis perlu dilakukan karena vaginosis bakterialis tidak menimbulkan gejala yang mengganggu atau tanpa gejala sama sekali³⁰. Peneliti lain menyebutkan skrining vaginosis bakterialis bagi wanita hamil tidak disarankan, tetapi pada wanita hamil dengan risiko tinggi mengalami persalinan prematur maka skrining vaginosis bakterialis perlu dilakukan pada trimester II awal karena akan memberikan keuntungan^{24,25}.

Wanita hamil yang menderita vaginosis bakterialis harus mendapatkan terapi medikamentosa. Wanita hamil dengan vaginosis bakterialis asimtomatis juga akan mendapatkan keuntungan dengan pemberian terapi. Metronidazol oral terbukti mengurangi komplikasi vaginosis bakterialis dalam kehamilan. Pada penelitian didapatkan angka kesembuhan setelah mendapatkan terapi metronidazol 3 x 250 mg oral selama tujuh hari adalah 88,5%. Angka kesembuhan ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa angka kesembuhan vaginosis bakterialis yang mendapatkan pengobatan metronidazol oral sebesar 84,2%²⁶. Terapi vaginosis bakterialis dapat mengurangi keluhan dan

gejala yang dirasakan, namun terapi ini tidak selalu menyembuhkan dan sering terjadi rekurensi.

Dari 26 wanita hamil yang menderita vaginosis bakterialis sebanyak 2 orang (7,7%) mempunyai riwayat mencuci vagina dengan menggunakan povidone iodine. Pencucian vagina dapat menggunakan air dan garam atau dicampur cuka atau soda kue atau yodium. Pencucian vagina berulang mengubah ekosistem vagina, menurunkan jumlah *Lactobacillus acidophilus* suatu bakteri dominan pada ekosistem vagina normal. Laktobasili diketahui menekan pertumbuhan Gram negatif dan Gram positif fakultatif dan obligat anaerob dan mempertahankan pH normal vagina melalui produksi asam laktat. Vaginosis bakterialis terjadi karena ekosistem vagina yang berubah, dikarenakan faktor-faktor seperti pencucian vagina berulang, pengobatan yang dicoba dilakukan sendiri oleh penderita, sehingga laktobasili di dalam vagina berkurang.

Efek samping obat yang dikeluarkan dapat berupa mual, muntah, pusing, sehingga memerlukan pengobatan. Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar penderita tidak mengeluhkan adanya efek samping obat metronidazol.

Yang menarik dari penelitian ini adalah wanita hamil yang tidak menderita VB secara mikroskopis ditemukan gambaran koloni yeast cell yang merupakan keadaan patologi sebelum candida menginvasi ke dalam mukosa. Beberapa didapatkan gambaran patologi candida berupa pseudo hyfa. Pseudo hyfa ini merupakan tanda atau ciri candida telah menginvasi kedalam mukosa. Secara mikroskopis 11 wanita hamil didapatkan gambaran pseudo hyfa yang merupakan tanda mikroskopis diagnosis candidiasis vaginalis.

Kelemahan dari penelitian adalah suatu penelitian deskriptif sebaiknya dilakukan penelitian analitik dengan menggunakan pembandingan dan jumlah sampel yang memadai. Keberhasilan terapi vaginosis bakterialis pada wanita hamil dengan menggunakan Metronidazole dapat dilihat dari penurunan pH, gambaran mikroskopis, keluaran hasil kehamilan maupun persalinan berupa ketuban pecah dini dan persalinan prematur; sedangkan pada penelitian ini hanya dilihat penurunan pH dan gambaran mikroskopik saja.

BAB V.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian pada wanita hamil didapatkan :

- Angka prevalensi vaginosis bakterialis pada wanita hamil 43,3%.
- Wanita hamil dengan vaginosis bakterialis sebanyak 38,5% tidak mengeluhkan adanya gejala.
- Terapi vaginosis bakterialis dengan metronidazol 3 x 250 mg oral selama tujuh hari memberikan angka keberhasilan 88,5% dan sebagian besar tidak mengeluhkan efek samping obat yang timbul.

BAB VI.

SARAN

Menyarankan Metronidazole dipakai sebagai pengobatan vaginosis bakterialis pada wanita hamil mengingat angka keberhasilan yang tinggi dan efek samping obat yang rendah, walaupun penelitian ini masih dilakukan secara deskriptif.

Keberhasilan terapi tidak hanya dilihat dengan penurunan pH dan gambaran mikroskopis saja, penelitian yang sejenis perlu ditindak lanjuti hasil keluaran kehamilan maupun persalinannya berupa ketuban pecah dini maupun persalinan prematur.

Pada penelitian didapatkan prevalensi vaginosis bakterialis yang tinggi mengingat penelitian ini dilakukan dengan jumlah sampel yang sedikit, maka perlu dilakukan penelitian secara analitik dengan jumlah sampel yang memadai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soper DE . Genitourinary infections and sexually transmitted disease. In : Berek J. editor. Novak's gynaecology. 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996 : 429– 45
2. Thomason JL, Anderson JL, Gelbart SM. Simplified gram stain interpretatif method for diagnosis of bacterial vaginosis. Am. J. Obstet–Gynecol.1992 ; 167 : 16-19
3. Mc. Gregor JA, French JL. Bacterial vaginosis in pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2000 ; 55 : S1 – S19
4. Soper DE .Gynaecologic sequele of bacterial vaginosis . Int. J. Obstet Gynecol. 1999 ; 55 : S25 – S28.
5. Sweet RL. Gibbs RS . Infectious diseases of the female genital tract. Baltimore: Williams and Wilkins. 1990.
6. Schmid GP. The epidemiology of bacterial vaginosis. Int. J. Gynaecol Obstet 1999. 67 : S17 – S20
7. Spiegel CA. Bakterial vaginosis . Clin Microbial Rev 1991; 4 : 485-502.
8. Hawes SE. Hillier SL. Benedetti J. et al. Hydrogen peroxide – producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. J, Infect. Dis . 1996 : 174 : 1058 – 63.
9. Bump R, Buesching WB. Bacterial vaginosis in virginal and sexually active adolesent females : evidence against exlusive sexual transmision. Am J. Obstet- Gynecol 1988 : 158 : 935 – 39.
10. Priestly CJF. Kinghorn GR. Bacterial vaginosis . Br. J Clin Pract 1996 : 50 : 331– 34
11. Hiller SL . The vaginal microbial ecosystem and resistance to HIV . AIDS Res Hum Retroviruses 1998; 14 : S17 – S21.
12. Pybus V. Onderdonk A. Microbial interactions in the vaginal ecosystem with emphasis on the patogenesis of bacterial vaginosis. Mikrobcs and infection. 1th Ed . 1999 : 285-92.
13. Hillier SL. Holmes KK. Bacterial vaginosis. In : Holmes KK. Mardh PA. Sparling PF et al eds. Sexually transmitted diseases. New York . Mc Graw hill information services co. 1998 :547-59

14. Thomason JL, Gelbart SM, Anderson RJ, et al. Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. *Am. J Obstet Gynecol.* 1990 ; 162 :156.
15. Hiller SL, Krohn MA, Nugent RP, Gibbs RS. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by gram stain among pregnant women. *Vaginal infections and prematurity study group . Am. J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 :938 – 44
16. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL et al. Prevalence of hydrogen peroxide producing lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis. *Journal clinical microbiology* 1999. 27 : 251-6.
17. Christensen P, Blaltzer IM, Thomsen P. Endotoxin and interleukin - 1 α in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. *Am. J . Obstet Gynecol* 1993 : 169 ; 1161 – 66.
18. Michael G, Gravett M, Nelson P, et al. Independent associations of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection with Adverse Pregnancy Outcome. *JAMA* 1986. 256. 889-1903.
19. Newton ER, Piper J, Peairs W, Bacterial vaginosis and Intraamniotic Infection. *Am J.Obstet Gynecol* 1997 ; 176 : 672 -7.
20. Gibbs RS, Chorioamnionitis and bacterial vaginosis. *Am. J Obstet Gynecol* 1993 ; 169 : 460-2.
21. Mc. Gregor JA., French JL, Jones W et al . Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase : results of controlled trial of topical clindamycin cream. *Am. J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 1048 – 1060.
22. Larsson PG, Platz – Christensen JJ. Clue cells in predicting infections after abdominal hysterectomy. *Obstr. Gynecol* 1991 : 77 . 450 – 2.
23. Korn AP, Bolon G, Padion N, Schachter J et al. Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1995: 85 : 387 – 90.
24. Flynn CA, Helwig AL. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: metaanalysis. *J Fam Pract* 1999 . Nov 48 : 885-92.

UPI-PUSTAK-UNDIP

25. Mc. Gregor JA. French JI, Seo K. Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis. *Am. J Obstet Gynecol* 1993 ; 463 – 6.
26. Burtyin P. Taddio A . Ariburnu O. et al. Safety of metronidazole in pregnancy : a meta – analysis. *Am. J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 525 – 29.
27. Piper JM. Mitcel EF. Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects : no. association . *Obstet Gynecol* 1993 ; 82 : 348 – 52.
28. Katzung B.G. *Basic & Clinical Pharmacology*. International edition 2001 : 846 – 1035.
29. Gan S. Setiabudi R. *Farmakologi dan terapi*. Bagian farmakologi Universitas Indonesia. edisi 4.1995 : 488 – 586.
30. Kristina TN. Lestari E. Kartinah T. Skrining bacterial vaginosis pada ibu hamil dengan pH vagina. *Media medika Indonesia*. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Vol 37. 3. 2002: 127-31.