

PERAN PENAMBAHAN MISOPROSTOL PADA PENATALAKSANAAN AKTIF KALA TIGA DALAM MENURUNKAN PERDARAHAN PASCAPERSALINAN

Puti Lenggo Geni¹, Irwan Taufiqur Rachman², Heru Pradjatmo³

ABSTRACT

Background: Postpartum haemorrhage is the leading cause of maternal mortality in both developed and developing countries, which is almost 80 % due to the failure of the uterus to contract. Misoprostol is a powerful uterotonic agent used as an alternative in preventing postpartum haemorrhage.

Objective: The purpose of this study was to determine whether administration of misoprostol adjunctive therapy in active management of the third stage of labor influenced postpartum blood loss.

Method: This study was a non-blinding randomized controlled trial that divided subjects into two groups. The treatment group was the group who received misoprostol 600 mcg orally for adjunctive treatment in active management of the third stage of labor and the control group did not receive misoprostol, each group also got routine oxytocin 10 IU intramuscularly. Both group were assessed of the number of blood loss in the fourth stage of labor, decreased levels of hemoglobin and hematocrit within 24 hours after delivery. Chi square test was conducted to determine the strength of the relationship between the two groups.

Result and Discussion: The study recruited 104 subjects, there were significant difference for the mean number of blood loss in the fourth stage of labor and the decrease in hemoglobin levels within 24 hours of postpartum between treatment and control group (OR 2.45; 95% CI 1.05-5.71, $p=0.04$), (OR 2.99; 95% CI 1.26-7.11, $p=0.01$). The mean of the decreasing hematocrit levels was statistically not significant between the two groups (OR 0.87; 95% CI 0.38-1.99, $p=0.75$).

Conclusion: The addition of misoprostol to the routine active management of the third stage of labor was statistically significant to decrease amount of postpartum blood loss.

Keywords: misoprostol, active management of the third stage of labor, postpartum blood loss, postpartum hemorrhage.

ABSTRAK

Latar Belakang: Perdarahan pasca salin adalah penyebab utama kematian ibu baik di negara maju maupun negara terbelakang dimana hampir 80%nya disebabkan oleh gagalnya uterus berkontraksi. Misoprostol merupakan agen uterotonika kuat yang digunakan sebagai alternative dalam mencegah perdarahan pasca persalinan.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian terapi tambahan misoprostol pada penatalaksanaan aktif kala tiga berpengaruh terhadap jumlah perdarahan pasca persalinan

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian *non blinding randomized controlled trial* yang membagi subyek penelitian menjadi 2 kelompok. Kelompok perlakuan adalah kelompok yang mendapat misoprostol 600 mcg peroral pada penatalaksanaan aktif kala tiga dan kelompok kontrol adalah kelompok yang tidak

^{1,2,3} Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

mendapatkan misoprostol, kedua kelompok masing-masing tetap mendapatkan uterotonika rutin oksitosin 10 iu intramuskular. Pada kedua kelompok kemudian dilakukan penilaian terhadap jumlah perdarahan kala empat, penurunan kadar hemoglobin dan hematokrit dalam 24 jam pasca persalinan. Uji *Chi square* dilakukan untuk mengetahui kekuatan hubungan antara dua kelompok.

Hasil dan pembahasan: Penelitian ini melibatkan 104 subjek. Pengaruh pemberian misoprostol bermakna secara statistik pada jumlah perdarahan kala empat dan penurunan kadar hemoglobin (OR 2,45; 95% CI 1,05-5,71, $p=0,04$), (OR 2,99; 95% CI 1,26-7,11, $p=0,01$). Sementara itu variabel rerata penurunan kadar hematokrit tidak mendapatkan hasil yang secara statistik bermakna (OR 0,87; 95%CI 0,38-1,99, $p=0,75$).

Kesimpulan: Penambahan misoprostol pada penatalaksanaan aktif kala tiga bermakna secara statistik dalam menurunkan jumlah perdarahan pasca persalinan.

Kata kunci: misoprostol, penatalaksanaan aktif kala tiga, jumlah perdarahan pascasalin, perdarahan postpartum.

PENDAHULUAN

Perdarahan pasca persalinan merupakan penyebab utama kematian ibu baik di negara maju maupun negara terbelakang, diikuti hipertensi dan infeksi.⁴ Penurunan angka kematian ibu sebanyak 75% antara tahun 1999-2015 yang menjadi tujuan *Millenium Development Goals V* (MDG's V) merupakan salah satu target yang belum tercapai, sehingga saat ini program dilanjutkan dengan *Sustainable Development Goals III* (SDG) dengan target menurunkan angka kematian ibu sampai dengan di bawah 70 per 100.000 persalinan hidup pada tahun 2030.² Untuk tercapainya angka penurunan tersebut, maka kematian maternal yang berkaitan dengan perdarahan pasca persalinan harus secara signifikan diturunkan.

Sebagian besar perdarahan pasca persalinan, hampir 80%, disebabkan oleh karena gagalnya uterus berkontraksi. Penatalaksanaan aktif kala tiga merupakan tindakan preventif yang dapat dilakukan. Penatalaksanaan aktif kala III secara rutin dapat mengurangi terjadinya perdarahan pascasalin sampai dengan 60%. Hal tersebut termasuk pemberian uterotonika oksitosin setelah bayi lahir, penegangan tali pusat terkendali dan pemijatan fundus uteri.⁴ Sejak

tahun 2007, WHO telah merekomendasikan penatalaksanaan aktif kala tiga sebagai intervensi standar dalam menurunkan angka kejadian perdarahan pasca persalinan.

Meskipun penatalaksanaan aktif kala III telah rutin dilakukan, namun upaya ini belum bisa menurunkan angka kematian maternal di Indonesia. Bahkan secara statistik angka kematian ibu justru meningkat yaitu pada tahun 2007 sebesar 228 per 100.000 kelahiran hidup, menjadi 359 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2012.²

Penggunaan uterotonika secara rutin pada kala tiga adalah langkah penting sebagai pencegahan perdarahan pasca persalinan, namun mengingat masih tingginya angka kematian ibu, maka perlu terus dilakukan penelitian untuk menentukan pilihan uterotonika yang terbaik. Misoprostol merupakan agen uterotonika kuat yang digunakan sebagai alternatif dalam mencegah perdarahan pasca persalinan dan memiliki banyak kelebihan antara lain; bersifat stabil dalam suhu ruangan, murah dan mudah dalam pemberiannya. Secara luas telah dievaluasi dapat digunakan sebagai alternatif pengganti oksitosin sebagai profilaksis perdarahan pasca persalinan.^{9,1}

Oksitosin dan misoprostol bekerja pada reseptor oksitosin dan prostanoide di myometri. Respon yang buruk pada salah satu uterotonika dapat terjadi karena variasi individual pada masing-masing populasi reseptor. Penggunaan kombinasi regimen uterotonika diharapkan dapat memberikan banyak keuntungan dengan memaksimalkan peran reseptor-reseptor yang ada. Dosis dan efek samping terkait dosis diharapkan dapat lebih diminimalkan dengan penggunaan terapi kombinasi.³ Efektifitas penambahan penggunaan misoprostol dalam penatalaksanaan aktif kala tiga dalam mencegah perdarahan pasca persalinan terkait kondisi atonia uteri belum secara sistematis dievaluasi.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental menggunakan rancangan penelitian *non blinding Randomized Controlled Trial* (RCT) yang dilakukan di RSUD Sleman sejak 1 Juli 2012 sampai dengan 31 Oktober 2016. Adapun kriteria inklusinya adalah pasien yang melahirkan per vaginal dengan umur kehamilan ≥ 37 minggu. Ibu dengan penyakit asma, diketahui hipersensitif terhadap prostaglandin, adanya penyakit alergi lain yang nyata dan kronis, terjadinya retensi sisa plasenta, ruptur uteri, *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome* (sindrom HELLP), hemofilia atau mempunyai riwayat kelainan darah, ruptur perineum derajat IV, direncanakan operasi seksio sesarea dieksklusikan.

Subyek penelitian sejumlah 104 pasien dibagi 2 kelompok secara seimbang yang dipilih secara random. Kelompok perlakuan mendapatkan uterotonika tambahan misoprostol 600 mcg per oral, segera setelah tali pusat diklem dan injeksi oksitosin 10 iu intramuskular, dan kelompok kontrol tidak mendapatkan misoprostol, namun tetap mendapatkan uterotonika rutin oksitosin 10 iu intramuskular pada kala tiga. Hasil penelitian yang dinilai adalah jumlah perdarahan kala empat, penurunan kadar hemoglobin dan kadar hematokrit setelah 24 jam pasca persalinan. Dicatat pula umur, paritas, kadar Hb antepartum, apakah dilakukan induksi/stimulasi, apakah terjadi ketuban pecah dini.

Untuk melihat karakteristik subjek penelitian, kami menggunakan analisis deskriptif univariat. Untuk menganalisis hubungan antara pemberian misoprostol dengan variabel tergantung (jumlah perdarahan kala empat, penurunan kadar hemoglobin dan hematokrit) digunakan analisis bivariat Chi square.

Setelah mendapatkan hasil dari analisis bivariat, dilakukan analisis multivariat regresi logistik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Komparabilitas 104 pasien yang terbagi dalam dua kelompok ditunjukkan pada tabel 1 yang menggambarkan bahwa semua variabel luar pada penelitian ini homogen ($p > 0,05$).

Tabel 1. Komparabilitas kedua kelompok

Variabel	Misoprostol		Tanpa Misoprostol		P
	N	%	N	%	
Umur (tahun)					
20-35	42	80.8	40	76.9	0.63
< 20/>35	10	19.2	12	23.1	
Paritas					
Primigravida	24	46.2	19	36.5	0.32
Multigravida	28	53.8	33	63.5	
Kadar Hb antepartum (gr/dl)					
<11	13	25	13	25	1.00
≥11	39	75	39	75	
Induksi dan atau stimulasi					
Ya	31	59.6	26	50	0.32
Tidak	21	40.4	26	50	
Ketuban pecah dini					
Ya	15	28.8	10	19.2	0.25
Tidak	37	71.2	42	80.8	

Tabel 2. Pengaruh penambahan misoprostol terhadap jumlah perdarahan kala empat, penurunan kadar hemoglobin dan penurunan kadar hematokrit

Variabel		Perlakuan		RR (95% CI)	P
		Tanpa misoprostol	Mioprostol		
Jumlah perdarahan (ml)	≥ 100	32 (61,5%)	23 (44,2%)	1,39 (0,96-2,02)	0,07
	<100	20 (38,5%)	29 (55,8%)		
Penurunan kadar hemoglobin (gr/dl)	≥ 0,5	32 (61,5%)	21 (40,4%)	1,52 (1,03-2,26)	0,03*
	< 0,5	20 (38,5%)	31 (59,6%)		
Penurunan kadar hematokrit (%)	≥ 1	32 (61,5%)	33 (63,5%)	0,97 (0,72-1,31)	0,84
	< 1	20 (38,5%)	19 (36,5%)		

*signifikan

Tabel 3. Pengaruh variabel luar terhadap jumlah pendarahan kala empat

Variabel	Jumlah pendarahan kala 4 (ml)		RR (95% CI)	p	
	≥ 100	< 100			
Umur (tahun)	<20/>35	14 (63,6%)	8 (36,4%)	1,27 (0,87-1,87)	0,25
	20-35	41 (50%)	41 (50%)		
Paritas	Primigravida	28 (65,1%)	15 (34,9%)	1,47 (1,03-2,10)	0,03*
	Multigravida	27 (44,3%)	34 (55,7%)		
Kadar Hb antepartum (gr/dl)	< 11	15 (57,7%)	11 (42,3%)	1,12 (0,76-1,67)	0,57
	≥ 11	40 (51,3%)	38 (48,7%)		
Induksi dan atau stimulasi	Ya	33 (57,9%)	24 (42,1%)	1,24 (0,85-1,80)	0,26
	Tidak	22 (46,8%)	25 (53,2%)		
Ketuban pecah dini	Ya	13 (52%)	12 (48%)	0,98 (0,64-1,50)	0,92
	Tidak	42 (53,2%)	37 (46,8%)		

*signifikan

Tabel 4. Pengaruh variabel luar terhadap penurunan kadar hemoglobin

Variabel	Penurunan kadar hemoglobin (gr/dl)		RR (95% CI)	p	
	≥ 0,5	< 0,5			
Umur (tahun)	<20/>35	11 (50%)	11 (50%)	0,98 (0,61-1,56)	0,91
	20-35	42 (51,2%)	40 (48,8%)		
Paritas	Primigravida	27 (62,8%)	16 (37,2%)	1,47 (0,42-1,51)	0,04*
	Multigravida	26 (42,6%)	35 (57,4%)		
Kadar Hb antepartum (gr/dl)	< 11	13(50%)	13 (50%)	0,97 (0,66-1,60)	0,91
	≥ 11	40 (51,3%)	38 (48,7%)		
Induksi dan atau stimulasi	Ya	26 (45,6%)	31 (54,4%)	0,79 (0,85-1,92)	0,23
	Tidak	27 (57,4%)	20 (42,6%)		
Ketuban pecah dini	Ya	16 (64%)	9 (36%)	1,37 (0,39-1,19)	0,13
	Tidak	37 (46,8%)	42 (53,2,8%)		

*signifikan

Tabel 5. Pengaruh variabel luar terhadap penurunan kadar hematokrit

Variabel		Penurunan kadar hematokrit (%)		RR (95% CI)	p
		≥ 1	< 1		
Umur (tahun)	<20/>35	13 (59,1%)	9 (40,9%)	0,93 (0,63-1,37)	0,71
	20-35	52 (63,4%)	30 (36,6%)		
Paritas	Primigravida	29 (67,4%)	14 (32,5%)	1,14 (0,47-1,34)	0,38
	Multigravida	36 (59%)	25 (41%)		
Kadar Hb antepartum (gr/dl)	< 11	15 (57,7%)	11 (42,3%)	0,90 (0,69-2,02)	0,56
	≥ 11	50 (64,1%)	28 (35,9%)		
Induksi dan atau stimulasi	Ya	36 (63,2%)	21 (36,8%)	1,02 (0,58-1,58)	0,88
	Tidak	29 (61,7%)	18 (38,3%)		
Ketuban pecah dini	Ya	12 (48%)	13 (52%)	0,71 (0,97-2,58)	0,86
	Tidak	53 (67,1%)	26 (32,9%)		

Tabel 6. Hasil analisis multivariat variabel bebas dan variabel luar dengan jumlah perdarahan kala empat, penurunan kadar hemoglobin dan hematokrit.

Variabel	Jumlah perdarahan kala empat (ml)		Penurunan kadar hemoglobin (gr/dl)		Penurunan kadar hematokrit (%)	
	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)
Perlakuan	0,04*	2,45(1,05-5,71)	0,01*	2,99(1,26-7,11)	0,75	0,87(0,38-1,99)
Umur	0,17	2,09 (0,73-5,96)	0,75	0,84 (0,30-2,36)	0,56	0,74 (0,27-2,03)
Paritas	0,03*	2,64 (1,12-6,25)	0,02*	2,93 (1,22-7,08)	0,37	1,47 (0,63-3,42)
Kadar Hb antepartum	0,31	1,65 (0,62-4,39)	0,85	0,91 (0,34-2,42)	0,66	0,81 (0,32-2,08)
Induksi dan atau stimulasi	0,19	1,75 (0,75-4,09)	0,23	0,59 (0,25-1,39)	0,81	0,90 (0,39-2,09)
Ketuban pecah dini	0,87	1,09(0,41-2,91)	0,09	2,35(0,85-6,53)	0,08	0,43 (0,17-1,10)

*signifikan

Tabel 7. Efek samping Misoprostol

Efek samping obat	N	%
Mengigil	19	36.5
Muntah	1	1.9
Diare	1	1.9
Mual	0	0
Demam	2	3.8

Pada analisis bivariat tidak mendapatkan perbedaan bermakna antara jumlah perdarahan kala empat ≥100 ml dan <100 ml pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol, begitu juga

pada variabel penurunan kadar hematokrit ≥1% dan <1%. Di sisi lain, pada variabel penurunan kadar hemoglobin ≥0,5 gr/dl dan <0,5 gr/dl terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok ($p=0,03$; RR 1,52; 95%CI 1,03-2,26).

Pada analisis multivariat didapatkan perlakuan pemberian misoprostol berpengaruh bermakna secara statistik terhadap jumlah perdarahan kala empat dan penurunan kadar hemoglobin. Adapun pada analisis variabel luar, hanya paritas yang berpengaruh bermakna secara statistik terhadap jumlah perdarahan kala empat dan penurunan kadar hemoglobin.

Penelitian ini selain menilai jumlah perdarahan kala empat, dilakukan juga penilaian terhadap penurunan kadar hemoglobin dan kadar hematokrit pada kelompok perlakuan yang mendapat penambahan misoprostol pada penatalaksanaan aktif kala tiga dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mendapatkan misoprostol pada penatalaksanaan aktif kala tiga. Pada analisis bivariat didapatkan perbedaan bermakna pada variabel penurunan kadar hemoglobin, sedangkan pada variabel jumlah perdarahan kala empat dan penurunan kadar hematokrit tidak bermakna.

Temuan bahwa terdapat perbedaan penurunan kadar hemoglobin ($p=0,03$. RR 1,52; 95%CI 1,03-2,26) antara kedua kelompok, tidak sejalan dengan temuan bahwa terdapat perbedaan tidak bermakna pada variabel jumlah perdarahan kala empat dan penurunan kadar hematokrit. Pada penelitian ini penurunan kadar hemoglobin dikategorikan menjadi dua kelompok berdasarkan median yaitu $<0,5$ g/dL dan $\geq 0,5$ g/dL, sedangkan untuk variabel jumlah perdarahan kala empat, dibagi menjadi kelompok <100 ml dan ≥ 100 ml. Ketidaksesuaian dapat terjadi oleh karena *cut off* yang berbeda pada kedua variabel tersebut. Pada penelitian yang dilakukan oleh Abbasi *et al.* (2011) dikatakan penurunan kadar hemoglobin 0,5 g/dL sesuai dengan kehilangan darah sebanyak 250 ml. Selain itu, pemeriksaan ulang kadar hemoglobin dilakukan 24 jam setelah persalinan, sedangkan untuk pengukuran jumlah perdarahan dilakukan saat kala empat yaitu dalam 2 jam setelah persalinan. Kondisi di atas juga dapat menyebabkan penurunan kadar hemoglobin yang tidak sesuai dengan jumlah perdarahan yang dihitung saat kala empat persalinan saja. Di sisi lain tidak dilakukannya validasi dan *cross check* pengukuran kadar hemoglobin dan hematokrit ke laboratorium lain juga dapat menyebabkan ketidaksesuaian tersebut. Kadar hematokrit sendiri pada dasarnya

tidak dapat menggambarkan kondisi perdarahan yang sebenarnya, karena nilai hematokrit akan menurun dalam kondisi hemoglobin yang tinggi dan akan meningkat pada kondisi hemoglobin yang rendah.⁹

Pada analisis multivariat, ditemukan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada pengaruh pemberian misoprostol terhadap jumlah perdarahan kala empat ($p=0,04$; OR 2,45; 95%CI 1,05-5,71) dan penurunan kadar hemoglobin ($p=0,01$; OR 2,99; 95%CI 1,26-7,11). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fekih *et al.*, yang mendapatkan perbedaan jumlah perdarahan ($669,68 \pm 333,01$ ml *versus* $852,52 \pm 295,08$ ml; $p < 0,01$) dan penurunan kadar hemoglobin ($0,54$ g/dL $\pm 1,17$ vs $1,03$ g/dL $\pm 1,19$, $p < 0,01$) yang signifikan pada pemberian misoprostol 200 mcg sublingual setelah tali pusat diklem dengan tetap mendapatkan uterotonika rutin oksitosin pada pasien yang menjalani operasi seksio sesarea dibandingkan dengan placebo. Penelitian tersebut mendapatkan juga bahwa perbedaan yang bermakna ditemukan pada variabel jumlah perdarahan intraoperatif dan penurunan kadar hematokrit. Penelitian lain yang dilakukan Chaudhuri dan Majumdar³ juga didapatkan jumlah perdarahan 1 jam setelah persalinan signifikan lebih rendah pada kelompok misoprostol dibandingkan placebo ($225,8 \pm 156,7$ ml vs $302,4 \pm 230,3$ ml; $p < 0,001$). Frekuensi terjadinya perdarahan sedang pasca persalinan (500-999 ml) signifikan lebih rendah pada kelompok misoprostol dibandingkan placebo (5[3.5%] vs 15[10.4%] partisipan; $p=0,03$). Penelitian tersebut dilakukan pada wanita melahirkan yang memiliki risiko tinggi perdarahan.

Pada analisis multivariat didapatkan paritas secara statistik mempengaruhi jumlah perdarahan kala empat ($p=0,03$; OR 2,64; 95%CI 1,12-6,25) dan penurunan kadar hemoglobin ($p=0,02$; RR 2,93; 95%CI 1,22-7,08). Pada beberapa penelitian dikatakan bahwa primigravida mempunyai

risiko lebih tinggi untuk mengalami komplikasi intrapartum. Hashim *et al.*⁷ menyebutkan bahwa primigravida memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami kala I dan kala II memanjang. Saat kala I fase aktif memanjang akan meningkatkan risiko terjadinya perdarahan pasca persalinan. Risiko terjadinya atonia uteri atau jumlah perdarahan yang lebih tinggi pada primigravida cenderung berkaitan dengan proses persalinan yang lebih lama dibandingkan multigravida.

Pada penelitian ini didapatkan efek samping yang sering timbul pada penggunaan misoprostol adalah menggigil (36.5%) diikuti dengan demam (3.8%) muntah dan diare (1.9%) tidak ditemukan kejadian efek samping lainnya. Lumbiganon *et al.*⁸ melakukan penelitian untuk mengetahui kejadian efek samping menggigil dan demam hubungannya dengan kenaikan dosis misoprostol, dikatakan bahwa peningkatan derajat demam dan menggigil berkaitan dengan dosis.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini disimpulkan bahwa pemberian tambahan misoprostol 600 mcg peroral pada penatalaksanaan aktif kala tiga bermakna secara statistik dalam menurunkan jumlah perdarahan pasca persalinan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agustin C, Anibal N, Anyeli R, Roberto R. 2013. Misoprostol to Reduce Intraoperative and Postoperative Hemorrhage During Cesarean Delivery: A Systematic Review and Metanalysis. In: American Journal of Obstetrics and Gynecology; Vol 209. 40: 1-17.
2. Badan Pusat Statistik (BPS), Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional (BKKBN), Kementerian Kesehatan, ICF Internasional. 2012. Indonesia Demographic and Health Survey J: BPS, BKKBN, Kemenkes dan ICF Internasional. Jakarta.
3. Chaudhuri P, Majumdar A. 2016. A randomized trial of sublingual misoprostol to augment routine third-stage management among women at risk of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*; 132(2):191-5.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Cassey BM, Sheffield JS. 2014. Obstetrical Hemorrhage. In: Williams Obstetrics 24th Edition. United States; Chap 41: 780-821.
5. Fekih M, Jnifene A, Fathallah K, Ben Regaya L, Memmi A, Bouguizene S, Chaieb A, Bibi M, Khairi H 2009. Benefit of Misoprostol for Prevention of Postpartum Hemorrhage in Cesarean Section: A Randomized Controlled Trial. *J gynecol Obstet Bio Reprod*; 38(7): 588-593
6. Hofmeyr G J, Fawole B, Mugerwa K, Godi NP, Blignaut Q, Mangesi L, Ingata M, Brady L, Blum J 2011. Administration of 400 mcg of Misoprostol to Augment Routine Active Management of The Third Stage of Labor. *Int J Gynaecol Obstet*; 112(2) 98-102.
7. Hashim N, Naqvi S, Majida K, Hassan FJ 2012. Primiparity as an intrapartum obstetric risk factor. *J Pak Med Assoc*; 62(07):694-8.
8. Lumbiganon P, Hofmeyr J, Gulmezoglu AM, Pnol A, Villar J. 1999. Misoprostol dose- related shivering and pyrexia in the third stage of labour. WHO Collaborative Trial of Misoprostol in the Management of the Third Stage of Labour. *Br J Obstet Gynaecol*; 106(4):304-8.
9. Quinto L, Aponte JJ, Menendez C, Sacarlal J, Alde P, Espasa M *et al* 2006. Relationship between haemoglobin and haematocrit in the definition of anemia. *Trop Med Int Health*; 11(8):1295-302.