

Uterotonika profilaksi untuk mencegah perdarahan pada persalinan normal dan pasca persalinan

Ibnu Pranoto
Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS Dr. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Ibnu Pranoto - *Prophylactic uterotonic agent to avoid postpartum bleeding on normal vaginal delivery.*

Objective: To compare the volume of blood loss after normal vaginal delivery that have been given prophylactic uterotonic agents, 2.5 IU oxytocin, 5 IU oxytocin, 2.5 IU oxytocin plus 0.2 mg ergometrin, and 5 IU oxytocin plus 0.2 mg ergometrin.

Methods: A Randomized control trial study was performed, 22 normal vaginal deliveries were given 2.5 IU oxytocin. 5 IU oxytocin was for 26 normal deliveries, 2.5 IU oxytocin plus 0.2 mg ergometrin for 29 deliveries and 5 IU oxytocin plus 0.2 mg ergometrin for 27 deliveries. The agents were administered intramuscularly or intravenously at a time of crowning. One way-anova test was used in this study. Intrapartum mothers with the normal vaginal delivery in Obstetrics and Gynecology Department of Sardjito General Hospital, Yogyakarta and Soeradji General Hospital, Klaten, between April 1st and July 28th 1988.

Results: There is no significant difference between the second stage blood loss in the deliveries given 2.5 IU and 5 IU oxytocin with or without ergometrin. On the other hand, administration of 2.5 IU oxytocin has been statistically significant to reduce the mean blood loss on the third stage of labor compared to the other regiments. Prophylactic 2.5 IU and 5 IU oxytocin with or without ergometrin did not show any significant difference on the fourth stage of labor. The mean of blood loss after normal vaginal delivery was statistically significantly reduced by giving 2.5 IU oxytocin as the prophylactic agent compared to the other treatments in this study.

Conclusion: The administering of 2.5 IU oxytocin was more significant in preventing postpartum bleeding in the third stage of labor and the postpartum bleeding. Ergometrin addition to oxytocin was not proved to decrease the blood loss in any stage of labor and portpartum bleeding as well.

Key words : Prophylactic uterotonic agents - oxytocin - ergometrin - normal vaginal delivery - postpartum bleeding.

ABSTRAK

Ibnu Pranoto - *Uterotonika profilaksi untuk mencegah perdarahan pasca persalinan pada partus normal.*

Tujuan: Membandingkan jumlah perdarahan pasca persalinan pada partus normal dengan pemberian uterotonika profilaksi, oksitosin 2,5 IU, oksitosin 5 IU, oksitosin 2,5 IU ditambah ergometrin 0,2 mg., dan oksitosin 5 IU ditambah ergometrin 0,2 mg.

Bahan dan Cara: Dilakukan suatu penelitian RCT yang membandingkan jumlah perdarahan pasca persalinan pada 22 partus normal dengan profilaksi oksitosin 2,5 IU, 26 partus normal dengan profilaksi oksitosin 5 IU, 29 partus normal dengan profilaksi oksitosin 2,5 IU ditambah ergometrin 0,2 mg., dan 27 partus normal dengan profilaksi oksitosin 5 IU ditambah ergometrin 0,2 mg. Uterotonika profilaksi diberikan secara intramuskular atau intravena pada saat kepala buka pintu. Uji statistik jumlah perdarahan pasca persalinan antar kelompok perlakuan dikerjakan dengan *one-way* anova.

Subjek penelitian: Parturien partus normal yang dirawat di SMF OBGIN RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta dan RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro, Klaten, dalam kurun waktu satu April sampai dengan 31 Juli 1988.

Hasil: Jumlah perdarahan kala II tidak berbeda bermakna antara kelompok uterotonika profilaksi oksitosin 2,5 IU dan 5 IU, baik dengan atau tanpa ergometrin. Pada kelompok oksitosin profilaksi 2,5 IU diperoleh rerata jumlah perdarahan kala III yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya, dengan perbedaan yang bermakna secara statistik pada profilaksi oksitosin 2,5 IU dan 5 IU baik dengan atau tanpa penambahan ergometrin, tidak ditemukan perbedaan jumlah perdarahan pada kala IV. Rerata jumlah perdarahan pasca persalinan dengan profilaksi oksitosin 2,5 IU lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya, dan perbedaan tersebut sangat bermakna secara statistik.

Simpulan: Pemberian profilaksi oksitosin dengan dosis 2,5 IU lebih baik dalam mencegah perdarahan pada kala III dan perdarahan pasca persalinan. Penambahan ergometrin pada oksitosin profilaksi, tidak mengurangi jumlah perdarahan pada kala II, III, IV, dan pasca persalinan.

(B.I.Ked. Vol. 33, No. 4: 213-219, 2001)

PENGANTAR

Kematian maternal sering dikatakan sebagai suatu tragedi karena berpengaruh besar terhadap keluarga yang ditinggalkannya. Di seluruh dunia 500.000 ibu meninggal setiap tahunnya, ini terjadi dalam masa kehamilan ataupun persalinan dan 99% di antaranya terjadi di negara sedang berkembang.¹

Di Indonesia SKRT 1980 menemukan angka kematian maternal sebesar 1,5 per 1000 kelahiran hidup, sedangkan pada SKRT 1986 angka kematian maternal adalah 4,5 per 1000 kelahiran hidup. Kematian maternal di Indonesia 94,4% disebabkan oleh masalah obstetrik dan 75-85% disebabkan oleh perdarahan, infeksi, dan preeklamsia.

Perdarahan pasca persalinan merupakan penyebab utama kematian ibu.^{2,3,4} Menurut waktunya perdarahan kebidanan terdiri dari tiga, yaitu perdarahan dalam kehamilan, perdarahan dalam persalinan, dan perdarahan pasca persalinan.

Dari semua kasus perdarahan pasca persalinan yang menyebabkan kematian maternal, 80% disebabkan oleh atonia uteri dan 10% oleh karena retensi sisa plasenta /retensi plasenta. Perdarahan pasca persalinan oleh karena retensi sisa plasenta/retensi plasenta merupakan akibat dari penanganan kala uri yang tidak baik.

Salah satu upaya menanggulangi perdarahan pasca persalinan oleh karena kesalahan penanganan kala uri dilakukan dengan pemberian uterotonika profilaksi. Uterotonika profilaksi yang dapat diberikan adalah oksitosin, ergometrin, dan kombinasi oksitosin dan ergometrin, disertai penjepitan tali pusat segera, dan melahirkan plasenta dengan traksi terkontrol.⁵

Permasalahannya adalah penentuan jenis, dosis, dan saat pemberian uterotonika profilaksi. Untuk mengetahui hal-hal tersebut, diperlukan suatu penelitian yang membandingkan keefektifan uterotonika profilaksi.

Perdarahan Pasca Persalinan

Perdarahan pasca persalinan menurut waktu terjadinya, terdiri dari perdarahan kala II, perdarahan kala III, dan perdarahan kala IV. Perdarahan kala II yaitu perdarahan yang terjadi setelah bayi lahir sampai saat plasenta lahir. Perdarahan kala III adalah perdarahan yang terjadi setelah plasenta lahir sampai segera sesudahnya. Perdarahan kala IV adalah perdarahan sesudah kala III sampai dengan dua jam kemudian. Perdarahan pasca persalinan dini yaitu perdarahan yang terjadi dalam kurun waktu 24 jam setelah plasenta lahir. Perdarahan pasca persalinan lanjut adalah perdarahan yang terjadi dalam kurun waktu setelah 24 jam pertama sampai berakhirnya masa nifas.

Rerata kehilangan darah pasca persalinan yang masih dianggap dalam batas normal adalah maksimal 300 ml,⁶ sedangkan sebelum plasenta lahir (kala II) tidak boleh lebih dari 90 ml. Peneliti lain menyatakan perdarahan sebelum plasenta lahir (kala II) tidak boleh lebih dari 50 ml.^{7,8,9} Di Indonesia belum ada nilai baku yang pasti untuk menentukan jumlah perdarahan pasca persalinan.

Beberapa ketentuan yang berhubungan dengan perdarahan pasca persalinan adalah perdarahan pasca persalinan ringan apabila jumlah perdarahan sekitar 400 sampai dengan 600 ml., perdarahan pasca persalinan sedang adalah jumlah perdarahan 600 sampai dengan 800 ml, dan perdarahan pasca

persalinan berat adalah jumlah perdarahan lebih dari 800 ml.

Fisiologi Kontraksi Uterus

Miometrium terdiri dari lapisan otot polos berbentuk silindris yang dipisahkan oleh jaringan ikat intersitiil. Jaringan ikat di antara miofibril terdiri atas serabut kolagen, sel jaringan embrional, fibroblas, makrofag, dan sel *mast*. Pada miometrium kehamilan, jaringan ikat uterus bertambah banyak dan higroskopis sehingga menyebabkan ikatan antar miofibril menjadi longgar. Kontraksi uterus disebabkan oleh depolarisasi membran miofibril yang luas.

Uterus mempunyai inervasi saraf parasimpatik dari pelvik dan saraf simpatik dari serabut postganglioner ganglion mesenterika inferior dan hipogastrika. Aktivitas kedua syaraf otonom tersebut dapat memperkuat kontraksi uterus tetapi denervasi menyebabkan sedikit perubahan dalam aktivitas kontraksi uterus.¹⁰

Pencegahan Perdarahan Pasca Persalinan

Perdarahan pasca persalinan terjadi pada lima persen dari seluruh persalinan¹². Ibu hamil yang mempunyai kecenderungan untuk mengalami perdarahan pasca persalinan digolongkan dalam kehamilan risiko tinggi. Kelompok tersebut terdiri dari ibu hamil dengan paritas lima atau lebih (*grandemultigravida*), umur ibu lebih 35 tahun, keadaan umum jelek, dengan riwayat perdarahan pada persalinan sebelumnya, riwayat manual plasenta, anemia, gemelli, hidramnion, janin besar, riwayat seksio sesarea, riwayat robekan rahim, toksemia gravidarum, dengan penyakit jantung, dengan penyakit ginjal, diabetes, dan kelainan pembekuan darah.^{6, 12, 13, 14}

Pada ibu hamil dengan faktor risiko di atas, sangat penting dilakukan tindakan pencegahan sejak periode antenatal, sewaktu dalam persalinan dan dalam periode interval.^{6,12}

Uterotonika profilaksi dapat diberikan sewaktu kepala membuka pintu, bahu depan lahir, atau setelah bayi dan plasenta lahir. Uterotonika profilaksi berupa pemberian oksitosin dan atau ergometrin.^{4, 6, 12, 13, 15, 16}

Mekanisme Perdarahan Pasca Persalinan

Setelah plasenta lahir akan diikuti dengan kontraksi miometrium, retraksi miometrium, dan trombosis sinus-sinus di dinding uterus. Setelah uterus kosong miofibril berkontraksi sehingga sinus-sinus darah tertekuk dan terputar⁶, maka pembuluh darah di antara anyaman miofibril akan terjepit dan perdarahan berhenti.^{15,16,10} Apabila terjadi atonia uteri, maka pembuluh darah yang berada di antara miofibril tidak terjepit dan trombosis tidak terbentuk, sehingga perdarahan akan terus berlangsung.^{10,16,17,18}

Hilangnya tonus miometrium disebabkan oleh faktor lokal dan sistemik. Faktor lokal antara lain distensi berlebihan dari miometrium, kontraksi iregular atau kontraksi uterus yang melingkar (bentuk kontraksi cincin atau *hour glass*), retensi sisa plasenta atau selaput ketuban yang tebal dengan jendalan darah yang banyak sehingga mengganggu kontraksi uterus.⁶

Obat-obatan yang berpengaruh pada kontraksi uterus

Obat-obatan yang dapat digunakan untuk meningkatkan kontraksi miometrium adalah oksitosin, prostaglandin dan alkaloid golongan ergot.^{13,10}

Oksitosin dapat memacu miometrium untuk berkontraksi secara ritmik. Oksitosin juga memacu kontraksi mioepitelium glandula mammae.

Ergot alkaloid di bagi dalam tiga golongan secara farmakologis dan kimiawi, yaitu: alkaloid asam amino, asam amino alkaloid dihidrogenasi, dan asam alkohol.

Ergotamin memacu pusat vasomotor dan menghambat pengaruh adrenalin di perifer¹⁰. Alkaloid murni ergot dapat menaikkan aktivitas motor uterus dan tergantung pada dosis yang diberikan. Alkaloid ergot dosis kecil akan meningkatkan kekuatan kontraksi dan frekuensi kontraksi; tetapi kemudian diikuti relaksasi setingkat normal. Pada pemberian dosis besar akan terjadi kontraksi kuat dan lama dengan tonus waktu istirahat meningkat. Meskipun sifat ini menghalangi penggunaan dalam persalinan tetapi dapat dipakai setelah melahirkan, yaitu dalam proses pengontrolan perdarahan dengan menimbulkan kontraksi uterus. Pada dosis tinggi dapat mengakibatkan kontraktur.¹⁰

Pada kehamilan aterm miometrium sangat sensitif terhadap alkaloid ergot, pada dosis kecil sudah diperoleh respon kontraksi uterus yang tidak disertai dengan efek samping.

Ergot merupakan obat yang berkhasiat dan aman untuk menimbulkan kontraksi uterus, dengan sedikit komplikasi, antara lain mual, muntah, kelumpuhan kaki, nyeri otot ekstremitas, kekakuan, dan gatal pada jari tangan.¹⁰

Uterotonika pada penggunaan klinis

Pada upaya pencegahan perdarahan pasca persalinan, oksitosin dapat digunakan sebagai uterotonika profilaksi, dengan maksud menjaga agar kontraksi uterus tetap baik terutama untuk pasien dengan risiko perdarahan.^{13,14} Uterotonika profilaksi dapat diberikan pada waktu kepala membuka pintu, bahu depan lahir atau pada akhir persalinan kala II.⁷ Dosis oksitosin profilaksi adalah 2,5 IU atau 5 IU secara intravena (IV) atau intramuskular (IM) yang dapat menimbulkan efek setelah 2 menit dan lama kerja obat kurang lebih 30 menit. Pengamatan pada pemberian oksitosin 2,5 IU dan ergometrin 0,185 mg IV pada waktu bahu depan keluar pintu, dan diperoleh jumlah perdarahan yang relatif sedikit dan placenta lepas dalam waktu yang singkat.⁹ Dilaporkan juga penggunaan sintometrin (kombinasi oksitosin 5 IU dan ergometrin 0,15 mg.) sebagai uterotonika profilaksi yang diberikan pada persalinan kala II.¹⁰

CARA PENELITIAN

Parturien partus normal di SMF OBGIN RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta dan SMF OBGIN RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, dalam kurun waktu satu April sampai dengan 31 Juli 1988, dilakukan randomisasi dan dimasukkan sebagai subjek penelitian ini setelah menyetujui *informed consent*.

Dari hasil randomisasi didapatkan empat kelompok subjek penelitian: 1) Kelompok partus normal dengan profilaksi oksitosin 2,5 IU, 2) Kelompok partus normal dengan profilaksi oksitosin 5 IU, 3) Kelompok partus normal dengan profilaksi oksitosin 2,5 IU ditambah ergometrin 0,2 mg. dan 4) Kelompok partus normal dengan profilaksi oksitosin 5 IU ditambah ergometrin 0,2 mg.

Uterotonika profilaksi pada saat kepala membuka pintu (*crowning*).

Proses persalinan diamati sebagai persalinan normal dan apabila terjadi kelainan proses persalinan, subyek dikeluarkan dari penelitian. Jumlah perdarahan diukur dengan gelas ukur pada kala II, kala III, dan kala IV. Jumlah perdarahan kala II, kala III, dan kala IV, diukur sebagai jumlah perdarahan pasca persalinan. Data klinis lain yang dicatat adalah identitas, usia, paritas, tingkat pendidikan, dan lama persalinan. Data dasar yang diperoleh dianalisis statistik dengan *software SPSS*, berupa deskripsi univariat dan ditentukan signifikansi bivariat dengan uji *one-way anova*.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Populasi penelitian ini berjumlah 119 partus normal, subjek penelitian berjumlah 104 persalinan, dan subjek penelitian yang dieksklusikan adalah 5 parturien. Jumlah subjek penelitian dengan profilaksi oksitosin 2,5 IU adalah 22, profilaksi oksitosin 5 IU adalah 26, profilaksi oksitosin 2,5 IU ditambah ergometrin 0,2 mg adalah 29, dan profilaksi oksitosin 5 IU ditambah ergometrin 0,2 mg. adalah 27.

Deskripsi hasil penelitian

Rerata jumlah perdarahan kala II pada kelompok oksitosin 2,5 IU adalah 8,63 ml, kala III 92,49 ml, kala IV 43,36 mL. dan rerata jumlah perdarahan pasca persalinan adalah 144,48 ml (TABEL1).

TABEL 1. Deskripsi partus normal dengan pemberian profilaksi oksitosin 2,5 IU.

Variabel	n	Rerata	SD
Perdarahan kala II	22	8,63	±5,09
Perdarahan kala III	22	92,49	±30,61
Perdarahan kala IV	22	43,36	±14,04

Rerata jumlah perdarahan pasca persalinan pada kelompok oksitosin 2,5 IU adalah 213,64 ml, yang terdiri dari rerata jumlah perdarahan kala II 12,30 ml, kala III 145,19 ml, dan kala IV 56,15 ml. Pada TABEL 2 dibanding TABEL1, dapat dilihat

jumlah perdarahan yang terjadi lebih banyak (TABEL2).

TABLE 2. Deskripsi partus normal dengan pemberian profilaksi oksitosin 5 unit

Variabel	n	Rerata	SD
Perdarahan kala II	26	12,30	±5,13
Perdarahan kala III	26	145,19	±19,41
Perdarahan kala IV	26	56,15	±17,74

Rerata jumlah perdarahan kala II pada kelompok oksitosin 2,5 IU dan ergometrin 0,2 mg adalah 8,44 ml, kala III adalah 163,27 ml, kala IV adalah 52,36 ml, dan secara keseluruhan rerata jumlah perdarahan pasca persalinan adalah 224,07 ml. Dibanding dengan TABEL1 dan 2 perdarahan kala II pada TABEL3 lebih sedikit (8,44 ml), tetapi perdarahan kala III lebih banyak (163,27 ml) dan perdarahan kala IV lebih banyak dibanding pada TABEL1, tetapi lebih sedikit dibanding TABEL2 (TABEL3).

TABEL 3. Deskripsi partus normal dengan pemberian profilaksi oksitosin 2,5 unit dan ergometrin 0,2 mg

Variabel	n	Rerata	SD
Perdarahan kala II	29	8,44	± 3,27
Perdarahan kala III	29	163,27	±13,22
Perdarahan kala IV	29	52,36	±22,82

Rerata jumlah perdarahan kala II pada kelompok oksitosin 5 IU dan ergometrin 0,2 mg adalah 17,27 ml, kala III 198,15 ml, dan kala IV 69,67 ml; serta rerata jumlah perdarahan pasca persalinan pada kelompok ini adalah 285,09 ml. Bila dibandingkan dengan hasil pada TABEL1, 2 dan 3 didapatkan jumlah perdarahan yang lebih banyak pada kala II, kala III dan kala IV (TABEL4).

TABEL 4. Deskripsi partus normal dengan pemberian profilaksi oksitosin 5 unit dan ergometrin 0,2 mg.

Variabel	N	Rerata	SD
Perdarahan kala II	27	17,22	5,09
Perdarahan kala III	27	198,15	14,37
Perdarahan kala IV	27	69,67	19,66

Analisis Bivariat

TABEL5. Perdarahan kala II dengan pemberian uterotonika profilaksi

Kel.	N	Rerata	F	p
1	22	8,63	1,678	0,177
2	26	12,30		
3	29	8,44		
4	27	17,22		

Uji Anova

Uji *one-way anova* dengan *factor list* kelompok perlakuan dan *dependent list* perdarahan kala II, diperoleh hasil perhitungan perbedaan rerata jumlah perdarahan pada kala II tidak bermakna secara statistik (TABEL5). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian oksitosin profilaksi 2,5 IU dan 5 IU baik dengan atau tanpa penambahan ergometrin, tidak memberi perbedaan yang bermakna dalam hal jumlah perdarahan pada kala II.

Perbedaan rerata jumlah perdarahan pada kala III antar kelompok perlakuan bermakna secara statistik (TABEL6). Pada kelompok pemberian oksitosin profilaksi 2,5 IU diperoleh rerata jumlah perdarahan kala III sebanyak 92,49 mL lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya, yang berbeda bermakna secara statistik ($p < 0,05$).

Perbedaan rerata jumlah perdarahan antar kelompok perlakuan pada kala IV tidak bermakna secara statistik (TABEL7). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian oksitosin profilaksi 2,5 IU dan 5 IU baik dengan atau tanpa penambahan ergometrin 0,2 mg tidak menghasilkan perbedaan jumlah perdarahan pada kala IV.

TABEL6. Perdarahan kala III dengan pemberian uterotonika profilaksi

Kel.	n	Rerata	F	p
1	22	92,49	3,607	0,016*
2	26	145,19		
3	29	163,27		
4	27	198,15		

Uji anova. *bermakna $p < 0,05$

TABEL 7. Perdarahan kala IV dengan pemberian uterotonika profilaksi

Kel.	N	Rerata	F	P
1	22	43,36	0,937	0,425
2	26	56,15		
3	29	52,36		
4	27	69,66		

Uji anova, $p < 0,05$

TABEL 8. Jumlah perdarahan pasca persalinan

Kel.	Rerata Jml. perdarahan pasca persalinan	F	P
1	144,08	42,12	0,000*
2	213,99		
3	217,19		
4	285,04		

Uji anova, *sangat bermakna

Rerata jumlah perdarahan pasca persalinan pada kelompok oksitosin 2,5 IU adalah 144,08 mL yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain, dan berbeda sangat bermakna secara statistik ($p < 0,05$) (TABEL 8).

Secara keseluruhan hasil penelitian ini adalah 1) Jumlah perdarahan kala II tidak berbeda bermakna antara kelompok uterotonika profilaksi oksitosin 2,5 IU dan 5 IU, baik dengan atau tanpa ergometrin, dan masih dalam batas perdarahan pasca persalinan normal (jumlah perdarahan kurang dari 300 mL). 2) Pemberian oksitosin profilaksi 2,5 IU diperoleh rerata jumlah perdarahan kala III (92,49 mL) yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya, dengan perbedaan jumlah perdarahan yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$), ini membuktikan bahwa pada kadar estrogen yang tinggi dan kadar progesteron yang rendah efek oksitosin akan meningkat. Pada kehamilan 28 sampai dengan 33 minggu, kadar estrogen akan makin meningkat dan kadar progesteron akan makin menurun, demikian juga kadar reseptor oksitosin akan semakin meningkat pada semester III sampai dalam periode persalinan. 3) Profilaksi oksitosin 2,5 IU dan 5 IU baik dengan atau tanpa penambahan ergometrin, tidak ditemukan

perbedaan jumlah perdarahan pada kala IV, 4) Rerata jumlah perdarahan pasca persalinan dengan profilaksi oksitosin 2,5 IU (144,08 mL) lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya, dan perbedaan jumlah perdarahan pasca persalinan tersebut sangat bermakna secara statistik ($p < 0,05$).

SIMPULAN

1. Pemberian profilaksi oksitosin dengan dosis 2,5 IU lebih baik dalam mencegah perdarahan pada kala III dan perdarahan pasca persalinan.
2. Penambahan ergometrin pada oksitosin profilaksi, tidak mengurangi jumlah perdarahan pada kala II, III, IV, dan pasca persalinan.

KEPUSTAKAAN

1. World Health Organization, Prevention of Maternal Mortality, Report of a WHO Interregional Meeting, Geneva, 1985.
2. Grollman A. Pharmacology and therapeutics, 5th. Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1962; 808-12.
3. Muchtar R, Simanjuntak P, Bing KK, Persarahan post partum di RSUP Pringadi, Medan, Naskah lengkap KOGI I, Jakarta, 1970: 91-3.
4. Soeprono R. Pelayanan Obstetri Sosial-Tuntutan dan tantangan, Kuliah terbuka Lektor Kepala Fakultas Kedokteran UGM, 1978.
5. Young SB, Materly PD, Lawrence G, Considin G, Couston D, The Effect of Intraumbilical Oxytocin on the Third Stage of Labor, *Obstetr. Gynecol*, 1988; 731-6.
6. Greenhill JP, *Obstetrics*, 13th. Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, London, 1967; 946-50.
7. Beecham CT. 1974. An analysis of death from post partum hemorrhage. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 53; 422-28.
8. Eastmen NJ, Hellman LM. *Obstetrics*, 12th. Ed., Appleton Century Corft Inc., New York, 1961; 995-8.
9. Myerscough PR, Munro. *Kerr's Operative Obstetrics*, The English Society and Bailliere Tindall, 1970; 739-49.
10. Goodman LS, Gillman A. *The pharmacological basis of therapeutics*, 6th. Ed., Mosby Co., St. Louis., 1975; 479-80.
11. Wilson E, Becham ET, Carringt TF. *Obstetrics and Gynecology*, 5th. Ed., Mosby Co., St. Davis, 1975; 422-7.
12. Benson RC. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and treatment*, Lange Medical Publications, 1976; 513-5.
13. William CV, Jhonson A, Ledward R. A comparison of central venous pressure change in the third stage of labour following oxytotic drugs and diazepam, *Obstetr. Gynecol. Brit. Com.*, 1974; 81: 596-9.

14. Dutton WAW. Recurrent abnormalities of the third stage of labour. *Lancet*, 1957; 19: 764-7.
15. Falls FH, Holt CS. Atlas of Obstetric Complication, Lippincott Co., Montreal, Philadelphia, 1961; 34-6.
16. Cutting WC. Handbook of pharmacology, 4th Ed., Appleton Century Croft, Meredith Co., 1967; 303-10.
17. William RH. Textbook of Endocrinology, 5th. Ed. W.B. Saunders, 1976; 80-92.
18. Mardjikoeh HP, Sellepan D, Arianto M, Maternal Mortality on the Obstetric Departement of Gadjah Mada University Hospital, 1970-1975, Naskah lengkap KOGI III, Medan, 1976.