

## مقایسه تاثیر میزوپروستول واژینال با اداره انتظاری در ختم سقط زودرس حاملگی

صغری ربیعی<sup>۱\*</sup>، مرضیه فریمانی<sup>۱</sup>، شیوا جوادیان<sup>۲</sup>

## خلاصه

سابقه و هدف: سقط، به ختم حاملگی قبل از هفته بیستم بارداری اطلاق می شود. به طور معمول، دو روش درمان انتظاری و کورتاژ جراحی در درمان زنان حامله با سقط زود رس حاملگی به کار می رود. از آنجا که روش های درمانی غیر جراحی مقبولیت بیشتر و عوارض کمتری دارد، مطالعات اخیر در جهت نشان دادن تاثیر بهتر درمان های طبی برای ختم حاملگی است. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی تاثیر میزوپروستول واژینال در مقایسه با درمان انتظاری در زنان مبتلا به سقط زودرس حاملگی انجام شد.

مواد و روش ها: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل دار، ۸۰ زن حامله با سقط زودرس، مراجعه کننده به بیمارستان فاطمیه همدان بررسی شدند. معیار های ورود به مطالعه عبارت بودند از: Fetal pole بالاتر از ۶ mm و عدم وجود ضربان قلب در سونوگرافی ترانس واژینال، Fetal pole بالاتر از ۱۰ mm در غیاب ضربان قلب در سونوگرافی ترانس ابدومینال، ساک حاملگی خالی به قطر متوسط حداقل ۱۶ میلی متر با سن حاملگی ۱۲ هفته یا کمتر. معیار های خروج از مطالعه عبارت بودند از: حاملگی خارج رحمی، خونریزی شدید واژینال، سرویکس باز و کنتراست دایکاسیون تجویز میزوپروستول. بیماران به طور تصادفی به دو گروه A و B (هر گروه ۴۰ نفر) تقسیم شدند. بیماران گروه A، ۴ عدد قرص ۲۰۰ میکروگرمی میزوپروستول واژینال دریافت کردند و ۲۴ ساعت بعد سونوگرافی مجدد انجام شد. در صورت وجود محصولات بارداری، دوز اول تکرار می شد و ۲۴ ساعت بعد سونوگرافی مجدد انجام شده و در صورتی که محصولات حاملگی تخلیه نشده بود، برای بیمار کورتاژ جراحی انجام می شد. بیماران گروه B به مدت ۲ هفته از نظر دفع کامل محصولات حاملگی تحت نظر گرفته شده و دارویی دریافت نکردند. بیماران گروه A از نظر تمام عوارض درمانی بررسی شدند. نتایج حاصله با آزمون t دانشجویی و مجذور کای مورد مقایسه قرار گرفتند.

نتایج: میانگین سنی و میانگین سن ختم حاملگی در بیماران مورد مطالعه در دو گروه درمانی، تفاوت معنی دار نداشت. سقط در ۸۷/۵ درصد بیماران تحت درمان با میزوپروستول و در ۲۰ درصد بیماران گروه دوم (درمان انتظاری) رخ داد ( $p < 0.001$ ). از ۴۰ بیمار مورد مطالعه در گروه اول، ۲۴ بیمار (۶۰ درصد) پس از دریافت دوز اول دارو و ۱۱ بیمار (۲۷/۵ درصد) پس از دریافت دوز دوم دارو به درمان پاسخ دادند. از ۴۰ بیمار تحت درمان انتظاری نیز ۲۴ بیمار (۵۷/۵ درصد) تحت دیلاتاسیون و کورتاژ و ۹ بیمار (۲۲/۵ درصد) تحت کورتاژ قرار گرفتند. عوارض ناشی از درمان با میزوپروستول شامل تب بالای ۳۸ درجه، تهوع و استفراغ، اسهال و درد در ۵ بیمار (۱۲/۵ درصد) دیده شد. نتیجه گیری: استفاده از میزوپروستول واژینال نسبت به اداره انتظاری در ختم سقط زودرس حاملگی، یک روش قابل تحمل و مؤثر است.

واژگان کلیدی: سقط جنین، میزوپروستول، اداره انتظاری

۱- دانشیار گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان.

۲- استادیار گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان.

\* نویسنده مسوول: صغری ربیعی

آدرس: همدان، خیابان پاسداران، مرکز آموزشی درمانی فاطمیه

پست الکترونیک: rabieesogol@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۸ ۱۱۱۱۰۵۰

دورنویس: ۰۸۱۱ ۸۳۸ ۳۹۳۹

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۱۲

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۷/۱۲/۲۴

## مقدمه

گرم باشد"، گفته می شود. تقریباً ۱۵ درصد از تمام بارداری ها بین هفته های ۴ تا ۲۰ دوران بارداری دچار سقط های خود به خود با تشخیص بالینی خواهند شد. تقریباً ۸۰ درصد از سقط های خود

از بین رفتن بارداری یا سقط به "پایان یافتن حاملگی قبل از هفته بیستم بارداری و یا زمانی که وزن جنین کمتر از ۵۰۰

بیماران با سقط زودرس کمتر از ۱۲ هفته حاملگی، طراحی و انجام شد.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۸۰ خانم با سقط زودرس حاملگی مراجعه کننده به بیمارستان فاطمیه همدان در سال ۱۳۸۶ که جهت ختم حاملگی مراجعه کرده بودند، انجام شد. بیماران با معیارهای زیر به عنوان سقط زودرس حاملگی در نظر گرفته می‌شدند: بیمارانی که سونوگرافی ترانس واژینال دال بر یک fetal pole بین ۵ تا ۱۴ میلی متر و بدون ضربان قلب داشتند، بیمارانی که سن حاملگی کمتر یا مساوی ۱۲ هفته و یک ساک حاملگی خالی (blighted ovum) به قطر متوسط حداقل ۱۶ میلی متر داشتند. سن حاملگی براساس LMP بیمار تعیین می‌شد. همچنین بایستی بین سن حاملگی بیمار و سن جنینی تخمین زده شده توسط سونوگرافی، بیش از ۲ هفته اختلاف وجود نداشت. در غیر این صورت بیماران از مطالعه خارج می‌شدند. ضمناً برای قابل قبول بودن روش درمانی، بیماران پس از بررسی ساک حاملگی و جنین در داخل رحم بایستی هیچ شکلی به حاملگی خارج رحمی نداشته باشند. همچنین خونریزی کم، سرویکس بسته، نداشتن کتراندیکاسیون برای میزوپروستول (شامل بیماری‌های قلبی، کبدی، کلیوی، ریوی، عفونت مادری و حساسیت دارویی) نیز از شرایط ورود برای مطالعه بودند. سپس با توضیح اهداف تحقیق و آزاد بودن مشارکت بیماران در مطالعه، از ایشان رضایت کتبی جهت این مطالعه اخذ شد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه A و B (هر گروه ۴۰ نفر) تقسیم شدند. به گروه A داروی میزوپروستول واژینال طبق پروتکل زیر تجویز شد و در گروه B بیماران به طور انتظاری تحت نظر قرار گرفتند. در گروه A بیماران ۴ قرص ۲۰۰ میکروگرمی میزوپروستول واژینال دریافت کردند [۱۹،۱۴]. پس از ۲۴ ساعت یک سونوگرافی مجدد انجام شد. اگر محصولات بارداری هنوز وجود داشت، دوز دوم ۲۰۰ میکروگرمی میزوپروستول داده شد. پس از ۲۴ ساعت دیگر یک سونوگرافی مجدد انجام گرفت. اگر محصولات حاملگی باقی بود، بیمار کاندید کورتاژ جراحی می‌شد. در طی درمان، بیماران از نظر تمام عوارض درمانی میزوپروستول شامل اثرات گوارشی جدی مثل اسهال یا استفراغ شدید و خونریزی غیر قابل کنترل بررسی شدند. در گروه B تمام بیماران انتخاب شده برای درمان انتظاری به مدت ۲ هفته تحت نظر قرار گرفته و هیچ دارویی دریافت نکردند. میزان موفقیت درمان، و عوارض آن، با آزمون

به خود در ۱۲ هفته اول بارداری رخ می‌دهند که نزدیک به ۷۰ درصد این سقطها در اوایل بارداری به علت ناهنجاری های کروموزومی است [۱]. به طور مرسوم به زنان با سقط زودرس حاملگی به علت مرگ جنین (Early Pregnancy Failure) دو روش پیشنهاد می‌شود: درمان انتظاری یا کورتاژ جراحی. مزیت اصلی درمان انتظاری برای بیمارانی است که از مداخله جراحی اجتناب می‌کنند و عیب آن شامل قابل پیش بینی نبودن میزان موفقیت با تغییراتی از حدود ۲۰ تا ۷۰ درصد و عدم دفع کامل محصولات حاملگی در مدت معین و کوتاه است. مزیت اصلی کورتاژ جراحی زمان بندی دقیق و تاثیر واقعی صد در صد آن است و مضرات آن شامل هزینه زیاد، نیاز به بیهوشی و خطرات نادر ولی جدی آن شامل عوارضی مثل سوراخ شدن رحم، عفونت، ترومای سرویکس و اسکار آندومتر پس از کورتاژ (سندرم آشرمن) می‌باشد [۲]. برای جایگزینی روش های مرسوم قبلی با روش‌هایی که با پذیرش بیشتر بیمار و عوارض کمتری همراه باشد و در ضمن کارآیی بیشتری داشته باشد، تاکنون روش‌های متعددی مورد ارزیابی قرار گرفته است [۳،۴]. برخی از محققین موثر بودن دوزهای تکرار شونده میزوپروستول را در ختم حاملگی برای زنان حامله با سن کمتر از ۹ هفته نشان داده‌اند [۵]. در مطالعات متعدد دیگری نیز درمان طبی زودرس با استفاده از میزوپروستول و نیز اقدام به جراحی جهت بیماران با سقط زودرس مقایسه شده است [۶]. در یک تحقیق میزوپروستول برای تخلیه رحمی بیماران با سقط زودرس کمتر از ۸ هفته به کار برده شد و با درمان انتظاری مورد مقایسه قرار گرفت. در این مطالعه میزان موفقیت برابر با ۷۸ درصد و بدون عارضه قابل توجه دارویی گزارش گردید [۷]. در مطالعه دیگری نیز فاکتورهای وابسته به افزایش میزان موفقیت میزوپروستول در درمان سقط های زودرس مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که افزایش میزان موفقیت در اولین دوز میزوپروستول ممکن است مهم ترین عامل برای زنانی باشد که در مورد درمان طبی یا اسپیراسیون واکيومی اقدام می‌کنند [۸]. در تحقیقات متعدد عوامل مختلفی مثل میزان موفقیت، بی‌ضرر بودن یا میزان بروز عوارض، میزان پذیرش و رضایت بیماران و تمایل به تکرار آن روش یا توصیه به دوستان، بررسی شده و نتایج مختلف و متضادی گزارش شده است [۹،۱۰]. مطابق بیشتر گزارش‌ها، روش‌های درمانی غیر جراحی مقبولیت بیشتر و عوارض کمتری دارند. مطالعات اخیر در جهت نشان دادن تاثیر بهتر درمان‌های طبی برای ختم حاملگی صورت گرفته است. مطالعه حاضر نیز با هدف ارزیابی تاثیر میزوپروستول واژینال در مقایسه با درمان انتظاری و مقایسه عوارض آن در تخلیه رحمی

مجذور کای و میانگین سنی دو گروه با آزمون t مورد مقایسه قرار گرفت.

### نتایج

محدوده سنی بیماران ۱۸ تا ۳۶ سال و میانگین سن آنها  $26/9 \pm 4/6$  سال بود. محدوده سنی در بیماران دریافت کننده میزوپروستول واژینال  $27/2 \pm 4/5$  سال و در گروه درمان انتظاری  $26/7 \pm 4/8$  سال بود ( $P > 0.05$ ) (جدول شماره ۱). وضعیت پاسخ به درمان در گروه زنان مبتلا به سقط زودرس در بیماران دریافت کننده میزوپروستول، و همچنین در گروه مربوط به درمان

انتظاری و نتایج درمانی در جدول شماره ۲ آمده است. عوارض ناشی از درمان با میزوپروستول تنها در ۵ بیمار (۱۲/۵ درصد) از ۴۰ بیمار تحت درمان با میزوپروستول دیده شد و از این تعداد ۴ بیمار (۱۰ درصد) دچار خونریزی شدند و نیز یک بیمار (۲/۵ درصد) مبتلا به اسهال شد. خونریزی بیماران در حد خفیف و گذرا بوده و نیاز به تزریق خون نشد. بیمار مبتلا به اسهال نیز به طور علامتی درمان گردید. هیچ کدام از بیماران دچار سردرد، اندومتريت، عوارض گوارشی شدید و خونریزی نیازمند به تزریق خون نشدند.

جدول ۱- مقایسه میانگین سنی زنان مبتلا به سقط زودرس، در دو گروه درمانی میزوپروستول واژینال و درمان انتظاری

| Pv   | گروه درمانی                           |   | مشخصات بیماران        |
|------|---------------------------------------|---|-----------------------|
|      | درمان انتظاری<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | میزوپروستول واژینال<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) |                       |
| ۰/۶۱ | ۲۶/۷±۴/۸                              | ۲۷/۲±۴/۵                                    | سن (سال)              |
| ۰/۱۲ | ۹/۷±۱/۶                               | ۱۰/۲±۱/۷                                    | سن ختم بارداری (هفته) |

جدول ۲- مقایسه میزان پاسخ به درمان زنان مبتلا به سقط زودرس، با دو روش درمانی میزوپروستول واژینال و درمان انتظاری

| Pv    | گروه درمانی                   |                                     | پاسخ به درمان                 |
|-------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
|       | درمان انتظاری<br>تعداد (درصد) | میزوپروستول واژینال<br>تعداد (درصد) |                               |
| -     | -                             | ۲۴ (۶۰٪)                            | وقوع سقط پس از دریافت دوز اول |
| -     | -                             | ۱۱ (۲۷/۵٪)                          | وقوع سقط پس از دریافت دوز دوم |
| -     | ۸ (۲۰٪)                       | ۳۵ (۸۷/۵٪)                          | وقوع سقط                      |
| -     | ۹ (۲۲/۵٪)                     | ۵ (۱۲/۵٪)                           | کورتاژ                        |
| -     | ۲۳ (۵۷/۵٪)                    | -                                   | دیلاتاسیون و کورتاژ           |
| -     | ۸ (۲۰٪)                       | ۳۵ (۸۷/۵٪)                          | مثبت                          |
| ۰/۰۰۱ | ۳۲ (۸۰٪)                      | ۵ (۱۲/۵٪)                           | منفی                          |

### بحث

مطالعه حاضر نشان داد، درمان با میزوپروستول واژینال برای ایجاد سقط بسیار موثرتر از درمان انتظاری بود و سقط خود به خودی در درصد زیادی از بیماران مصرف کننده اتفاق می افتاد. در گروه درمان انتظاری، ۸۰ درصد بیماران تحت کورتاژ قرار گرفتند. میزوپروستول در باز شدن سرویکس و در نتیجه تحریک به شروع فرآیند سقط و تخلیه کامل محتویات رحمی بسیار موثر بوده است. در مطالعه حاضر اکثریت بیماران تنها پس از دریافت دوز اول دارو به درمان پاسخ دادند و تعداد اندکی نیز به درمان پاسخ ندادند و کورتاژ شدند. در مطالعه‌ای نیز که در سال ۲۰۰۵ انجام

شده بود، ۷۱ درصد بیماران تا روز سوم و ۸۴ درصد تا روز هشتم دفع کامل داشتند و تنها ۱۶ درصد بیماران نامزد کورتاژ شده بودند [۶]. Murchison و همکاران نیز در مطالعه خود به میزان موفقیت کلی ۷۸ درصد دست یافته بودند [۷]؛ لذا یافته‌های این مطالعه از نظر میزان موفقیت کلی مشابه مطالعات قبلی بود. در مطالعه‌ای که توسط Creinin و همکاران انجام شد ۱۲ بیمار مبتلا به سقط زودرس، ۶۰۰ میکروگرم میزوپروستول را به صورت خوراکی و ۸ بیمار نیز همان مقدار را به صورت واژینال دریافت کردند. تخلیه کامل رحمی در ۳ بیمار از ۱۲ بیمار گروه میزوپروستول خوراکی اتفاق افتاد، ولی در مقابل در گروه ۸ نفره میزوپروستول واژینال ۷

بوده است [۱۵]. چند مطالعه نیز برای مقایسه روش درمان طبی با میزوپروستول، خوراکی یا واژینال، و روش استفاده از واکيوم آسپیراسیون صورت گرفته و در برخی مثل مطالعه انجام شده در اوگاندا موفقیت میزوپروستول را بیشتر و تا ۹۶ درصد و در روش واکيوم ۹۱ درصد ذکر کرده‌اند [۱۶]. در عین حال عوارض درمان در روش طبی کمتر و خونریزی در این روش بیشتر بوده است. در حالی که در مطالعه انجام شده در موزامبیک نتیجه برعکس بوده است و موفقیت روش واکيوم، ۱۰۰ درصد و درمان طبی، ۹۱ درصد گزارش گردیده است. همچنین میزان عوارض در روش واکيوم کمتر گزارش شده است [۱۷]. در مطالعه دیگری که در تانزانیا انجام شده است هر دو روش موفقیتی نزدیک به ۱۰۰ درصد داشته‌اند و عوارض میزوپروستول خوراکی بیشتر از واکيوم بوده و فقط شدت درد در روش واکيوم بالاتر از گروه طبی گزارش شده است [۱۸]. مجموع گزارشات نشان می‌دهد که میزان رضایت و پذیرش روش طبی بیشتر از بقیه روش‌ها یعنی درمان جراحی، واکيوم و انتظاری بوده و بیماران بیشتر تمایل داشته‌اند که آن را به دوستان خود توصیه کنند و یا خود مجدداً آن را انتخاب نمایند [۱۹]. لذا به نظر می‌رسد نتیجه حاصل از این مطالعه و اغلب مطالعات مشابه در این زمینه نشان می‌دهد انتخاب دقیق بیماران و خصوصاً سن مناسب بارداری کمتر از ۱۲ هفته عامل مناسبی در افزایش میزان موفقیت در درمان سقط زود رس با استفاده از میزوپروستول واژینال باشد. همچنین به نظر می‌رسد، با توجه به روش کار و نیز میزان عوارض کمتر، این روش پذیرش بهتری توسط بیماران داشته باشد.

#### نتیجه‌گیری

میزوپروستول واژینال یک روش بی‌خطر، قابل تحمل و موثر برای درمان بیمارانی است که دچار مرگ زودرس جنین (کمتر از ۱۲ هفته) شده یا یک حاملگی بدون تشکیل جنین را دارند. با این روش نزدیک به ۹۰ درصد بیماران به طور موفقیت آمیز درمان شده و از نتایج غیر قابل پیش بینی در درمان انتظاری و نیز از هزینه بالا و ریسک نادر اما جدی عوارض همراه با کورتاژ جراحی، اجتناب می‌گردد.

#### Reference:

- [1] Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics, 22<sup>nd</sup> Edition, New York: McGraw-Hill Co, 2005; pp.232-47.
- [2] Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005; pp.849-55.
- [3] Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol & pregnancy. *N Engl J Med* 2001;344(1):38-47.

بیمار، تخلیه کامل رحمی داشتند [۸]. Wood و Brain نیز در یک مطالعه، میزوپروستول واژینال (تا ۲ دوز ۸۰۰ میکروگرمی) را برای ۵۰ بیمار به کار بردند. در این مطالعه، محدوده سن حاملگی بین ۷ تا ۱۷ هفته (متوسط ۱۲ هفته) بود و قطر میانگین ساک حاملگی از ۱/۴ تا ۷/۵ سانتیمتر متغیر بود. در گروه میزوپروستول، ۱۵ بیمار از ۲۵ بیمار (۶۰ درصد) با دوز اول دچار سقط کامل شدند و ۵ بیمار نیز پس از دوز دوم محصولات حاملگی خود را دفع نمودند، ولی در گروه دارونما فقط ۴ مورد (۱۶ درصد) سقط کامل در طی ۱ هفته داشتند ( $p < 0.001$ ) و ۲۱ بیمار نیز کورتاژ شدند [۱۱]. احتمالاً نسبت موفقیت پایین‌تر این مطالعه در مقایسه با مطالعه حاضر به دلیل انتخاب بیماران با سن حاملگی پیشرفته‌تر بوده است. همچنین Muffly و همکاران در یک مطالعه کارآزمایی تصادفی شده میزوپروستول واژینال (۸۰۰ میکروگرم) را با کورتاژ جراحی برای درمان سقط زودرس مورد مقایسه قرار دادند. ۱۵ مورد از ۲۵ مورد گروه میزوپروستول (۶۰ درصد) به طور موفقیت آمیز درمان شدند که احتمالاً میزان موفقیت کمتر این مطالعه نیز به علت گنجاندن بیماران با سن حاملگی بالاتر بوده است. در برخی مطالعات فواصل دوز را از ۱۲ ساعت به ۶ ساعت کاهش داده‌اند ولی تفاوت معنی داری در میزان موفقیت مشاهده نکرده‌اند [۱۲]. همچنین، در یک مطالعه دوز بالای میزوپروستول با اکسی توسین غلیظ و پروستاگلاندین E2 مورد مقایسه قرار داده شده است. میانگین زمان سقط در گروه میزوپروستول کوتاه‌تر از اکسی توسین گزارش گردید. ضمن آنکه میزان موفقیت در ۲۴ ساعت در گروه میزوپروستول به طور معنی داری (۹۵ درصد) بالاتر از گروه اکسی توسین (۸۵ درصد) بوده است [۱۳]. در مطالعه Zhang و همکاران که درمان طبی میزوپروستول واژینال با درمان جراحی در زنان با سابقه پارگی رحم مقایسه شد. نتایج مطالعه نشان داد که میزان موفقیت بین دو گروه نداشته تفاوتی و حتی میزان پذیرش و عوارض در دو گروه یکسان بوده است [۱۴]. متاتالیز انجام شده توسط Sotiriadis نشان می‌دهد میزان موفقیت درمان جراحی، طبی و انتظاری به ترتیب از بیشترین به کمترین بوده است. جالب است که جمع بندی این مطالعه نشان می‌دهد خونریزی متوسط یا شدید در درمان طبی به مراتب کمتر از روش جراحی و انتظاری

- [4] Zieman M, Fong S, Benowitz N, Bankster D, Darney PD. Absorption Kinetics of Misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90:88-92.
- [5] Tang OS, Wong KS, Tang LC, Ho PC. Pilot study on the use of repeated doses of misoprostol in termination of pregnancy at less than 9 weeks of gestation. *Adv contracept* 1999;15(3):211-6.
- [6] Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy Failure. *N Engl J Med* 2005;33(8):761-9.
- [7] Murchison A, Duff P. Misoprostol for uterine evacuation in patients with early Pregnancy Failures. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;190(5):1445-6.
- [8] Creinin MD, Huang X, Westhoff C, Barnhart K, Gilles JM, Zhang J. Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failures. *Obstet Gynecol* 2006;107(4):901-7.
- [9] Coughlin LB, Roberts D, Haddad NG, Long A. Medical management of first trimester incomplete miscarriage using misoprostol. *J Obstet Gynaecol* 2004;4(1):67-8.
- [10] Doggrel SA. Misoprostol for the treatment of early pregnancy failure. *Cur Clin Pharmacol* 2007;2(1):1-9.
- [11] Wood SL, Brain PH. Medical management of missed abortion: a randomized clinical Trial. *Obstet Gynecol* 2002;99(4):563-6.
- [12] Jain JK, Kuo J, Mishell DR. A comparison of two dosing regimens of intravaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1999;93(4):571-5.
- [13] Ramsey PS, Savage K, Lincoln T, Owen J. Vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin and vaginal PGE2 for second-trimester labor induction. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):138-45.
- [14] Zhang J, Nansel T, Westhoff C, Davis A, Robilotto C, Gilles J, et al. Misoprostol for treatment of early pregnancy failure in women with previous uterine surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(6):621-5.
- [15] Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Expected, medical or surgical management of first trimester miscarriage: a Meta analysis. *Obstet Gynecol* 2005;105:1104-13.
- [16] Weeks A, Alia G, Blum J, Winikoff B, Ekwaru P, Durocher J, et al. A randomized trial of misoprostol compared with manual vacuum aspiration for incomplete abortion. *Obstet gynecol* 2005;106(3):540-7.
- [17] Bique C, Ustá M, Debora B, Chong E, Westheimer E, Winikoff B. Comparison of misoprostol and manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion. *Int J Gynecol Obstet* 2007;98(3):222-6.
- [18] Shwekerela B, Kalumuna R, Kipingili R, Mashaka N, Westheimer E, Clark W, et al. Misoprostol for treatment of incomplete abortion at the regional hospital level: results from Tanzania. *BJOG* 2007;114(11):1363-7.
- [19] Bagratee JS, Khullar V, Regan L, Moodley J, Kagoro H. Randomized controlled trial comparing medical and expected management of first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2004;19(2):266-71.