

SO SÁNH MIFEPRISTONE - KẾT HỢP MISOPROSTOL VỚI MISOPROSTOL ĐƠN THUẦN TRONG PHÁ THAI BA THÁNG GIỮA

BS. Phan Văn Quý¹, BS. Nguyễn Thị Hồng Minh²,
BS. Nguyễn Thị Như Ngọc³, BS. Nguyễn Thị Bạch Nga⁴

TÓM TẮT:

Đặt vấn đề: Phá thai ba tháng giữa chiếm tỷ lệ 10-15% trong tổng số các trường hợp phá thai. Hiện tại có nhiều phác đồ được áp dụng để phá thai ba tháng giữa. **Mục tiêu:** so sánh hiệu quả, tác dụng phụ, sự chấp nhận của phụ nữ giữa phác đồ Mifepristone kết hợp với Misoprostol và phác đồ Misoprostol đơn thuần trong phá thai ba tháng giữa. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu được tiến hành trên 260 đối tượng tại Bệnh viện Phụ Sản TW (130 ca) và Bệnh viện Hùng Vương (130 ca) theo phương pháp thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng. **Kết quả:** tỷ lệ thành công của phác đồ kết hợp là 86,6% và phác đồ đơn thuần là 60%. Thời gian tổng xuất thai trung bình là $2,5 \pm 7,3$ so với $10,8 \pm 13,7$ (giờ). Về tác dụng phụ, sự hài lòng của khách hàng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phác đồ. **Kết luận:** phác đồ Misoprostol 400mcg mỗi 3h đường áp má theo sau 200mcg Mifepristone có thời gian tổng xuất thai ngắn và tỷ lệ thai ra cao hơn so với phác đồ Misoprostol đơn thuần.

SUMMARY:

Introduction: Second trimester abortions account for 10-15% of all abortions. Currently many regimens are in use for second trimester abortion. **Objectives:** to compare efficacy, side effects, acceptability of women between the regimen using Mifepristone in combination with Misoprostol and Misoprostol-only regimen in second trimester abortion. **Methods and subjects:** the study was conducted among 260 subjects at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology (130 cases) and Hung Vuong Hospital (130 cases) and was a randomized, controlled, double-blind trial. **Results:** the success rate of the combined regimen was 86.6% and that of the single regimen was 60%. Time to expulsion of the fetus was 2.5 ± 7.3 compared to 10.8 ± 13.7 (hours), respectively. There was no significant difference between the two regimens with regard to side effects and clients' satisfaction. **Conclusions:** the regimen using buccal Misoprostol 400mcg every 3 hours following 200mcg Mifepristone had a short time and high rate of fetal expulsion in comparison to the Misoprostol-only regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ:

- Phá thai 3 tháng giữa chiếm tỷ lệ 10 – 15% trong tổng số các trường hợp phá thai, nhưng tỷ lệ tai biến cao. Do đó, thủ thuật phá thai 3 tháng giữa chỉ được thực hiện ở cơ sở y tế có khả năng phẫu thuật, những người cung cấp dịch vụ có tay nghề cao. Ở Việt nam, phá thai 3 tháng giữa chỉ thực hiện ở tuyến tỉnh và tuyến trung ương.

- Hiện nay có nhiều phương pháp phá thai 3 tháng giữa được nhiều tác giả nghiên cứu và đưa ra áp dụng như:

- Phá thai từ tuần 13 – 18 bằng phương pháp D & E

¹ Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

² Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

³ Giám đốc Trung tâm tư vấn và hỗ trợ sức khỏe sinh sản TP.HCM

⁴ BV Hùng Vương

- Phá thai 3 tháng giữa bằng sử dụng misoprostol đơn thuần
- Phá thai 3 tháng giữa bằng kết hợp mifepristone + misoprostol
- Phá thai bằng đặt túi nước (phương pháp Kovax)

- Ngày càng nhiều nhà cung cấp trên thế giới sử dụng misoprostol, một hoạt chất prostaglandin E₁ đường miệng như là một phác đồ thường quy để phá thai nội khoa, có hoặc không được chuẩn bị với mifepristone. Mặc dù có nhiều chứng cứ cho thấy phương pháp này hiệu quả và an toàn, nhưng cho đến nay, chưa có một phác đồ nào tối ưu thống nhất cho phá thai ba tháng giữa.

II. MỤC TIÊU:

So sánh hiệu quả, tác dụng phụ và sự chấp nhận của phụ nữ đối với phác đồ kết hợp mifepristone với Misoprostol và phác đồ misoprostol đơn thuần trong phá thai 3 tháng giữa

III. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Tất cả phụ nữ có thai từ 14 -21 tuần dựa vào KCC; chẩn đoán bằng siêu âm, tự nguyện phá thai và tự nguyện tham gia nghiên cứu

- Có 1 thai sống
- Đến khám khi CTC đóng, không ra huyết âm đạo
- Không có chống chỉ định phá thai to (theo qui định)
- Loại trừ:
- Có vết mổ ở tử cung
- Dị ứng với mifepristone hoặc misoprostol và chống chỉ định dùng misoprostol – mifepristone
- Có thai kết hợp với u xơ tử cung, u buồng trứng...
- Đã có biểu hiện chuyển dạ: CTC mở, có cơn co TC...

IV. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

- Đây là một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng.
- Tất cả phụ nữ có thai từ 14 -21 đủ các điều kiện trên sẽ được ngẫu nhiên phân vào một trong hai phác đồ:

- a. Uống 200mg mifepristone, sau 24 giờ, áp má 400mcg misoprostol mỗi 3 giờ (tối đa 5 liều)
- b. Uống placebo sau 24h, áp má 400mcg misoprostol mỗi 3 giờ (tối đa 5 liều).

- Tất cả phụ nữ tham gia nghiên cứu sẽ được nhập viện và theo dõi khi dùng liều misoprostol đầu tiên.

- Nếu sau 3h dùng liều misoprostol cuối cùng, thai vẫn chưa được tống xuất (sảy thai) được xem là thất bại.

- Những trường hợp thất bại có thể sử dụng các phương pháp như gấp thai, hoặc dùng thêm thuốc.

- Nếu thai và rau được sấy hoàn toàn không cần can thiệp nào khác. Nếu thai đã sấy 30 phút mà rau chưa sấy, sẽ sử dụng thêm 400 mcg misoprostol áp má để tăng cường tổng xuất rau.

- Khách hàng sẽ được theo dõi: Cơ co TC, độ mở CTC, ra máu âm đạo, mạch, HA, một số tác dụng của thuốc như: nôn, buồn nôn, tiêu chảy, sốt...

- Cỡ mẫu được thực hiện trên 260 phụ nữ chia đều cho 2 phác đồ để phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ mạnh 80% và độ chính xác 95% khoảng tin cậy giữa hai phác đồ.

- Thời gian thực hiện: từ tháng 8/2008 đến tháng 8/2009

+ Tại Bệnh viện Hùng Vương – TP. HCM: 130

+ Tại Bệnh viện Phụ Sản TW – Hà Nội : 130

+ Xử lý số liệu: Sử dụng EPI INFO – So sánh tỷ lệ %, trung bình (X^2 , t test).

V. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong quá trình nghiên cứu có 2 phụ nữ không tham gia được đến cuối cùng: 1 ca ở BV Hùng Vương sau khi uống misoprostol không quay lại bệnh viện; 1 ca ở BV Phụ Sản Trung ương sau khi uống mifepristone 1h ra máu nhiều nên phải can thiệp ngay. Tổng số còn lại khi phân tích kết quả là 258.

1. Bảng 1: Đặc điểm nhân khẩu học

| | Mife + Miso | Miso đơn thuần |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Tuổi mẹ (TB, SD, Khoảng) | 24,9 ± 0,6 (24,1 – 26,5) | 25,3 ± 0,6 (24,1 – 26,5) |
| Tuổi thai | 16,39 ± 0,2 (15,97 – 16,80) | 17,11 ± 0,2 (16,67 - 17,44) |
| Trình độ học vấn | | |
| Không đi học | 1 | 1 |
| Tiểu học | 9 | 5 |
| Trung học | 82 | 83 |
| Đại học hay hơn | 28 | 35 |
| Cao đẳng | 6 | 6 |
| Tiền thai | | |
| Thai lần đầu | 71 (54,6) | 97 (74,6) |
| Chưa phá thai | 90 (69,2) | 90 (69,2) |
| Tình trạng hôn nhân | | |
| Chung sống | 53 (40,8) | 54 (41,5) |
| Độc thân | 74 (56,9) | 74 (56,9) |
| Góa/li dị | 3 (2,3) | 2 (1,5) |

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu.

2. Bảng 2: Kết quả của 2 nhóm NC

| | Mife+Miso | Miso đơn thuần |
|--|--------------------------|-----------------------------|
| Thành công | 111 (86,7) | 78 (60,0) |
| Ra thai tự nhiên | 117 (91,4) | 80(61,5) |
| Ra nhau tự nhiên | 114 (89,0) | 77 (59,2) |
| Thời gian ra thai (TB, giờ) (95%CI) | 2,5 ± 7,3 (1,5 – 5,0) | 10,8 ± 13,7 (7,4 – 14,3) |
| Thời gian ra rau (giờ) | 3,2 ± 8,1 (2,4 -6,2) | 9,9 ± 12,5 (7,6 – 14,4) |
| Liều misoprostol (TB) | 4,4 ± 0,2 (3,9 – 4,8) | 6,4 ± 0,3 (5,8 – 7,0) |

Tất cả đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$

Ở nhóm mife + miso 91,4% (117/129) thai được tổng xuất mà không cần xử trí thêm so với nhóm misoprostol đơn thuần là 61,5%. Đối với tổng xuất rau; 89,3% phụ nữ sử dụng phác đồ phối hợp tổng xuất rau tự nhiên không cần can thiệp trong khi đó ở nhóm miso đơn thuần chỉ có 57,5% ($p < 0,001$).

3. Xử trí thất bại sau 5 liều:

Tổng số thất bại ở phác đồ 1: 18, trong khi đó tổng số thất bại ở phác đồ 2: 51.

Cả 2 phác đồ có 18 trường hợp phải dùng thủ thuật gấp thai + rau (9 của phác đồ 1 và 9 của phác đồ 2)

Số trường hợp còn lại sử dụng tiếp Mife + Miso (BV Hùng Vương) và Miso đơn thuần (BVPSTW) và đều cho kết quả tốt.

4. Tỷ lệ thành công theo tuổi thai:

Bảng 3: Tỷ lệ thành công

| Tuổi thai (tuần) | 14 – 15 | 16 – 17 | 18 – 19 | 20 – 21 | TS |
|-----------------------------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| Misoprostol đơn thuần | | | | | |
| Thành công % | 26 66,7 | 26 81,3 | 17 47,2 | 9 39,1 | 78 60 |
| Thất bại % | 13 33,3 | 6 18,7 | 19 52,8 | 14 60,9 | 52 40 |
| Mifepristone + Misoprostol | | | | | |
| Thành công % | 44 84,6 | 35 87,5 | 18 85,5 | 14 93,5 | 111 86,7 |
| Thất bại % | 8 15,4 | 5 12,5 | 3 14,5 | 1 6,7 | 17 13,8 |

Miso đơn thuần : $p = 0,004$

Mife + Miso : $p = 0,85$

5. Tác dụng phụ và tai biến:

* Tai biến: Không có trường hợp nào phải truyền máu cũng như không có tai biến nào được ghi nhận ở cả hai nhóm tại hai điểm nghiên cứu

* Tác dụng phụ: tiêu chảy, buồn nôn, và nhức đầu... được ghi nhận.

Bảng 4: Tác dụng phụ

| | Mife + miso n=129 | Miso đơn thuần n=129 | P |
|----------------------------|----------------------|-------------------------|------|
| Buồn nôn (n = 106) | | | |
| Nhẹ | 71,9 (41) | 67,3 (33) | 0,49 |
| Vừa | 26,3 (15) | 26,5 (13) | |
| Nặng | 1,7 (1) | 6,1 (3) | |
| Nôn (n = 73) | | | |
| Nhẹ | 73,2 (30) | 56,2 (18) | 0,29 |
| Vừa | 24,4 (10) | 37,5 (12) | |
| Nặng | 2,4 (1) | 6,2 (2) | |
| Tiêu chảy (n = 116) | | | |
| Nhẹ | 75,9 (41) | 53,2 (33) | 0,01 |
| Vừa | 20,4 (11) | 45,1 (28) | |
| Nặng | 3,7 (2) | 1,6 (1) | |

6. Sự hài lòng của khách hàng

Trên 90% phụ nữ ở hai nhóm đều hài lòng với phương pháp điều trị họ nhận được và chị em chấp nhận tương đối tốt thời gian nằm viện. Có sự khác nhau có ý nghĩa ($p = 0,005$) là phụ nữ trong nhóm mife+miso ghi nhận điểm tốt nhất của phương pháp là nhanh gọn so với nhóm miso đơn thuần.

Thời gian nằm viện trung bình của nhóm mife+miso là 1,5 ngày ($\pm 0,1$) so với nhóm miso đơn thuần là 2,4 ngày ($\pm 1,7$)

Bảng 5: Sự hài lòng của bệnh nhân đối với hai phác đồ

| % (n) | Mife + miso n=129 | Miso đơn thuần n=129 | P |
|--|-------------------|-------------------------|------|
| Chấp nhận tác dụng phụ | | | |
| Không khó | 86,8 (112) | 85,3 (110) | 0,39 |
| Hơi khó | 13,2 (17) | 11,6 (15) | |
| Khó vừa | 0 | 1,5 (2) | |
| Rất khó | 0 | 0,8 (1) | |
| Chấp nhận về thời gian nằm viện | | | |
| Rất dễ chấp nhận/chấp nhận | 96,9 (125) | 92,3 (119) | |

| | | | |
|----------------------------|------------|------------|-------|
| Trung lập | 3,1 (4) | 6,2 (8) | 0,007 |
| Không chấp nhận được | 0 | 1,5 (2) | |
| Mức độ hài lòng nói chung | | | |
| Rất hài lòng hoặc hài lòng | 97,7 (126) | 93,0 (120) | 0,67 |
| Trung lập | 2,3 (3) | 5,4 (7) | |
| Không hài lòng | 0 | 1,5 (2) | |

Chúng tôi chưa tìm thấy tương quan của việc thất bại trong hai điều trị này so với tuổi thai, tiền sử thai nghén hay địa điểm nghiên cứu.

VI. BÀN LUẬN VÀ KẾT LUẬN

BÀN LUẬN

Hiệp hội Hoàng Gia các nhà Sản Phụ Khoa khuyến cáo phác đồ 200mg mifepristone theo sau 36-48 giờ là 800mcg misoprostol đặt âm đạo và lặp lại với 400mcg misoprostol uống mỗi 3 giờ (tối đa 4 liều uống - tổng cộng 2400mcg- trong 12 giờ)¹.

Tài liệu về việc kết hợp mifepristone với misoprostol và misoprostol đơn thuần chứng minh cả hai đều có hiệu quả cao khi sử dụng để phá thai trong ba tháng giữa (trung bình khoảng 85-95% phụ nữ tổng xuất thai mà không cần can thiệp thủ thuật).

Liều misoprostol trong khoảng 200 và 800 mcg thường được lặp lại mỗi 3 - 12 giờ trong 24 - 48 giờ, cho đến khi thai được tổng xuất hay có cơn co đều đặn và cổ tử cung thuận lợi. Khi sử dụng kết hợp với mifepristone, misoprostol thường được cho trong khoảng 24 - 48 giờ sau.

Theo báo cáo của Goh¹⁹ ở thai từ 12 - 24 tuần sử dụng 200mg mifepristone tiếp theo, sau 24 - 48h, 800mcg misoprostol đặt âm đạo và 400mcg misoprostol đặt âm đạo mỗi 3 giờ cho tới 4 liều/24h. Nếu không tổng xuất thai, lặp lại mifepristone 200mg 3 giờ sau liều misoprostol cuối cùng, nghỉ 12 giờ rồi lặp lại những liều misoprostol như trên. Thời gian tổng xuất thai trung bình là 6,7 giờ (1,4 - 73,8); tỉ lệ sảy thai trọn là 97,9 (24 giờ) và 99,5 (36 giờ).

Nghiên cứu của Kapp²² ở thai kỳ 18 - 23 tuần với 200mg mifepristone phối hợp với 400mcg misoprostol đường uống ban đầu tiếp theo 200mcg misoprostol mỗi 6 giờ. Thời gian ra thai trung bình là 10 giờ (8 - 12) và tỉ lệ sảy thai trọn 97%

Nghiên cứu của chúng tôi với phác đồ kết hợp có thời gian tổng xuất thai rất thấp 5,6 giờ (3,9 - 7,2 giờ); tỉ lệ ra thai 96%, tương đương với các nghiên cứu khác.

Phác đồ 400 mcg misoprostol đơn thuần cho mỗi 3 giờ đã được chứng minh tỉ lệ tổng xuất thai cao (khoảng 85-95%) ở thời điểm 24 giờ và thời gian tổng xuất thai ngắn (khoảng 12-17 giờ) khi so với liều thấp hơn và khoảng cách giữa các liều dài hơn (hơn 20 giờ)^{11, 12, 14}. Phác đồ misoprostol này cũng được RCOG khuyến cáo, kết hợp với 200mg mifepristone⁹.

Về đường dùng của misoprostol trong các phác đồ misoprostol đơn thuần. Trong khi chỉ có một nghiên cứu báo cáo hiệu quả của misoprostol đơn thuần đường áp má trong phá thai ba tháng giữa²³, đường áp má đang được sử dụng ngày càng nhiều trong các phác đồ phá thai bằng thuốc với mifepristone trên thế giới. Mặc dù đường áp má cho nồng độ huyết thanh thấp hơn đường âm đạo, nhưng trương lực và hoạt động của cơ tử cung tương đương nhau.² Tác dụng phụ cũng rất tương đương nhau giữa hai đường dùng và sự chấp nhận cả hai đều cao. Nghiên cứu được lực học cho thấy đỉnh huyết thanh misoprostol lên sau ngậm cạnh má

và tác dụng phụ ít hơn đường dưới lưỡi³⁰. Thêm vào đó, phần lớn phụ nữ thích dùng thuốc bằng đường miệng.

Khi so sánh misoprostol đường dưới lưỡi và đặt ÁĐ với 300 phụ nữ tại Úc và Tân Tây Lan, Bhattachajee ghi nhận phá thai hoàn tất trong 24 giờ là 64,03% ở đường ÁĐ so với 61,59% ngậm dưới lưỡi ($p=0,77$), trong 48 giờ là 79,1 so với 82,0 ($p=0,65$). Thời gian trung bình từ lúc sử dụng thuốc để phá thai cho đến lúc sảy thai: 14,1 giờ (ngậm dưới lưỡi) so với 14,5 giờ (đặt âm đạo) ($p=0,66$). Không có sự khác biệt giữa đường đặt dưới lưỡi và đặt âm đạo. Sử dụng miso 200mcg đặt ÁĐ mỗi 6 giờ, thời gian đến lúc tổng xuất thai vẫn dài theo ghi nhận của Jain²⁶. Với nghiên cứu của Wong, 400mcg miso đặt ÁĐ mỗi 3 giờ dường như là phương pháp tối ưu cho phá thai trong quý 2²⁷.

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng 400mcg miso đường áp má mỗi 3 giờ trong nhóm chỉ dùng miso và ghi được khoảng thời gian từ lúc sử dụng thuốc đến lúc sảy thai ngắn nhất so với những nghiên cứu trước có lẽ do 1 trong 2 điểm nghiên cứu chuyển sử dụng mifepristone vào trong điều trị một khi thất bại; tuy nhiên tổng tỷ suất phá thai thành công vẫn còn thấp, tương đương với nhóm sử dụng miso đặt dưới lưỡi sau 24 giờ ở nghiên cứu của Bhattachajee. Điều này vẫn lên một câu hỏi phải chăng sử dụng miso đường áp má có nguyên nhân liên quan.

KẾT LUẬN

Phác đồ mifepristone và misoprostol hơn hẳn misoprostol đơn thuần ở những nơi mifepristone có mặt. Với misoprostol 400mcg mỗi ba giờ đường áp má theo sau 200mg mifepristone có thời gian tổng xuất thai ngắn và tỉ lệ ra thai cao so với phác đồ misoprostol đơn thuần cùng liều. Tác dụng phụ tương đương giữa hai phác đồ và cả hai phác đồ đều an toàn để sử dụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. ROCC. The Care of Women Requested Induced Abortion: Evidence based Clinical Guideline No 7. September. 2004
2. Edwards RK, Sims SM. Outcomes of second-trimester pregnancy terminations with misoprostol: comparing 2 regimens. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 193(2), 544-8 (2005).
3. Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B, Kahraman BG. Frequent low-dose misoprostol for termination of second-trimester pregnancy. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health C.* 9(1), 11-5 (2004).
4. Tang OS, Lau WN, Chan CC, Ho PC. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 111(9), 1001-5 (2004).
5. Ramsey PS, Savage K, Lincoln T, Owen J. Vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin and vaginal PGE2 for second-trimester labor induction. *Obstet. Gynecol.* 104(1), 138-45 (2004).
6. Feldman DM, Borgida AF, Rodis JF, Leo MV, Campbell WA. A randomized comparison of two regimens of misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol.* 189(3), 710-3 (2003).
7. Dickinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet. Gynecol.* 101(6), 1294-9 (2003).
8. Ramin KD, Ogburn PL, Danilenko DR, Ramsey PS. High-dose oral misoprostol for mid-trimester pregnancy interruption. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54(3):176-9.

9. Bebbington MW, Kent N, Lim K, Gagnon A, Delisle MF, Tessier F, Wilson RD. A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187(4), 853-7 (2002).
10. Gilbert A, Reid R. A randomised trial of oral versus vaginal administration of misoprostol for the purpose of mid-trimester termination of pregnancy. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 41(4), 407-10 (2001).
11. Goh SE, Thong KJ. Induction of second trimester abortion (12-20 weeks) with mifepristone and misoprostol: a review of 386 consecutive cases. *Contraception.* 73(5), 516-9 (2006).
12. Tang OS, Chan CC, Kan AS, Ho PC. A prospective randomized comparison of sublingual and oral misoprostol when combined with mifepristone for medical abortion at 12-20 weeks gestation. *Hum. Reprod.* 20(11), 3062-6 (2005).
13. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Medical abortion at 9-13 weeks' gestation: a review of 1076 consecutive cases. *Contraception.* 71(5), 327-32 (2005)..
14. Bartley J, Baird DT. A randomised study of misoprostol and gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 109(11), 1290-4 (2002).
15. le Roux PA, Pahal GS, Hoffman L, Nooh R, El-Refaey H, Rodeck CH. Second trimester termination of pregnancy for fetal anomaly or death: comparing mifepristone/misoprostol to gemeprost. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 95(1), 52-4 (2001).
16. Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Randomized comparison of vaginal (200 microg every 3 h) and oral (400 microg every 3 h) misoprostol when combined with mifepristone in termination of second trimester pregnancy. *Hum Reprod.* 15(10), 2205-8 (2000).
17. Ashok PW, Templeton A. Nonsurgical mid-trimester termination of pregnancy: a review of 500 consecutive cases. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106(7), 706-10 (1999).
18. Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GC, Lee SW. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 90(5), 735-8 (1997).
19. Jannet D, Aflak N, Abankwa A, Carbonne B, Marpeau L, Milliez J. Termination of 2nd and 3rd trimester pregnancies with mifepristone and misoprostol. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 70(2), 159-63 (1996).
20. Ho PC, Chan YF, Lau W. Misoprostol is as effective as gemeprost in termination of second trimester pregnancy when combined with mifepristone: a randomised comparative trial. *Contraception.* 53(5), 281-3 (1996).
21. el-Refaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimens. *Hum. Reprod.* 10(2), 475-8 (1995).
22. Nathalie Kapp, MD, MPH, Lynn Borgatta, MD, MPH, Phillip Stubblefield, MD, Olivera Vragovic, MBA, and Nilda Moreno, MD, MPH. Mifepristone in Second-Trimester Medical Abortion *A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol* 2007; 110:1304-10
23. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2005; 71:22-5
24. Meckstoth KR, Whitaker AK, Bertisch, goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes. Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol* 2006; 108:582-90
25. Nabendu Bhattacharjee, Shyma Prasad Saha et al. A randomised comparative study on sublingual versus vaginal administration of misoprostol for termination of pregnancy

- between 13-20 weeks. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology 2008; 48: 165-171)
26. Jain JK, Kuo J, Mitchell R. A comparison of 2 dosing regimen of intravaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination. Obstetric & Gynecology 1999; 93:571-575)
27. Wong KS, Ngai CSW, Yeo ELK et al. A comparison of 2 regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy. A comparative randomized trial. Contraception 2000. 15: 109-112)