

การใช้ progesterone รักษาผู้ป่วยที่มีอาการจะแท้ง

ถนอม มะโนทัย*

จากหลักฐานต่าง ๆ มีแนวโน้มสนับสนุนว่าสาเหตุของการแท้งระยะแรกตั้งครรถ์มีใช้จากการขาด progesterone แต่การใช้ฮอร์โมนรักษาผู้ป่วยที่มีอาการว่าจะแท้งมีทั้งผู้สนับสนุนและคัดค้าน ในปัจจุบันนี้ส่วนมากของนรีแพทย์มีความเห็นว่าฮอร์โมนไม่มีประโยชน์ที่จะช่วยให้อัตราการแท้งลดลงได้ ฮอร์โมนมีราคาแพงและยังอาจทำให้เกิดอันตรายต่อการตั้งครรถ์และทารกในครรถ์ได้ ผู้เขียนได้เปรียบเทียบกับผู้ป่วย 146 ราย ซึ่งไม่ได้รับฮอร์โมนในการรักษา กับผลของการรักษาด้วยฮอร์โมนซึ่งมีผู้รายงานไว้

เมื่อผู้ตั้งครรถ์ระยะแรกมีเลือดออกทางช่องคลอด โดยมีหรือไม่มีอาการปวดท้องร่วมไปด้วยก็ตาม แพทย์บางท่านให้การรักษาโดยฉีดยาให้ อาจจะเป็นครั้งเดียวหรือหลายครั้งก็ตาม ยาส่วนใหญ่ที่ใช้ฉีด คือ progesterone ในบ้านเราฮอร์โมนชนิดนี้ใช้กันแพร่หลายในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการจะแท้ง (threatened abortion) ด้วยสาเหตุนี้ผู้เขียนมีความเห็นว่าน่าจะพิจารณาและวิจารณ์ถึงผลในด้านป้องกันการแท้ง และผลที่อาจเกิดต่อการตั้งครรถ์และทารกในครรถ์

Progesterone เป็นฮอร์โมนที่มีความสำคัญต่อการสืบพันธุ์มาก สร้างจาก corpus luteum ของรังไข่ในระยะครึ่งหลังของรอบเดือนเมื่อมีไข่ตกแล้ว มีหน้าที่ช่วยทำให้เยื่อบุมดลูกมีสภาพเหมาะต่อการฝังตัวของไข่ที่ผสมแล้ว และรักษา

การตั้งครรถ์ระยะแรกให้คงอยู่ได้ ในระยะต่อมาเมื่อรกถูกสร้างขึ้นแล้ว รกจะผลิตฮอร์โมนนี้ได้ปริมาณมากและช่วยบำรุงการตั้งครรถ์ต่อไปจนกระทั่งคลอด นอกจากนี้ progesterone ยังสร้างจากต่อมหมวกไตได้บ้างแต่เป็นส่วนน้อย

ในสัตว์ทดลองเช่นหนูและกระต่าย ถ้าตัด corpus luteum ออก ไม่ว่าจะเป็ระยะใดของการตั้งครรถ์ จะแท้งหรือคลอดก่อนกำหนด แต่ถ้าให้ progesterone หลังตัด corpus luteum การตั้งครรถ์จะดำเนินต่อไปได้^{10,11,27} แสดงให้เห็นว่า corpus luteum มีความสำคัญในสัตว์ทดลองเหล่านี้มาก และคงจะเป็นตำแหน่งที่สร้างฮอร์โมนเป็นส่วนใหญ่นั่นเอง

อาการจะแท้งในคนตั้งครรถ์ระยะแรกนั้นพบได้ประมาณร้อยละ 15 ถึง 20 และนับเป็นปัญหา

* แผนกสูติ-นรีเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สำคัญอย่างยิ่ง ระดับของ progesterone ในพลาสมาและ pregnandiol ในปัสสาวะคนตั้งครรภ์ปกติจะสูงขึ้นเรื่อย ๆ หลังจากที่ไข่ผสมแล้ว และขึ้นถึงระดับสูงสุดเมื่อก่อนคลอด โดยสร้างจาก corpus luteum ในระยะ 8—9 สัปดาห์แรก และต่อไปสร้างเพิ่มขึ้นจากรก ในคนที่จะแท้งนั้นพบว่าอาจจะมียระดับฮอร์โมนเหล่านี้ต่ำกว่าปกติ^{2,39,19,21,22,40} ด้วยเหตุนี้ประกอบกับการทดลองในสัตว์ดังกล่าวมาแล้ว จึงมีผู้เชื่อว่าการแท้งในระยะแรกของการตั้งครรภ์อาจจะเป็นผลเนื่องมาจาก corpus luteum สร้าง progesterone น้อยกว่าปกติ การให้ฮอร์โมนนี้จึงควรจะป้องกันการแท้งได้และก็มีผู้ปฏิบัติเช่นนี้เรื่อยมาจนปัจจุบัน

ในกรณีที่ต้องทำผ่าตัดในช่องท้องหรือช่องเชิงกรานในระยะ 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ หลังผ่าตัดมักให้ progesterone เป็นการป้องกันการแท้ง แต่ถ่าการผ่าตัดนั้นไม่รีบด่วนก็นิยมที่จะเลื่อนไปทำหลังจากเริ่มตั้งครรภ์ 3 เดือน โดยถือหลักว่าในระยะนั้นรกสามารถสร้าง progesterone ได้เพียงพอแล้ว ถ่าทำผ่าตัดในระยะ 3 เดือนแรก corpus luteum อาจถูกกระทบกระเทือนหรือถ้าเกิดความจำเป็นต้องตัดออกเลยก็จะเกิดแท้งได้ การให้ progesterone หลังผ่าตัดนี้มีรายงานทั้งที่สนับสนุน³⁶ และคัดค้านเพราะไม่เชื่อว่าจะได้ผลในการป้องกันการแท้ง³⁴

การใช้ progesterone รักษาผู้ป่วยที่มีอาการจะแท้งนั้น มีทั้งที่นิยมใช้ในทุกรายที่มีอาการจะ

แท้ง และเลือกใช้เฉพาะในรายที่ตรวจพบว่ามีฮอร์โมนต่ำกว่าปกติโดยใช้วิธีตรวจต่าง ๆ ทางห้องปฏิบัติการ เช่นการชูดเยื่อบุผนังมดลูกก่อนตั้งครรภ์มาตรวจ วัดปริมาณ progesterone ในพลาสมา ในปัสสาวะ และตรวจเซลล์จากช่องคลอดหลังตั้งครรภ์เป็นต้น มีผู้รายงานผลการใช้ progesterone ป้องกันการแท้งในระยะแรกตั้งครรภ์ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 รายงานผลการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการจะแท้งท้องด้วย Progesterone

| | Swyer ³³ | MacRae ²⁵ | Cox ¹² |
|--|---------------------|----------------------|-------------------|
| จำนวนผู้ป่วยมีอาการจะแท้งที่ได้ศึกษา | 280 | 110 | 29 |
| Corpus luteum ทำงานน้อยกว่าปกติ (ร้อยละ) | 40 | 21 | 45 |
| อัตราแท้งถ่าให้ progesterone (ร้อยละ) | 47 | 21 | 30 |
| อัตราแท้งถ่าไม่ให้ progesterone (ร้อยละ) | 86 | 55 | — |
| Corpus luteum ทำงานปกติ (ร้อยละ) | 60 | 79 | 55 |
| อัตราแท้งถ่าให้ progesterone (ร้อยละ) | 21 | — | — |
| อัตราแท้งถ่าไม่ให้ progesterone (ร้อยละ) | 33 | 10 | 19 |

จะเห็นว่ารายงานที่สนับสนุนว่าการใช้ progesterone ป้องกันการแท้งได้ผลดีทั้งในกรณีที่มี corpus luteum ทำงานปกติ และน้อยกว่าปกติ นั้นมีแต่เพียงของ Swyer³³ ผลงานของ MacRae²⁵ นั้นสนับสนุนแต่เพียงว่าได้ผลดีในรายที่มี corpus luteum ทำงานน้อยกว่าปกติ ส่วนผลงานของ Cox¹² นั้นเพื่อพิจารณาแล้วมีข้อสรุปที่แน่นอนน้อย เป็นเพียงแต่มีแนวโน้มไปทางสนับสนุนว่าการใช้ progesterone ในรายที่มี corpus luteum ทำงานน้อยกว่าปกติ นั้นน่าจะได้ผลดีทั้งนี้ เพราะต้องอาศัยเปรียบเทียบสถิติอัตราแท้งในรายที่ได้รับรักษาจากรายงานของผู้อื่น

ในระยะ 4—5 ปีมานี้ ได้มีนรีแพทย์ที่มีความคิดเห็นคัดค้านหลายท่าน ดังจะได้กล่าวต่อไป ข้อสนับสนุนทางทฤษฎีว่าการใช้ progesterone ไม่น่าจะมีประโยชน์เพราะการขาดฮอร์โมนนี้คงจะไม่ใช่สาเหตุสำคัญของการแท้งน้อยที่ว่า progesterone มีความสำคัญต่อร่างกายตั้งแต่ระยะตกไข่และมีการผสมแล้ว การที่จะมาให้ progesterone ต่อเมื่อมีอาการประจำโดยไม่ให้ตั้งแต่เมื่อไข่ถูกผสมนั้นไม่น่าจะถูกต้องด้วยเหตุผล สำหรับปริมาณ progesterone ในพลาสมาและ pregnandiol ในปัสสาวะซึ่งต่ำในบางรายนั้นก็น่าจะเป็นผลตามมามากกว่าเป็นสาเหตุสำคัญ

Pratt²⁹ ตัดรังไข่ของหญิงตั้งครรภ์ได้ 20 วัน (นับจากประจำเดือนครั้งสุดท้าย) ซึ่งหมายถึงว่า

corpus luteum ย่อมถูกตัดออกไปด้วย การตั้งครรภ์ก็ยังคงดำเนินต่อไปได้ Diczfalusy¹³ พบว่าการตัดรังไข่ในหญิงตั้งครรภ์ระหว่าง 7—10 สัปดาห์ ปริมาณ pregnandiol ในปัสสาวะมีได้ลดน้อยลง Hall¹⁶ ได้รวบรวมรายงานจากวารสารต่าง ๆ แล้วสรุปได้ผลว่าผู้ป่วยซึ่ง corpus luteum ถูกตัดออกไปในระยะตั้งครรภ์ก่อน ๆ นั้นมีอัตราแท้งประมาณร้อยละ 20 ซึ่งมีได้สูงกว่าอัตราแท้งจากการผ่าตัดชนิดอื่น ๆ ในช่องท้องของหญิงมีครรภ์ระยะแรกเลย Tulsky³⁷ รายงานว่าผู้ป่วย 14 ราย ซึ่งจำเป็นต้องทำหมันและทำแท้งนั้น เมื่อทำหมันแล้วและตัดรังไข่ก่อนก่อนพบว่ามีเพียง 2 รายเท่านั้นที่แท้ง ที่เหลืออีก 12 รายต้องมาชุดมดลูกเพื่อทำแท้งในเวลาต่อมา Eton¹⁴ แสดงให้เห็นจากรายงานของเขาว่าผู้ป่วยที่มีอาการประจำนั้น อาจแท้งได้ทั้ง ๆ ที่มีระดับฮอร์โมนในร่างกายปกติ และในรายซึ่งมีระดับฮอร์โมนต่ำกว่าปกติก็ไม่จำเป็นต้องแท้งเสมอไป

เกี่ยวกับปริมาณ progesterone ในพลาสมา และ pregnandiol ในปัสสาวะนั้น Mac Naughton²⁴ รายงานว่า มีระดับต่ำในรายที่การตั้งครรภ์และทารกเจริญผิดปกติ ส่วนการพยากรณ์การแท้งโดยวิธีตรวจเซลล์จากช่องคลอดนั้นก็ให้มีผู้พิสูจน์ว่าไม่สามารถใช้ได้เสมอไป^{26, 38} ในด้านการศึกษาทางคลินิก Shearman³¹ รายงานว่าผู้ป่วยที่มีอาการประจำ 50 ราย ซึ่งพบว่า corpus

luteum ทำงานบกพร่อง แบ่งการรักษาเป็น 2 แบบ พวกหนึ่งให้ progesterone อีกพวกหนึ่งให้ placebo พบว่ามีอัตราแท้งเท่า ๆ กัน รายงานนั้นยังมีผลงานของผู้อื่นที่สนับสนุนอีก^{15, 20}

ในรายงานจากข้อคิดเห็นของนรีแพทย์ที่มีชื่อเสียง 8 ท่าน⁴¹ เกี่ยวกับความคิดเห็นในการให้ progesterone รักษาอาการจะแท้งนั้น มี Caspo ผู้เดียวที่เห็นชอบด้วย โดยอ้างถึงรายงานต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้ว (ตารางที่ 1) Delfs ได้เสนอว่าเขาทดลองรักษาเฉพาะในรายที่ตรวจพบ ว่าขาด progesterone และได้ผลอัตราแท้งสูงถึงร้อยละ 75 ส่วนอีก 6 ท่านมีความเห็นว่าไม่มีประโยชน์และยังให้ความคิดเห็นเพิ่มเติมว่าการแท้งในระยะแรกตั้งครรภ์นั้น ส่วนมากเกิดจากความผิดปกติทาง chromosome จึงจำเป็นจะต้องแท้งออกมา นอกจากนั้นการให้ progesterone ยังอาจจะทำให้เกิด missed abortion คือทารกที่ตายค้างอยู่ในมดลูกนานเกินกว่า 2 เดือนขึ้นไป หรือเกิด female hermaphroditism ได้ ความคิดเห็นนี้มีผลงานของแต่ละท่านเป็นข้อสนับสนุน

Hertig^{17, 18} กล่าวว่าไว้นานแล้วว่าไข่ที่ผิดปกติ เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของการแท้ง คือมี germ cell ที่พิการไม่สามารถเติบโตต่อไปได้ และเวลาต่อมาเมื่อความรู้ทางด้านกรรมพันธุ์ดีขึ้น ก็เป็นที่ทราบกันแน่นอนในปัจจุบันว่า สาเหตุที่สำคัญที่สุด (ร้อยละ 20 ถึง 80) ของการแท้งในการตั้งครรภ์

ระยะแรกเป็นผลจากความผิดปกติของ chromosome^{1,5,6,7,8,23,28,30,32,35} ซึ่งไม่มีทางจะรักษาได้

รายงานล่าสุดโดย Camilleri⁴ เสนอผลการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการจะแท้งด้วย progesterone depot (proluton) ในผู้ป่วย 419 ราย 255 รายให้ proluton ทุกสัปดาห์ อีก 164 รายไม่ให้นานี้ อัตราแท้งในพวกที่ให้ proluton กลับสูงกว่าพวกที่ไม่ให้เล็กน้อย และยังให้ข้อสังเกตเพิ่มเติมอีกด้วยว่ารายที่มีอาการปวดท้อง การให้ proluton จะทำให้แท้งเร็วขึ้น

ในรายงานขององค์การอนามัยโลก³⁹ มีข้อสรุปในเรื่องนี้ว่า "The increasing weight of evidence that a substantial proportion of abortions are due to maldevelopment of the feto-placental unit has decreased the emphasis on the endocrine causes of abortion"

เมื่อวิเคราะห์วิจารณ์ผลงานต่าง ๆ ที่ได้รวบรวมมาแสดงไว้ในที่นี้ จะเห็นได้ว่าหลักฐานต่างๆ ทั้งด้านทฤษฎี การทดลอง และประสบการณ์ทางคลินิกมีแนวโน้มสนับสนุนว่า การขาด progesterone น่าจะมีสาเหตุของการแท้งในหญิงตั้งครรภ์ ระยะแรก และการให้ progesterone ในผู้ป่วยพวกนี้ก็ไม่น่าจะมีประโยชน์ดังที่เคยเชื่อกันมาแต่ก่อน นอกจากนั้นฮอร์โมนนี้ยังมีราคาแพง

และยังอาจทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนเป็นผลเสีย
ดังได้กล่าวมาแล้ว

จากประสพการณ์ของผู้เขียนเองระหว่าง
พ.ศ. 2508-2515 ได้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการจะแท้ง
146 รายโดยไม่ใช้ progesterone แต่ใช้หลักว่า
ต้องตรวจภายในยืนยันให้แน่นอนว่า สาเหตุที่มี
เลือดออกนั้นมิได้มาจากความผิดปกติอย่างอื่น
เช่น มี polyp ที่ปากมดลูก ปากมดลูกอักเสบ
หรือเป็นผู้ป่วยที่จะแท้งแน่ ๆ (inevitable abor-
tion) เป็นต้น แล้วให้การรักษาโดยอธิบายให้ผู้
ป่วยเข้าใจถึงสาเหตุ ให้นอนพัก ห้ามเกี่ยวข้อง
ทางเพศ และให้ยาระวังอาการตามความจำเป็น
ได้ผลว่ามีอัตราแท้งรวมร้อยละ 37 ทั้งนี้พวกที่มี
เลือดออกร่วมกับอาการปวดท้องมีอัตราแท้งสูง
กว่า (ร้อยละ 62.5) พวกที่ไม่มีอาการปวดร่วมด้วย
(ร้อยละ 24.5) ประสพการณ์นี้ไม่แตกต่างจากที่มี
รายงานไว้และยังมีอัตราแท้งต่ำกว่าในบางราย
งานอีกด้วย²⁰ แม้ว่าประสพการณ์ของผู้เขียนจะ
เป็นทางด้านคลินิกก็ตาม ถ้าพิจารณาเปรียบ
เทียบตามผลของ Swyer³³ ซึ่งสมมุติกว่าราย
งานอื่น จะเห็นได้ว่า อัตราแท้งจากประสพการณ์
ของผู้เขียนควรจะสูงกว่านี้ ถ้าการใช้ proges-
terone ได้ผลดีจริงในการป้องกันการแท้งในการ
ตั้งครรภ์ระยะแรก อีกประการหนึ่งอุบัติการณ์ของ
spontaneous abortion จะมีประมาณ 10% ใน
สถาบันต่างๆ ไปและในทุกประเทศ แสดงว่าการ

แท้งส่วนมากเป็นสิ่งที่หลีกเลี่ยงไม่ได้เพราะสาเหตุ
ดังกล่าวแล้ว

ผู้เขียนมีความเห็นว่าการใช้ progesterone
ป้องกันการแท้งในผู้ป่วยที่แท้งจนเป็นนิสัย (ha-
bitual abortion) อาจจะได้ประโยชน์ แต่
ปัจจุบันยังไม่ได้ข้อมูลที่สมบูรณ์พอที่จะนำมากล่าว
ไว้ในที่นี้

บทความที่เสนอมานี้ขอให้อยู่ในวิจรรณญาณ
ของนรีแพทย์ทั่วไปเองที่จะตัดสินว่าการใช้ pro-
gesterone รักษาการแท้งในระยะแรกตั้งครรรณนี้
สมควรหรือไม่ ด้วยเป็นปัญหาที่ก่อความลำบาก
ใจในการปฏิบัติเวชกิจอยู่มิใช่น้อย ดังที่ผู้เขียน
เองต้องประสพอยู่ตลอดเวลา

ขอบคุณ

ผู้เขียนขอขอบคุณในความช่วยเหลือของ
ผศ. พ.ญ. ประเสริฐศรี เข็นตระกูล และ ผศ.
น.พ. วิชัย โปษยะจินดา เป็นอย่างมาก

เอกสารอ้างอิง

1. Brotherton J, Craft IL: A clinical and pathologic survey of 91 cases of spontaneous abortion. Fertil Steril 23:289-94, 72
2. Brown JB, Beischer NA: Current status of estrogen assay in gynecology and obstetrics. Obstet Gynecol Sur 27:205-35, 72
3. Brown JB, Evans JH, Beischer NA, et al: Hormone levels in threatened abortion. J Obstet Gynecol Br Comm 77:690-700, 70
4. Camilleri AP, Gauci NM: Progesterone depot in threatened abortion. Obstet Gynecol 38: 893-5, 71

5. Carr DH: Chromosome studies in selected spontaneous abortions. 3. Early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 37:750-4, 71
6. Carr DH: Chromosome studies in spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* 26:208-26, 65
7. Carr DH: Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 97:283-93, 67
8. Carr DH: Chromosomal errors and development. *Am J Obstet Gynecol* 104:327-47, 69
9. Caspo AI, Knobil E, van der Molen HJ, et al: Peripheral plasma progesterone level during human pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 110:630-2, 71
10. Corner GW: Physiology of the corpus luteum. 1 The effect of very early ablation of the corpus luteum upon embryo and uterus. *Am J Physiol* 86:74, 28
11. Corner GW, Allen WM: Physiology of the corpus luteum. *Am J Physiol* 88:326, 29
12. Cox LW, Cox RI, Skipper JS: The management of threatened abortion by pregnanediol estimation and vaginal cytology. *Aust New Zeal J Obstet Gynecol*. 4:160-4, 64
13. Diczfalussy E, Borell U: Influence of oophorectomy on steroid excretion in early pregnancy. *J Clin Endocrinol* 21:1119-26, 61
14. Eton B, Short RV: Blood progesterone levels in abnormal pregnancies. *J Obstet Gynecol Br Emp* 67:785-91, 60
15. Greenhill JP: Ed. Comment. Year Book of Obstetrics & Gynecology. p. 26, 71
16. Hall RE: Removal of the corpus luteum in early pregnancy. A review of the literature and a report of 2 cases. *Bull Sloane Hosp Wom* 1: 49, 55
17. Hertig AT, Livingstone RG: Spontaneous, threatened and habitual abortion: Its pathogenesis and treatment. *N Engl J Med* 230:297, 44
18. Hertig AT, Rock J: A series of potentially abortive ova recovered from fertile women prior to the first missed menstrual period. *Am J Obstet Gynecol* 58:968, 49
19. Holmdahl TH, Johansson EDB, Wide L: The site of progesterone production in early pregnancy. *Acta Endocrinol* 67:353-61, 71
20. Johnsen A: The prognosis of threatened abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 49:89, 70
21. Johansson EDB: Plasma levels of progesterone in pregnancy measured by a rapid competitive protein binding technique. *Acta Endocrinol* 61:607-17, 69
22. Jones GES, Delfs E: Endocrine patterns in term pregnancies following abortion. *JAMA* 146: 1212-8, 51
23. Kerr M, Rashad MN: Chromosome studies on spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 94: 322-39, 66
24. Macnaughton MC: Hormone excretion as a measurement of fetal growth and development. *Am J Obstet Gynecol* 97:988-1019, 67
25. MacKac DJ: Vaginal cytology and the use of progestational agents. *J Obstet Gynecol Br Comm* 72:1038, 65
26. McLennan MT, McLennan CE: Prediction of abortion from vaginal wall cytologic smears. *Am J Obstet Gynecol* 92:620-8, 65
27. Pincus G, Werthessen NT: Quantitative method for bioassay of progestin. *Am J Physiol* 120: 100, 37
28. Poland BJ: Embryonic development in patients with recurrent abortions. *Fertil Steril* 22: 325-31, 71
29. Pratt JP: Corpus luteum in its relation to menstruation and pregnancy. *Endocrinology* 11:195, 27
30. Sentrakul P, Pototer EL: Pathologic diagnosis on 2, 681 abortions as the Chicago Lying-in Hospital, 1957-1965. *Am J Public Health* 56: 2083-92, 66
31. Shearman RP, Garrett WJ: Double-blind study of effect of 17-hydroxyprogesterone caproate on abortion rate. *Br Med J* 1:292-5, 63
32. Smith M, Macnab J, Ferguson-Smith MA: Cell culture techniques for cytogenetic investigation of human abortion material. Analysis of 45 cases and report of 3 specimens with gross chromosomal aberration. *Obstet Gynecol* 33:313-23, 69
33. Swyer GIN, Little V: Progestational agents and disturbances of pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Comm* 72:1014, 65
34. Taylor ES: Ed. Comment. *Obstet Gynecol Sur* 25:1062, 70
35. Thiede HA, Salm SB: Chromosome studies of human spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 90:205, 64
36. Thomford NR, Patti RW, Teteris NJ: Appendectomy during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 129:489-92, 69
37. Tulskey AS, Koff AK: Some observations on the role of the corpus luteum in early human pregnancy. *Fertil Steril* 8:118-30, 57
38. Weingold AN, Cornnell E, Carmody N: Hormonocytology in threatened abortion. *Acta Cytol* 10:461-6, 66
39. Wld Hlth Org Techn Rep Ser. No 471, p. 26, 71
40. Yannone ME, McCurdy JR, Goldfien A: Plasma progesterone levels in normal pregnancy, labor, and the puerperium. II. Clinical data. *Am J Obstet Gynecol* 101:1058-61, 68
41. Zuspan FP: An invitation symposium on progestational therapy during pregnancy. *J Reprod Med* 3:225-43, 69