

# 산과 영역에서 프로제스테론의 역할

인제대학교 일산백병원 산부인과

최 형 민

## Progesterone and Pregnancy

Hyung Min Choi, M.D., Ph.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,  
Inje University Ilsanpaik Hospital, Gyeonggi, Korea*

Progesterone is an essential hormone in the process of reproduction. It involves in the menstrual cycle, implantation and is essential for pregnancy maintenance. Although the pharmacokinetics and pharmacodynamics of progesterone have been well known, its use in the pathophysiology of pregnancy remains controversial. As a result, the therapeutic application of progesterone in pregnancy is restricted to the prevention and treatment of threatened abortion, recurrent abortion and preterm labor. Randomized controlled study showed that women who received progesterone were statistically significantly less likely to have recurrent miscarriages before 34 weeks, to have an infant with birth weight of 2.5 kg or lower, or to have an infant diagnosed with intraventricular hemorrhage. There is currently, however, insufficient information to allow recommendations regarding the optimal dose, route and timing of administration of progesterone supplementation. Progesterone is efficacious when continuation of pregnancy is hampered by immunological factors, luteal and neuroendocrine deficiencies and myometrial hypercontractility. This may explain the reduction in the incidence of preterm birth in high risk pregnant women using high-dosage prophylactic progesterone. There is no evidence to support the routine use of progesterone to prevent miscarriage in early to mid pregnancy. However, further trials in women with a history of recurrent miscarriage may be warranted.

**Key words:** Progesterone, Pregnancy, Preterm birth, Threatened abortion, Recurrent abortion

## 서 론

Progesterone은 생식과정에 있어서 필수적인 호르몬이다. 즉 생리주기, 착상, 그리고 임신의 유지에 반드시 필요한 호르몬으로서 이의 약리학적 작용기전은 잘 알려져 있으며, 1935년 처음으로 합성되기 시작한 이래로 현재 상업적으로 쉽게 이용할 수 있다. 그러나 임신에서 병태생리학적으로 progesterone의 사용은 아직까지 논란이 되고 있다. 그 논란 중의 하나는 투여하는 방법인데, 3가지 투여 방법(경구, 질식, 근육주) 중 근육주 투여방법이 적절한 혈중 농도를 유지할 수 있는 유일한 방법으로 알

려져 있으나 때때로 비패혈성농양(non-septic abscess)를 유발하며, 질식 투여방법은 자궁내에서는 높은 농도를 유지할 수 있으나 혈중 농도를 유지하는 데는 문제가 있고, 또한 경구 투여방법은 다른 약제의 경구 투여에서와 마찬가지로 각 환자의 혈중 농도를 유지하는 데 개인의 차이가 심하고 오심, 구토, 두통, 졸음 등의 부작용이 더 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 따라서 지금까지의 많은 progesterone을 이용한 임상 연구들이 다양한 용량과 여러 가지 투여방법으로 이루어져 왔으며 연구대상군도 다양하게 선별되었다.

현재 산과 영역에서의 progesterone은 절박유산의 치료, 습관성 유산의 예방, 보조생식술의 과정에서 황체기(luteal phase)의 강화, 그리고 조기진통의 치료 및 예방

접수일 : 2007. 9. 27.  
주관책임자 : 최형민  
E-mail: hhyae97@ilsanpaik.ac.kr

등에 가장 흔하게 사용되고 있다. 그러나 지금까지 절박 유산이나 조기진통에 있어 progesterone의 효과에 관한 많은 연구들이 서로 다른 결과를 나타내고 있으며, 이는 또한 연구대상 및 투여방법이나 용량에 따라서 상이한 결과를 보이기도 하였다. 2003년과 2006년에 조기진통의 치료 및 예방과 절박유산의 예방에 있어서 progesterone의 효과에 대한 지금까지의 연구들을 종합하여 분석한 논문들이 각각 발표되었다.<sup>2,3</sup> 따라서 여기서는 이를 중심으로 하여 progesterone의 조기진통 및 절박유산에 있어서의 역할에 대하여 정리하여 보고자 한다.

### Progesterone의 조기진통에서의 역할 (Role of progesterone in preterm labor)

조산은 주산기 이환율 및 사망률에 영향을 미치는 가장 중요한 원인으로 모든 출생의 약 6-10%를 차지하고 있다. 그리고 미국에서도 최근 20년 동안 조산 및 조기진통의 빈도는 점점 증가하는 추세를 보여 2002년 전 출생 중 조산이 약 12%를 차지하고 있으며 이는 우리나라에서도 비슷한 현실이다.<sup>4</sup> 또한 조산은 일단 발생할 경우 막대한 의료비용의 문제를 초래하므로 국민 보건 뿐 아니라 경제적으로도 매우 중요한 문제이다.<sup>4</sup> 조산의 원인은 다양한 요인에 기인하고 있으며 progesterone은 이와 같은 조기 진통의 억제제로서 조산을 예방하는 목적으로 쓰여지고 있다. 이 progesterone의 작용기전은 estradiol의 농도에 의해 영향을 받는 특별한 세포수용체에 의하여 조절된다 (Fig. 1-3).<sup>5</sup> 이를 통하여 progesterone은 임신된 자궁뿐 아니라 많은 장기의 평활근에서 이완작용을 일으킨다. 또한 T 림프구의 작용을 억제하는 면역억제기능 (immunosuppressive activity)과 자궁근육(myometrium)에서의 oxytocin의 작용을 막는다. 이것은 progesterone이 자궁근육세포 사이의 gap junction의 형성을 억제하는 강력한 작용을 하고 있다고 생각된다.<sup>5</sup> 이러한 이론을 바탕으로 사람을 포함한 여러 동물에서 많은 연구가 있어 왔다. 즉 progesterone 길항제를 투여하면 자궁수축이 시작하는 것에 근거하여 1975년부터 조기진통 치료를 위하여 progesterone이 사용되기 시작하였

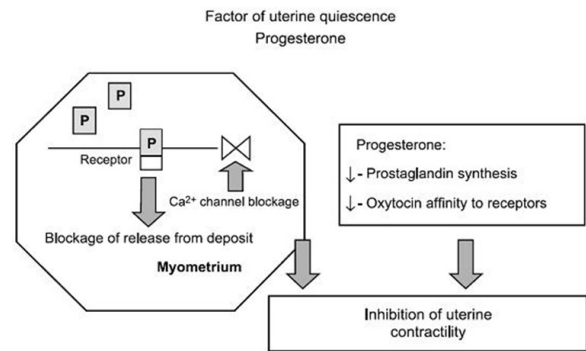


Fig. 1. Progesterone and uterine contractility : mechanisms of action.

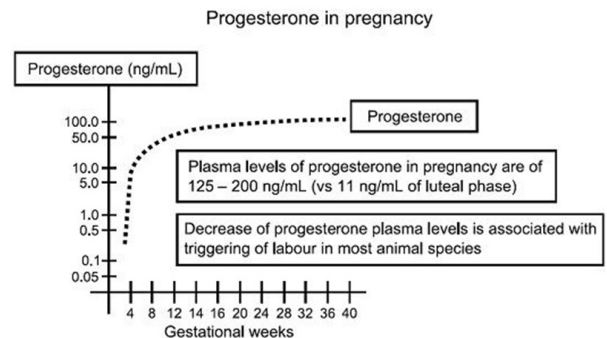


Fig. 2. Progesterone levels and uterine contractility in pregnancy.

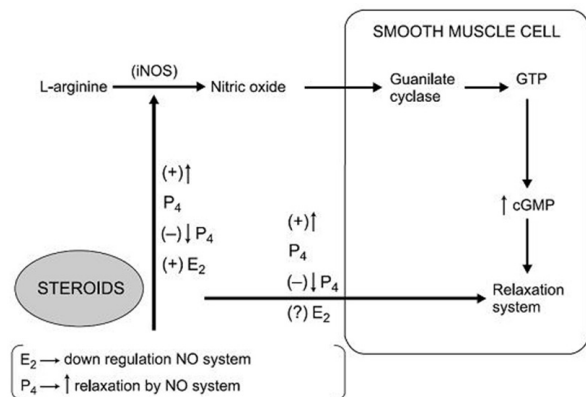


Fig. 3. Hormonal regulation of smooth muscle cell function. Interaction between progesterone and nitric oxide.

다.<sup>6,7</sup> 이후 조기진통에 대한 효과와 조산율의 감소에 관한 연구가 꾸준히 계속되어 오고 있으나 그 효과에 대해서는 아직까지도 논란이 있다. 즉 몇몇 동물들

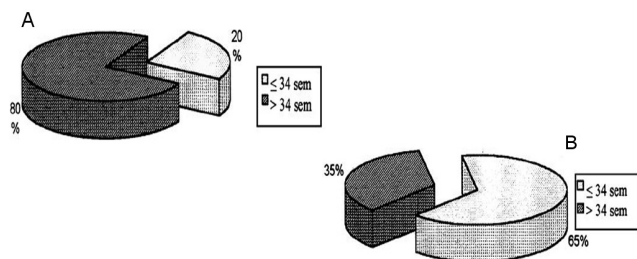


Fig. 4. Incidence of preterm delivery before 34th week in natural progesterone group (A) and placebo group (B).

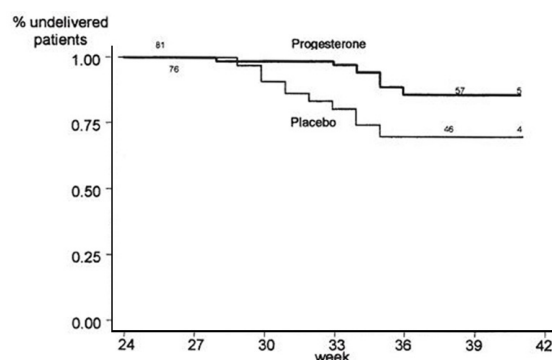


Fig. 5. Cumulative percentage of undelivered patients per week, by placebo and progesterone group. Log-rank  $X^2 = 5.33$ ,  $P = .029$ .

Table 1. Use of prophylactic progesterone in high risk patients for preterm labor

	Placebo	Progesterone	Relative risk	CI	P value
N	153	306			
<34 weeks	54%	36.3%	0.66	0.54-0.93	0.0001
<35 weeks	30.7%	20.6%	0.67	0.48-0.93	0.0165
<32 weeks	19.6%	11.4%	0.58	0.37-0.92	0.0180

(양, 염소 등 많은 포유류)에서는 progesterone의 감소와 estrogen의 증가가 진통의 시작과 관련이 있다고 보고되고 있으나<sup>8</sup> 사람에 있어서는 progesterone이 진통의 시작에 관련된 역할은 아직까지도 확실하게 정립되어 있지 않다. 현재까지 일부의 보고에서 progesterone/estrogen 비, oxytocin 민감도의 차이, 태반이나 양막, 그리고 태아막에서의 제한된 progesterone의 농도 변화 등이 진통의 유발과 관련이 있다고 보고되고 있다.<sup>4,9,10</sup>

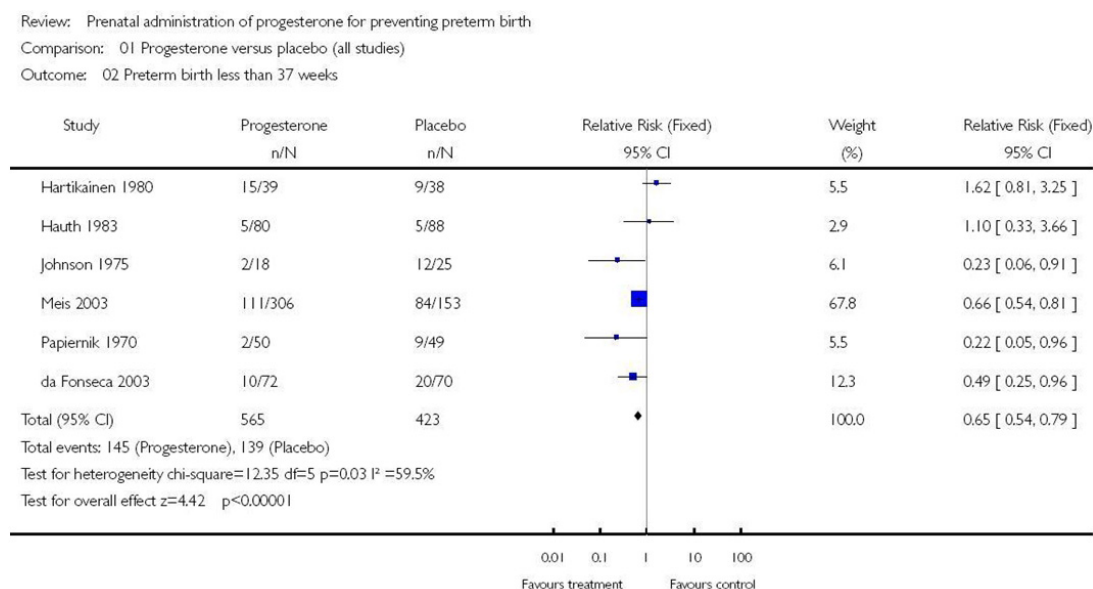
Johnson 등은 progesterone이 만족할 만한 자궁수축억제 효과를 보이지 않는다고 하였으나,<sup>7</sup> 다른 일부의 무작위 연구에서는 천연 progesterone과 17- $\alpha$  hydroxyprogesterone caproate가 자궁 수축을 의미있게 억제할 수 있다고 하여 상반된 결과를 보였다.<sup>11,12</sup> Goldstein 등의 meta-analysis에서는 유산, 사산, 신생아 사망률, 조산율 등을 감소시키는 못한다고 하였다.<sup>13</sup> 그러나 2003년의 Fonseca 등의 연구에서는 임신 37주 이전의 조기 진통의 과거력이 있었던 고위험 임신부들을 대상으로 하여 progesterone질을 사용하여 본 결과 progesterone질을 사용하지 않았던 대조군에 비하여 progesterone질 사용군에서 조산의 위험률이 50% 이상 감소된다고 하였으며, 임신 34주 이

전의 임신부에서의 조산율이 대조군의 18.6%에 비하여 progesterone치료군에서 2.8%로서 유의있는 차이를 보였다고 하였다 (Fig. 4, 5).<sup>11</sup> 그리고 자궁 수축의 빈도도 progesterone질을 사용하였던 군에서 대조군보다 감소하는 것을 보여주었다고 하였다.<sup>11</sup> 또한 다른 연구에 의하면 조산의 위험성이 높은 임신부에게 임신 제 2 삼분기부터 17- $\alpha$  hydroxyprogesterone caproate를 투여한 군에서 조산율이 유의있게 감소되었다는 결과도 있다.<sup>12</sup> 따라서 이러한 결과들을 모든 조산의 위험이 있는 임신부에게 적용할 수는 없으나 이전에 2번 이상의 조산의 병력이 있는 고위험군에서 progesterone의 투여는 정당화되고 있는 현실이다 (Table 1).<sup>5</sup>

한편 Sanchez-Ramos 등은 10개의 논문을 분석한 meta-analysis에서 progesterone 제제와 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate는 조산과 저체중아의 출생을 억제한다고 하였다.<sup>14</sup> 또한 고용량의 progesterone은 진통 억제 효과가 천천히 나타나기 때문에 급하게 진통을 억제시키려는 목적으로는 사용하기가 곤란하지만  $\beta$ -agonist와 같이 사용하여  $\beta$ -agonist의 사용량을 줄임으로써  $\beta$ -agonist의 위험한 부작용의 발생 빈도를 감소시키는 효과를 볼 수

**Table 2.** Decrease of maternal side effects using  $\beta$ -agonists in combination with progesterone

Maternal side effect	$\beta$ -agonists (%)	$\beta$ -agonists + progesterone (%)
Maternal tachycardia	97	52
Nausea and vomiting	28	16
Tremblings	26	12
Palpitations	32	22
Chest pain	15	10
Hyperglycaemia	77	28
Hypokalaemia	92	33

**Fig. 6.** Analysis 01.02. Comparison 01 Progesterone versus placebo (all studies), Outcome 02 Preterm birth less than 37 weeks.

있다고 하였다 (Table 2).<sup>5,15</sup> 하지만 다른 조산의 위험요인인 짧은 자궁 경부의 길이나 다태임신에서 progesterone의 효과는 알 수 없다고 하였다.<sup>16</sup> Progesterone의 투여가 신생아 예후에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 연구가 부족한 실정이나 Meis 등은 전반적인 신생아의 예후와 신생아 사망률을 감소시키지는 못하는 것으로 보고하였고, 다만 신생아 호흡곤란 증후군, 인공호흡기의 적용, 괴사성 결장염의 발생 빈도 등은 낮추는 것으로 보고하였다.<sup>12</sup> 2006년에 지금까지 보고되었던 progesterone의 조기 진통 억제에 관한 논문들을 종합하여 비교 분석한 meta-analysis에 의하면 모두 12개의 연구가 분석 대상이 되었는데 이중 6개 (988명)가 최종 연구대상이 되었고, 이들을 분석한 결과 progesterone 투여는 임신 37

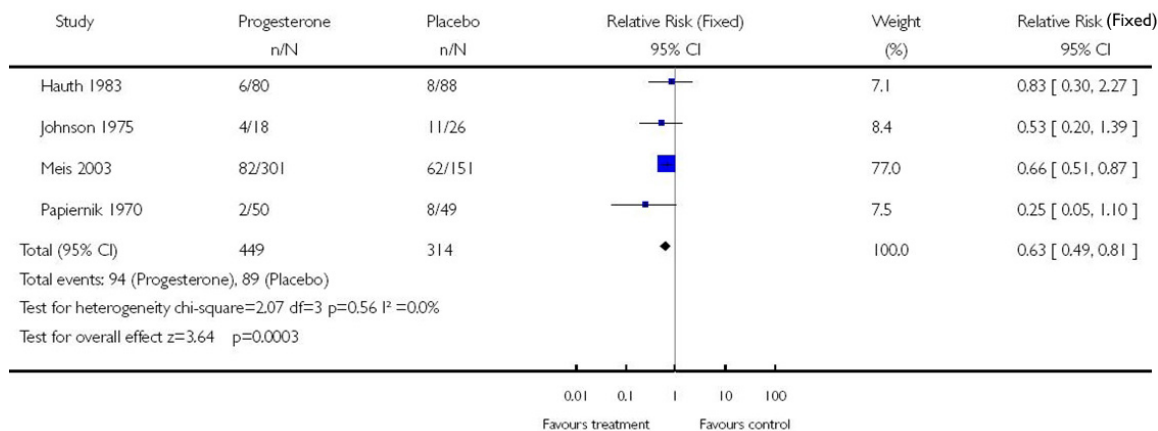
주 이전의 조산이나 2500 gm 미만의 저체중 신생아의 출생을 의의있게 감소시키는 것으로 분석되었으나 다른 중요한 모체 및 신생아 사망률을 포함한 신생아 예후에 있어서는 의미있는 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다 (Fig. 6, 7).<sup>2,16</sup>

결론적으로 아직까지 조기진통 억제 목적으로 progesterone을 사용하는 것을 정당화하기에는 좀 더 많은 잘 계획된 randomized controlled trial이 필요할 것으로 사료되며 특히 progesterone이 사용된 신생아 및 나중에 어린이로 성장한 후까지의 오랜 기간의 추적조사도 요구되고 있다. 그리고 현재 미국산부인과학회에서는 조산의 예방을 위하여 progesterone을 사용하는 것을 issue화하여 투여 방법이나 기간 등에 대한 정보 교환 및 연구를

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth

Comparison: 01 Progesterone versus placebo (all studies)

Outcome: 08 Infant birthweight less than 2500 grams



**Fig. 7.** Analysis 01.08. Comparison 01 Progesterone versus placebo (all studies), Outcome 08 Infant birthweight less than 2500 grams.

**Table 3.** Prognostic factors in cases of threatened abortion

Favourable prognostic factors	Adverse prognostic factors
<i>History</i>	Maternal age > 34 years
Advancing gestational age	Increasing number of previous miscarriages
<i>Sonography</i>	
Fetal heart activity at presentation	Fetal bradycardia
	Discrepancy between gestational age and crown to rump length
	Empty gestational sac > 15–17 mm
<i>Maternal serum biochemistry</i>	
Normal levels of these markers	Low $\beta$ hCG values
	Free $\beta$ hCG value of 20 ng/ml
	B hCG increase < 66% in 48 hrs
	Bioactive/immunoreactive ratio hCG < 0.5
	Progesterone < 45 nmol/l in 1 <sup>st</sup> trimester
	Inhibin A < 0.553 multiples of median
	CA125 level $\geq 43.1$ U/mL in 1 <sup>st</sup> trimester

확대하여 가고 있는 실정이다.

### Progesterone의 절박유산 및 습관성 유산에서의 역할

(Role of progesterone in threatened and recurrent abortion)

일반적으로 임신 20주 이전에 하복부 통증의 유무와 관계없이 질출혈이 있는 경우에 절박유산으로 정의할

수 있는데 이때에 유산의 가능성은 약 2.6배 증가하고 또한 약 17%에서는 임신 후반기를 포함하여 나중에 합병증이 나타난다고 한다.<sup>17</sup> 이와 같이 유산이 되는 경우는 약 50%에서 염색체 이상이 원인으로 알려져 있으며 그밖에 고령 임신부, 다태임신, 자궁기형, 다낭성난소증후군, 자가면역질환(autoimmune disease: phospholipids-antibodies, lupus anticoagulant, cardiolipin antibodies), 유전적 질환, 잘 조절 안 되는 당뇨병 등이 원인으로 고려될 수

**Table 4.** Pregnancy outcome in studies with various therapeutic regimens

First author	Design	N	Sonography at presentation	Intervention	Successful continuation of pregnancy		
					Intervention group	controls	P value
Moller	Randomised controlled Trial	260	No	Medroxyprogesterone (three regimens)	60/123	71/137	0.62
Tognoni	Randomised controlled Trial	145	No	Hydroxyprogesterone caproate	49/74	50/71	0.58
Berle	Randomised controlled Trial	300	No	Hydroxyprogesterone caproate	96/154	100/146	0.26
Gerhard	Randomised controlled Trial	52	Yes	Progesterone	23/26	21/26	0.44
Soltan	Randomised controlled Trial	35	Yes	Buphenine	19/23	4/12	<0.01
Harrison	Randomised controlled Trial	61	Yes	hCG	14/20	11/21	0.24
Harrison	Randomised controlled Trial	61	Yes	Bed rest	5/20	11/21	0.07
Giobbe	Retrospective	226	Yes	Bed rest	123/146	64/80	0.41
Ben-haroush	Prospective observational	230	Yes	Bed rest	180/200	23/30	0.03

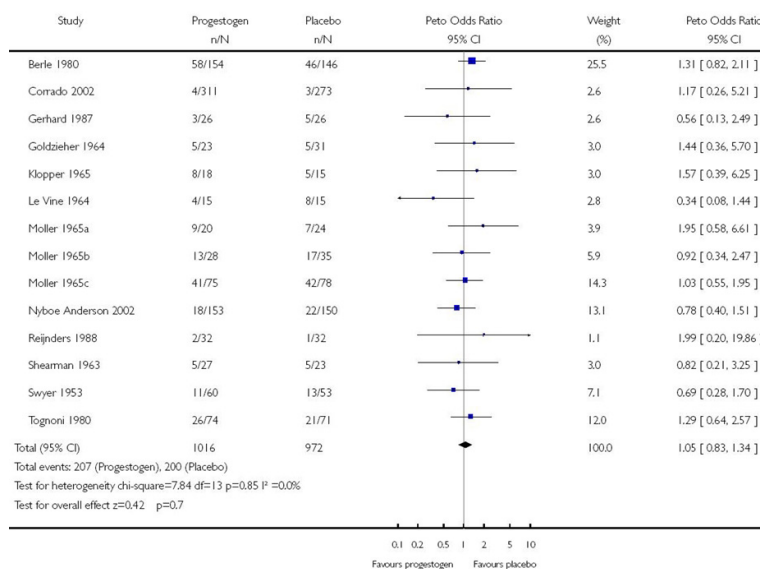
있으나 그 원인을 정확히 알 수 없는 유산도 흔하다. 특히 이와 같이 유산이 발생된 경우에는 임신부뿐 아니라 가족들에게도 심각한 정신적인 장애를 초래하는 경우도 있어 불안, 불면증, 부정, 죄책감, 쇼크, 슬픔, 분노, 시기의 감정 등 다양한 정신반응이 나타날 수 있다.

절박유산에서의 불량한 예후를 시사하는 인자들로는 태아가 없는 큰 임신낭 (large empty gestational sac), 임신 주수와 태아 대둔장의 불일치 (discrepancy between gestational age and crown rump length), 고령 임신, 반복유산의 기왕력, 모체 혈청 progesterone < 45 nmol/l, 혹은 모체 혈청 hCG와 inhibin A가 낮은 경우 등을 들 수 있다. 또한 반면에 태아 심음이 확인된 경우나 위와 같은 불량한 예후인자가 없는 경우에는 좋은 임신예후를 보일 수 있다고 한다 (Table 3).<sup>18</sup> Progesterone은 잘 알려진 대로 생리 주기 중 분비기(secretory phase)에서 수정란의 착상과정에 필수적인 호르몬이며 또한 임신 초기에 황체에서 주로 분비되어 임신 초기에 임신의 유지에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 아직까지 원인 불명의 습관성 유산이나 자연유산에서의 세포학적 또는 분자생물학적 기전은 잘 알려져 있지 않으나 최근에는 cytokine을 중심

으로 이에 관한 연구가 활발히 되고 있다. 즉 T-helper (Th)1 cytokine의 증가된 표현이 임신유지 실패의 면역학적 요인으로 고려되고 있으며, Th2 세포에서 분비되는 cytokine인 interleukin (IL)-10은 임신유지에 중요한 cytokine으로 Th1의 면역작용을 down-regulation하는 것으로 알려져 있다. 반면에 IL-12는 Th1 면역작용을 활성화시켜서 임신유지의 실패를 일으킨다고 한다.<sup>19</sup> Makhseed 등의 보고에 의하면 반복 습관성 유산 환자에 있어서 Th1 cytokine인 IL-2, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , interferone- $\gamma$ , 그리고 Th2 cytokine인 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, CD30 등의 농도를 임신 기간에 따라서 정상 임신부와 비교하여 본 결과, 정상 임신부에서 Th2 cytokine인 IL-6와 IL-10이 반복 습관성 유산 환자에서 보다 유의있게 높았고 반면에 반복 습관성 유산 환자에서는 Th1 cytokine인 TNF- $\alpha$ 가 정상 임신부에서와 비교하여 유의있게 높았다.<sup>20</sup> 그러나 다른 보고에 의하면 절박유산 임신부에서 이와 같은 cytokine의 농도는 정상 임신부에서와 차이를 보이지 않았으며, 또한 progesterone의 절박유산에서의 효과도 이와 같은 cytokine의 농도 변화를 일으키는 것이 아니고 림프구에서 분비되는 progesterone-induced

**Table 5.** Comparison progesterone versus placebo/no treatment

Outcome title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Miscarriage (all trials)	14	1988	Peto Odds Ratio 95% CI	1.05[0.83, 1.34]
02 Miscarriage (placebo controlled trials only)	11	988	Peto Odds Ratio 95% CI	1.15[0.87, 1.51]
03 Miscarriage (women with previous recurrent miscarriage only)	3	93	Peto Odds Ratio 95% CI	0.39[0.17, 0.91]
04 Miscarriage (oral progestogen versus placebo)	5	563	Peto Odds Ratio 95% CI	1.11[0.79, 1.56]
05 Miscarriage (Intramuscular progestogen versus placebo)	4	728	Peto Odds Ratio 95% CI	0.77[0.36, 1.68]
06 Miscarriage (vaginal progestogen versus placebo)	2	355	Peto Odds Ratio 95% CI	0.74[0.40, 1.35]
07 Preterm birth	6	841	Peto Odds Ratio 95% CI	1.15[0.68, 1.94]
08 Neonatal death	2	151	Peto Odds Ratio 95% CI	6.97[0.43, 112.36]
09 Fetal genital abnormalities/virilisation	2	20	Peto Odds Ratio 95% CI	6.19[0.37, 102.46]

**Fig. 8.** Comparison progesterone versus placebo/no treatment, outcome (miscarriage).

blocking factor (PIBF)가 immunomodulation을 유도하여 유산을 억제시킬 수 있다고 보고하였다.<sup>21,22</sup> 임신 제 1 삼 분기에서 progesterone의 농도는 비교적 좁은 범위에서 농도 변화를 보이는 것으로 알려져 있다. 보고에 의하면 임신 제 1 삼분기에 임신 유지가 가능한 가장 낮은 progesterone의 농도는 5.1 ng/ml이며, 적어도 progesterone의 농도가 25 ng/ml 이상이라면 임신 유지 및 생존이 가능

한 자궁내 임신이라고 생각할 수 있다고 하였다.<sup>17</sup> 또한 이것은 두 번의 연속적인 hCG의 측정보다 더 민감한 결과를 보였다고 하였다.<sup>17</sup> 358명의 임신 18주 전에 질출혈을 보였던 절박유산의 임신부에서 단 한번의 progesterone 측정으로 절박유산의 예후를 조사하여 본 결과 progesterone 농도가 45 nmol/l (14 ng/ml) 미만일 때 불량한 예후를 나타내었으며, 이 때 민감도는 87.6%, 특이



도는 87.5%였다고 하였다.<sup>23</sup>

이와 같은 근거에서 오래 전부터 progesterone은 임신 초기에 임신의 유지를 위한 즉 자연유산의 억제제로 많이 쓰여져 왔다. 현재에도 일반적으로 절박유산에서 progesterone은 약 13-40% 정도가 처방되고 있는 실정이며, 그러나 이러한 이론적 근거에도 불구하고 그 효과는 아직도 확실하게 확립되어 있지 않다. 여러 임상 연구들을 종합하여 분석한 한 meta-analysis연구에서 보면 절박유산 임신부에서 임신의 유지에 progesterone은 효과가 없는 것으로 결론을 내리고 있다 (Table 4).<sup>18</sup> 그리고 30개의 논문을 분석하여 최종적으로 14개 (1988명)의 논문을 대상으로 하였던 대규모의 meta-analysis연구에서도 progesterone은 절박유산 임신부에서 유산을 효과적으로 방지하지 못 하는 것으로 결론을 내렸으며, 특히 임신 초기나 중기에 progesterone을 routine으로 쓰는 것은 전혀 효과가 없다고 하였다.<sup>3</sup> 단지 3-4회 이상의 습관성 반복유산의 기왕력이 있는 임신부에서는 progesterone의 사용이 효과가 있다고 고려될 수 있으나 이의 경우도 앞으로 많은 수에서 좀 더 연구가 필요하다고 하였다.<sup>3</sup> 그리고 progesterone 사용이 신생아 사망을 포함한 태아의 합병증이나 태아기형 (남성화 (virilization)나 hypospadias 같은 태아 기형을 포함) 등과는 관련이 없다고 하였다 (Table 5) (Fig. 8).<sup>3</sup>

## 결론

현재까지 산과학 분야에서 progesterone의 치료적 이용은 절박유산, 반복유산 및 조기진통의 예방과 치료에 제한적으로 사용될 수 있으며 특히 조기진통의 고위험 임신부에 있어서 고용량의 progesterone을 예방적으로 투여 (high-dosage prophylactic use)하는 것은 효과가 있는 것으로 생각된다.<sup>5,15</sup>

## 참고문헌

1. Di Renzo GC, Ferrari A, Jasonni VM, Massobrio M. Uso del progesterone nella pratica clinica. Rome: Verduci Pbl; 2001.
2. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth (Review). Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD004947.
3. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK. Progesterone for preventing miscarriage (Review). Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD003511.
4. Meis PJ. 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. Obstet Gynecol 2005; 105: 1128-35.
5. Di Renzo GC, Rosati A, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. The changing role of progesterone in preterm labour. Br J Obstet Gynaecol 2005; 112(suppl. 1): 57-60.
6. Challis JRG, Matthews SG, GibbW, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. Endocr Rev 2000; 21: 514-50.
7. JohnsonJW, Austin KI, Jones GS, Davis GH, King TM. Efficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. N Eng J Med 1975; 293: 675-80.
8. Challis JRG. Sharp increase in free circulating oestrogens immediately before parturition in sheep. Nature 1971; 229: 208.
9. Romero R, Scoccia B, Mazor M, Wu YK, Benveniste R. Evidence for a local change in the progesterone/estrogen ratio in human parturition at term. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 657-60.
10. Chwalisz K, Fahrenholz F, Hackenbery M, Hackenberg M, Garfield R, Elger W. The progesterone antagonist onapristone increases the effectiveness of oxytocin to produce delivery without changing the myometrial oxytocin receptor concentrations. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1760-70.
11. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 419-24.
12. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Eng J Med 2003; 348: 2379-85.
13. Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 265-74.
14. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: A meta-analysis of randomized controlled trials. Obstet Gynecol 2005; 105: 273-9.
15. Di Renzo GC, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. Progesterone and pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17: 598-600.
16. Mackenzie R, Walker M, Armson A, Hannah ME. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 1234-42.
17. Johns J, Hyett J, Jauniaux E. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound. Obstet Gynecol 2003; 102: 483-7.
18. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. BMJ 2004; 329: 152-5.
19. Szereday L, Varga P, Szekeres-Bartho J. Cytokine production in pregnancy. Am J Reprod Immunol 1997; 38: 418-422.
20. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Farhat R, Hassan N, Bandar A. Circulating cytokines and CD 30 in normal human



- pregnancy and recurrent spontaneous abortions. Humna Reprod 2000; 15: 2011-7.
21. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplement on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. Am J Reprod Immunol 2005; 53: 166-71.
22. Kalinka J, Radwan M. The impact of dydrogesterone supplement on serum cytokine profile in women with threatened abortion. Am J Reprod Immunol 2006; 55: 115-21.
23. al-Sebai MA, Kingsland CR, Diver M, Hipkin L, Mcfadyen IR. The role of a single progesterone measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 364-9.