

อุบัติเหตุและความพิการของทารกแรกคลอดในมารดา ที่ใช้ยาทดสอบการตั้งครรภ์หรือยาขับประจำเดือน

ประมวล วีรุตมเสน^{*}
สมภพ ลิมพงสถานุรักษ์^{*}
สมหมาย พงษ์เวช^{**}
วิสุทธิ บุญเกษมสันติ^{**}
เพ็ญศรี กระหม่อมทอง^{***}
สำหรับ จิตตินันท์^{**}

Interviews of 8036 postpartum women were conducted at the Department of Obstetrics and Gynaecology, Chulalongkorn Hospital and the Maternal and Child Health Centre, Khon Kaen. Each of the women was asked whether at the beginning of this pregnancy she had been given any female hormones to test if she was pregnant or not or any Thai herbal medicine to cause a pregnancy to end before a baby developed. At the same period of time, pediatricians, reports of gross birth defects detected in the babies born from these women were collected. The analysis of the data revealed that the incidence of congenital defects found among those mothers who previously used oral or injectable female hormones for the test of pregnancy was not significantly different from the non-users. However, the incidence of such defects in babies born from women who admitted having used Thai herbal medicine to end up pregnancy in the first trimester without success was higher than those of non-users.

* ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ศูนย์อนามัยแม่และเด็กเขต 4 ขอนแก่น

ความพิการแต่กำเนิดของทารกแรกเกิด เป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์ ตลอดจน ครอบครัวและสังคม มีสาเหตุหลายประการที่ อาจจะทำให้เกิดความพิการกับทารกได้ เช่น การได้รับรังสี ยาหรือสารเคมี และภาวะการ ติดเชื้อขณะตั้งครรภ์ เป็นต้น (12,13) ความ พิจารณ์จะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับปริมาณสารที่ ได้รับในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของการเจริญเติบโต ขณะที่สตรีตั้งครรภ์มียาหลายอย่างที่สตรี นั้น ๆ อาจจะได้รับประทาน เช่น ยาบำรุงเลือด ยาแก้ไอเจียน ยาแก้ปวด และยาปฏิชีวนะ (1) บางคนใช้ยาเหล่านั้นด้วยความจำเป็น บางคน ใช้เพื่อการป้องกันภาวะหรือโรคบางอย่าง แต่มี อยู่จำนวนไม่น้อยใช้โดยไม่มีเหตุผลเพียงพอ

ในปัจจุบันสตรีวัยเจริญพันธุ์ นิยมการ คุมกำเนิดอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะการใช้ยา ประเภทฮอร์โมนทั้งรับประทานและฉีดยา สตรี บางคนอาจตั้งครรภ์ขณะที่ใช้ยาอยู่ หรือใช้ ยานั้น ๆ ทดสอบว่าตั้งครรภ์หรือไม่ (2) จาก การศึกษาทางระบาดวิทยามีแนวโน้มแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างการ ใช้ยาทดสอบ การตั้งครรภ์กับความ พิจารณ์ของทารกแรกเกิด (5,6) สำหรับในประเทศไทยนอกจากมีการใช้ ยาทดสอบที่สำเร็จรูปได้อย่างรวดเร็วแล้ว ยังนิยม ใช้ยาคุมเหล้าขับเลือดชนิดต่าง ๆ และยากกลาง

บ้านบางประเภท อุปนิสัยของการใช้นั้น ๆ กับกาเกิดความพิการของทารกแรกคลอดยังมี ได้รับความสนใจในวงการแพทย์เท่าที่ควร

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อหาข้อ มูลเบื้องต้นเกี่ยวกับอุปนิสัยและภาวะเสี่ยงของ สตรีที่ใช้ยาทดสอบการตั้งครรภ์และ/หรือยาขับ ประจำเดือนชนิดต่าง ๆ ต่อความ พิจารณ์ของ ทารกแรกคลอด

วัสดุและวิธีการ

ในช่วงระยะเวลา 12 เดือน (1 เมษายน 2521-31 มีนาคม 2522) คณะผู้ศึกษาได้ทำ การสัมภาษณ์สตรีหลังคลอดถึงประวัติการใช้ยา ทดสอบการตั้งครรภ์ หรือการใช้ยาขับประจำ เดือนภายใน 3 เดือนแรกหลังระดูครั้งสุดท้าย ของการตั้งครรภ์ครั้งนี้ โดยบันทึกชื่อยาชนิด ต่าง ๆ ไว้ การศึกษานี้ทำขึ้นที่ภาควิชาสูติ ศาสตร์-นรีเวชวิทยา และภาควิชากุมารเวช ศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหา วิทยาลัยกับที่ศูนย์อนามัยแม่และเด็ก เขต 4 ขอนแก่น จำนวนมารดาที่สัมภาษณ์ทั้งสิ้น 8036 ราย (จุฬาฯ 7280 ราย, ขอนแก่น 756 ราย) ผู้สัมภาษณ์สตรีหลังคลอดจะไม่ทราบผล การตรวจร่างกายของทารก ขณะเดียวกันกุมาร แพทย์ผู้ตรวจความ พิจารณ์ของทารกก็จะไม่ทราบ ประวัติของมารดามาก่อน จากนั้นนำข้อมูลตั้ง

กล่าวมาวิเคราะห์เปรียบเทียบเพื่อหาอุบัติการณ์และภาวะเสี่ยงของการใช้ยาฯ กับความพิการของทารก

ผล

สตรีหลังคลอดมีอายุโดยเฉลี่ยทั้งที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และขอนแก่น 25.5 ปี พิสัย 14-48 ปี (ตารางที่ 1) ร้อยละ 80 มีอายุระหว่าง 15-29 ปี แต่ละคนเคยมีบุตรมาก่อน โดยเฉลี่ย 2-3 คน (ตารางที่ 2) ร้อยละ 87 มีบุตรครบครันร้อยละ 1-3 คน ก่อนตั้งครรภ์ครั้งนี้พบว่าร้อยละ 65.2 ไม่ได้คุมกำเนิดโดยวิธีใด ๆ มาก่อนเลย วิธีการคุมกำเนิดที่นิยมมากที่สุดได้แก่ยาเม็ดคุมกำเนิด ห่วงอนามัย และยาฉีด

ในจำนวนผู้คลอด 8036 ราย ร้อยละ 6.5 ให้ประวัติว่าใช้ยาสำเร็จรูปทั้งชนิดเม็ดและฉีดเพื่อทดสอบการตั้งครรภ์ครั้งนี้ ร้อยละ 11 ให้ประวัติว่าได้ใช้ยาขับประจำเดือน ยาทดสอบที่ใช้รับประทานมีอยู่ 6 สูตร (ชนิด) ซึ่งเกือบทุกชนิดมี ethinyl estradiol เป็นส่วนประกอบหลัก นอกจากนี้ยังมี ergot และควินินิน ดังแสดงตามตารางที่ 3 สำหรับยาทดสอบที่เป็นแบบฉีดนั้น มีอยู่ 5 ชนิด ทุกชนิดประกอบด้วยเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนที่สังเคราะห์ขึ้น แต่ละชนิดมีส่วนประกอบตามตารางที่ 4

เมื่อนำข้อมูลที่ได้อาวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์และภาวะเสี่ยงของผู้ที่ใช้ยาขับประจำเดือน

หรือยาฉีดเพื่อทดสอบการตั้งครรภ์ ต่อการเกิดความพิการของทารกเปรียบเทียบกับอุบัติการณ์ของความพิการที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ เมื่อนำสาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ อายุ และจำนวนครรภ์ซึ่งอาจจะมีผลต่อการเกิดความพิการของทารกได้มาวิเคราะห์ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 5 และ 6)

สำหรับยาที่ใช้ขับประจำเดือนซึ่งเป็นยาไทยแผนโบราณที่ได้จากประวัติการใช้มีอยู่ 45 ชนิด สตรี 49 คนไม่ตอบชื่อยาหรือไม่ทราบชื่อยา พบว่าอุบัติการณ์ความพิการที่เกิดขึ้นกับทารก (2.44) สูงกว่าปรากฏการณ์ตามธรรมชาติ (1.84) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ตารางที่ 7 แสดงความพิการของอวัยวะต่าง ๆ ของทารกที่พบร่วมกับการรับประทานยาขับประจำเดือน

วิจารณ์

การใช้ยาฮอร์โมนเพศเพื่อทดสอบการตั้งครรภ์ ซึ่งประกอบด้วยเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน อาจจะในรูปแบบของยาขับประจำเดือนหรือยาฉีดก็ตาม เป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งผู้เป็นแพทย์และมิใช่แพทย์ หรือแม้แต่ผู้ใช้เองก็สามารถซื้อรับประทานได้อย่างเสรี “ยาชุด” เหล่านี้นอกจากจะประกอบด้วยฮอร์โมนเพศดังกล่าว ยังประกอบด้วยยาบางชนิด

ที่ช่วยให้มดลูกบีบตัวอย่างรุนแรงอีกด้วย โดยยานั้น ๆ จะมีผลต่อเยื่อบุโพรงมดลูก ถ้ามิได้มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นจะมีเลือดออกภายหลังหยุดยาภายใน 7-10 วัน แต่ในทางตรงกันข้ามถ้าสตรีนั้นตั้งครรภ์ การใช้ยากดังกล่าวจะไม่ทำให้มีเลือดออก การตั้งครรภ์จะดำเนินต่อไปแต่ผลเสียที่ได้รับก็คือทารกอาจมีความพิการได้ (2, 8, 11)

ผลของฮอร์โมนเพศต่อความพิการของอวัยวะในทารกแรกเกิด ขึ้นอยู่กับปริมาณของยาที่ได้รับ ระยะเวลาที่ใช้ยา และอายุครรภ์ขณะที่ได้รับยานั้นอันหมายถึงการเจริญเติบโตของอวัยวะต่าง ๆ ของทารก เช่นทำให้มีหลอดเลือดใหญ่อยู่ในตำแหน่งผิดที่ (Transposition of great vessels) (3) ทำให้มีลักษณะเพศวิปริต (5) และอาจจะเกิดมะเร็งที่ช่องคลอดได้ (9)

ในการศึกษาทางระบาดวิทยาของ Janerich และคณะ (6) ซึ่งให้เห็นว่าการใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนกับหญิงตั้งครรภ์ระยะแรกด้วยเหตุผลเพื่อการรักษาหรือทดสอบการตั้งครรภ์ก็ตาม ทารกแรกเกิด จะมีอุบัติการณ์ของความพิการที่แขนและขามากกว่าที่พบตามธรรมชาติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการวิเคราะห์ข้อมูลของการศึกษานี้อุบัติการณ์ของทารกที่มีอวัยวะพิการ

แต่แรกเกิดตามธรรมชาติ ไม่ได้แตกต่างจากทารกที่เกิดจากผู้ใช้อาบทดสอบการตั้งครรภ์ อาจจะเป็นเพราะว่าปริมาณของยาฮอร์โมนที่ได้รับนั้นไม่มากพอ หรือมารดาได้รับประทานยาชุดนั้น ๆ ไม่นานพอ แม้ว่า "ยาชุด" นั้นจะมีองค์ประกอบเป็นฮอร์โมนเพศคือเอสโตรเจน แต่มีตัวยาชนิดอื่นปนอยู่ด้วย เช่น ควินิน, ergot alkaloid, เป็นต้น

การใช้ฮอร์โมนเพศเพื่อทดสอบการตั้งครรภ์ พบว่าอุบัติการณ์ของทารกแรกเกิดมีความพิการทาง neural tube อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2, 8) ด้วยเหตุนี้จึงควรจะหลีกเลี่ยงการใช้ยาฮอร์โมนดังกล่าวเพื่อทดสอบการตั้งครรภ์ ยิ่งกว่านี้จากการศึกษาของ Heinonen และคณะ (4) ยังพบความสัมพันธ์ของการใช้ยากำเนิดชนิดรวมในระยะ 2 เดือนแรกของการตั้งครรภ์กับความพิการของหัวใจและหลอดเลือดใหญ่ของทารกแรกเกิดอีกด้วย แต่ Zapp และคณะ (14) ได้ให้ความเห็นว่าฮอร์โมนเพศเหล่านี้อาจไม่ได้มีผลโดยตรงในการทำให้เกิดความพิการกับทารกหากแต่เป็นผลทางอ้อม กล่าวคือฮอร์โมนนั้นก่อให้เกิดเลือดออกในชั้น Chorionic decidua ซึ่งเป็นผลให้ไข่ที่ฝังตัวใหม่ ๆ ขาดอาหารทำให้การเจริญเติบโตของทารกในระยะแรกเสียไป

เนื่องด้วยยาไทยแผนโบราณเป็นที่นิยมใช้อยู่ทั่วไป ผู้ต้องการใช้สามารถซื้อได้อย่างเสรีประสิทธิภาพทางค่านเภสัชวิทยาของยานี้ยั้งไม่มีข้อมูลทางการวิเคราะห์ หรือทดลองถึงภาวะแทรกซ้อนขององค์ประกอบของยานี้มากนักเพียงพอ ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าสตรีที่เลือกระดูเลยกำหนดเวลามา นิยมไปซื้อยากลับกล่าวมารับประทานเองโดยการหวังผล "ขับ" เลือดระดู ในบรรดาสตรีเหล่านี้มีจำนวนไม่น้อยที่การขับระดูไม่บรรลุผล และสาเหตุของการที่เลือกระดูไม่มาตามกำหนดเวลาคือการตั้งครรภ์ จะเห็นได้ว่าอุบัติเหตุของความพิการเมื่อแรกเกิดของสตรีพวกนี้มีแนวโน้มสูงกว่าอุบัติเหตุที่เกิดโดยธรรมชาติ นอกจากนี้อาจสงสัยว่าบางชนิดยั้งมีความสัมพันธ์กับการเกิดอวัยวะพิการของทารกด้วย

หนึ่งการศึกษานี้ยั้งไม่ได้ รวมถึงข้อมูลของผู้ที่ตั้งครรภ์แล้วแท้งบุตร ซึ่งพบได้ร้อยละ 10-15 ของผู้ตั้งครรภ์ทั้งหมด ถ้ารวบรวมข้อมูลที่ได้จากสตรีซึ่งแท้งเองหรือไปทำแท้งเนื่องจากรับประทานยาขับเลือดแล้ว ไม่เกิดผลอีกด้วยแล้ว อุบัติเหตุของความพิการแต่กำเนิดน่าจะมีความโน้มสูงกว่านี้

เพื่อพิจารณาถึงผลกระทบของยาต่อทารกในครรภ์อาจจะแบ่งได้เป็น 2 พวก กล่าวคือ

พวกแรกทำให้เกิดความพิการแก่อวัยวะต่าง ๆ ซึ่งจะมีผลเมื่ออายุครรภ์อยู่ในช่วง 12 สัปดาห์แรก ยาบางชนิดอาจจะทำให้ทารกถึงแก่กรรมหรือแท้งตั้งแต่ระยะแรกของการตั้งครรภ์ (10) ส่วนยาในประเภทที่สองจะมีผลทำให้เกิดความผิดปกติในหน้าที่ของร่างกาย ยาเหล่านี้มักได้รับตอนใกล้คลอดหรือขณะคลอด (1)

จากความรู้และข้อสังเกตจากการศึกษาแสดงให้เห็นถึงภาวะเสี่ยงของหญิงมีครรภ์ที่รับประทานยาชนิดต่าง ๆ จะด้วยเหตุผลใด ๆ ก็ตาม อาจจะส่งผลกระทบต่อทารกในครรภ์ได้ จึงเป็นข้อที่น่าสังวรทั้งผู้ให้ยาและผู้รับยา พึงระลึกเสมอว่าควรจะใช้ยากับสตรีที่ตั้งครรภ์เมื่อมีข้อชี้บ่งที่จำเป็นเท่านั้น ใช้ยาในขนาดน้อยๆ และหยุดยาให้เร็วที่สุดเท่าที่จะกระทำได้ การซื้อยารับประทานเองควรหลีกเลี่ยงอย่างยิ่ง

ขอบคุณ

คณะผู้รายงานขอขอบคุณ นักสังคมสงเคราะห์และพยาบาลทุกท่านที่ช่วยเหลือในการสัมภาษณ์และให้ร่วมมือ คุณยุพา อ่อนท้วม คุณวินัส อุดมประเสริฐกุล นักสถิติของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ช่วยเหลือในการวิเคราะห์ข้อมูล

ตารางที่ 1 แสดงการกระจายอายุของผู้ที่ได้รับการสัมภาษณ์ (จำนวน 7997 คน)

อายุ (ปี)	จำนวน	ร้อยละ
≥ 15	1	0.0
15-19	1126	14.5
20-24	3090	38.6
25-29	2222	27.8
30-34	1013	12.7
35-39	386	4.8
≥ 40	123	1.5

อายุเฉลี่ย 25.5 ปี พิสัย 14-48 ปี

ตารางที่ 2 จำนวนบุตรที่มีชีวิตอยู่แต่ละครอบครัว (จำนวน 8035 คน)

จำนวนบุตรแต่ละครอบครัว	จำนวน	ร้อยละ
1	3625	45.1
2	2092	26.0
3	1279	15.9
4	571	7.1
5	226	2.8
6	129	1.6
7	63	0.8
8	51	0.6

จำนวนบุตรแต่ละครอบครัวโดยเฉลี่ย 2-3

ตารางที่ 3 ยาชุดทดสอบการตั้งครรภ์และองค์ประกอบ

ชนิดยา	องค์ประกอบของยาชุด					
	1	2	3	4	5	6
ETHINYL ESTRADIOL	+	+	+?	-	+?	+?
ETHISTERONE	+	-	+?	-	+?	+?
ERGOT ALKALOID	++	++	-	++	++	+
DIMENHYDRINATE	+	-	-	-	-	-
VIT B ₆	+	-	-	-	-	-
VIT B ₁₂	-	-	-	-	-	-
QUININE SO ₄	-	+	+	-	-	+
MULTIVITAMIN	-	-	-	+	-	-
FERROUS COMPOUND	-	-	-	+	-	-

ตารางที่ 4 ยาฉีดที่ใช้เพื่อทดสอบการตั้งครรภ์

ยาที่ใช้	<u>PROGESTERONE (mg)</u>	<u>ESTRADIOL BENZOATE (mg)</u>
LA AID F	20	2
DUOGYNON FORTE	50	3
DUOTON FORT	50	3
E P FORT *	50	3
PHENOKINON F	50	5

* CONTAINS CHLORBUTANOL 0.5%

ตารางที่ 5 แสดง Mean \pm SD and significance level ของอายุ จำนวนการตั้งครรรค์ในกลุ่ม
ของคนที่ใช้ยาทดสอบแล้วพบความพิการกับกลุ่มที่ไม่พบความพิการ

กลุ่มที่ใช้ยา ทดสอบการ ตั้งครรรค์ จำนวน 414 ราย	Mean \pm SD		“t” value	“p” value
	กลุ่มที่ใช้แล้ว พบความพิการ	กลุ่มที่ใช้แล้วไม่ พบความพิการ		
จำนวน	9	455	—	—
อายุ (ปี)	23.89 \pm 6.15	24.66 \pm 5.44	0.417	NS
จำนวน การตั้งครรรค์ (ครั้ง)	1.56 \pm 1.01	2.29 \pm 1.44	1.519	NS

NS = ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 6 แสดง Mean \pm SD significance level ของ อายุ จำนวนการตั้งครรรค์ ในกลุ่ม
ของคนที่ใช้ยาขับประจำเดือนแล้วพบความพิการกับกลุ่มที่ไม่พบความพิการ

กลุ่มที่ใช้ยา แบบทดสอบ การตั้งครรรค์ จำนวน 778 ราย	Mean \pm SD		“t” value	“p” value
	กลุ่มที่ใช้ยาแล้ว พบความพิการ	กลุ่มที่ใช้ยาแล้วไม่ พบความพิการ		
จำนวน	19	759	—	—
อายุ (ปี)	22.16 \pm 5.08	24.50 \pm 5.19	1.94	NS
จำนวน- การตั้งครรรค์ (ครั้ง)	2.05 \pm 1.90	2.17 \pm 1.35	0.37	NS

NS = ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 7 ลักษณะความพิการของทารกแรกเกิดที่พบร่วมกับใช้ยาขับประจำเดือน

ยาที่ใช้ (ชนิด)	ความผิดปกติที่พบ	จำนวน (ราย)
I	- Preauricular skin tag	1
	- Hydrocoele	2
	- Pre-auricular tubercle	1
	- Imperforate anus	1
	- Inguinal hernia	1
	- Absent finger	1
II	- Imperforate anus	1
	Bat ear, left facial palsy	
III	- Pre-Auricular sinus	1
	- Labial mass	1
IV	- Club foot	1
V	- Pre-Auricular sinus	1
VI	- Club foot	1
VII	- Polydactyly	1
VIII	- Pansystolic murmur	1
IX	- Constriction of Ring fingers & Toes	1

อ้างอิง

1. Forfar Jo, Nelson MM : Epidemiology of drugs taken by pregnant women : drugs that may affect the fetus adversely. Clin. Pharmacol. Ther. 14 : 632-642, 1973.
2. Gal I : Risks and benefits of the use of hormonal pregnancy test tablets Nature (Lond) 240 : 241-242, 1972.
3. Hayles AB, Nolan AB : Female pseudohermaphroditism, report of case in an infant born of a mother receiving methyltestosterone during pregnancy. Aroc. Mayo Clin, 32 : 41-44, 1957.
4. Heinonen OP, Stone D, Monson RR, Hook EB, Shayiro S : Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. New Eng. J. Med. 296 : 97-70, 1977.
5. Herbst AL, Ulfender H. Poskanzer DC : Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N. Engl. J. Med. 284 : 878-881, 1971.
6. Janerich DT, Piper JN, Glebatis DM : Oral contraception and Congenital limb-reduction defects. N. Eng. J. Med. 291 : 697-700, 1974.
7. Keth L, Berger GS : The relationship between congenital defects and the use of exogenous progestional "Contraceptive" hormones during pregnancy : a 20-years review. Int. J. Gynecol. Obstet. 15 : 115-124, 1977.
8. Laurence KM : Reply to Gal. Nature 240 : 242, 1972.
9. Levy EP, Cohen A, Fraser FC : Hormone treatment during pregnancy and congenital heart defects. Lancet 1 : 611, 1973.
10. Nelson MM, Forfar JO : Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. Br. Med. J. 1 : 523-527, 1971.
11. Stone D, Heinonen OP, Monson RR, et al : Maternal drug exposure and fetal abnormalities. Material and methods. Clin. Pharmacol. Ther. 14 : 648-653, 1973.
12. Sternberg J : Radiation Risk in pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol. 16 : 235-278, 1973.
13. Wilson JE : Environmental Effects on Development Teratology. In Pathophysiology of Gestation, Vol II. Edited by Nicholas S, Assali. New York : Academic Press, 1972. pp 269-320.
14. Zapp A, Gardo S, Dolhay B, Ruzicska GY : Indirect effect of sex hormones on the fetus. J. Pediatr. 88 : 514, 1977.