

# مقایسه تأثیر داروهای آموکسی سیلین و اریترومايسين بر درمان عفونت کلامیدیایی بدون علامت در زنان باردار

## چکیده:

**مقدمه و هدف:** کلامیدیا تراکوماتیس به عنوان شایعترین بیماری جنسی در زنان سنین باروری شناخته می شود، بنابراین درمان مؤثر و مناسب این عفونت در بارداری از موضوعات مهم بهداشت عمومی می باشد. هدف از این مطالعه، مقایسه تأثیر آموکسی سیلین و اریترومايسين بر درمان عفونت حاد و مزمن کلامیدیایی و پیشگیری از زایمان زودرس می باشد.

**مواد و روش کار:** این یک مطالعه کارآزمایی بالینی و همگروهی مداخله ای می باشد که در این مطالعه از میان ۲۳۳ زن باردار بدون علامت عفونت کلامیدیایی مراجعه کننده به درمانگاههای بارداری مربوط به دانشگاه علوم پزشکی شیراز در سال ۱۳۸۲، ۹۲ مورد از آنها که مبتلا به عفونت کلامیدیایی بودند انتخاب گردیدند و به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند که گروه آزمایش (۱) (۳۱ نفر) با آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی گرم ۳ بار در روز، گروه آزمایش (۲) (۳۱ نفر) با اریترومايسين ۴۰۰ میلی گرم ۴ بار در روز و گروه کنترل (۳۰ نفر) با پلاسیبو به مدت ۷ روز درمان شدند. ۴ هفته پس از شروع درمان آزمایشها مجدداً فرستاده شد و هر سه گروه تا زمان زایمان پی گیری شدند. بیماریارانی که با وجود درمان عفونت کلامیدیایی مثبت داشتند با درمان مجدد بهبود یافتند. آنالیز داده ها با نرم افزار SPSS و آزمونهای آماری مجذور کای، دقیق فیشر و مک نمار انجام گرفت.

**یافته ها:** ۲۳۳ زن باردار در این مطالعه شرکت داشتند که ۹۲ مورد آنها با شیوع ۲۷/۶۲ درصد مبتلا به عفونت کلامیدیایی بودند. سن حاملگی موقع زایمان در سه گروه آزمایش ۲،۱ و کنترل تفاوتی نداشت. فراوانی عفونت حاد کلامیدیایی در گروه درمانی با داروی آموکسی سیلین و اریترومايسين به ترتیب (۸۲/۷۸ درصد قبل از درمان و ۳۵/۴۸ درصد بعد از درمان با  $P=0/001$ ) و (۶۴/۵۱ درصد قبل از درمان و ۲۹/۰۳ درصد بعد از درمان با  $P=0/001$ ) و همچنین فراوانی عفونت مزمن کلامیدیایی در گروه درمانی با داروی آموکسی سیلین و اریترومايسين به ترتیب (۱۹/۳۵ درصد قبل از درمان و ۱۲/۹ درصد بعد از درمان) و (۴۱/۹۳ درصد قبل از درمان و ۱۹/۳۵ درصد بعد از درمان با  $P=0/001$ ) بوده است. از طرفی در مقایسه عوارض گوارشی، در گروه درمانی با آموکسی سیلین ۶ نفر (۱۹/۳۵ درصد) در مقابل ۱۰ نفر (۲۲/۲۵ درصد) در گروه درمانی با اریترومايسين، عوارض گوارشی را نشان دادند.

**نتیجه گیری:** عفونت کلامیدیایی باعث زایمان زودرس نمی شود. از طرفی داروهای آموکسی سیلین و اریترومايسين بر عفونت حاد کلامیدیایی تأثیر مثبت و مشابهی داشته، ولی داروی اریترومايسين نسبت به آموکسی سیلین بر درمان عفونت مزمن کلامیدیایی مؤثرتر بوده است. همچنین عوارض گوارشی در گروه درمانی با آموکسی سیلین کمتر از اریترومايسين دیده شد.

**واژه های کلیدی:** عفونت کلامیدیایی بدون علامت، اریترومايسين، آموکسی سیلین، زنان باردار

مژگان ندافی \*

خدیجه ابدالی \*\*

دکتر محمد ابراهیم پارسا نژاد \*\*\*

دکتر عبدالرضا رجایی فرد \*\*\*\*

معصومه کاویانی \*\*

\* کارشناس ارشد مامایی، مربی دانشگاه علوم

پزشکی یاسوج، دانشکده پرستاری و مامایی،

گروه مامایی

\*\* کارشناس ارشد مامایی، مربی و عضو

هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز،

دانشکده پرستاری و مامایی، گروه مامایی

\*\*\* فوق تخصص زنان و نازایی، دانشیار و

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی

شیراز، دانشکده پزشکی، بخش زنان

\*\*\*\* دکترای آمار، استادیار و عضو هیئت

علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده

بهداشت، گروه آمار زیستی

تاریخ وصول: ۱۳۸۳/۱۰/۱۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۳/۱۲/۲۴

مؤلف مسئول: مژگان ندافی

پست الکترونیکی: mogyv@yahoo.com

## مقدمه

کلامیدیا تراکوماتیس به عنوان شایع ترین بیماری جنسی در زنان سنین باروری شناخته می شود. بنابراین درمان مؤثر و مناسب این عفونت در بارداری از موضوعات مهم بهداشت عمومی می باشد، چرا که این عفونت هم مادر و هم نوزاد را تحت تأثیر قرار می دهد. در دوران قبل از زایمان، عفونت کلامیدیایی در ارتباط با نتایج سوء حاملگی مانند پارگی زودرس کیسه آب و زایمان زودرس می باشد [۵-۱].

در نوزادان متولد شده از زنان مبتلا به کلامیدیا، ۲۵-۳۰ درصد کونژکتیویت چشمی و ۲۰-۱۱ درصد پنومونی نوزادی گزارش شده است. تشخیص و درمان عفونت کلامیدیایی قبل از زایمان، مؤثر بوده و از نظر پیشگیری عوارض نوزادی و پری ناتال مقرون به صرفه می باشد. درمانهای رایج در بارداری، داروی اریترومايسين، آموکسی سیلین و آزیترومایسین می باشد. بعضی تحقیقات نشان داده اند که آموکسی سیلین بهتر از اریترومايسين تحمل می شود و به همان اندازه بر درمان عفونت کلامیدیایی تأثیر دارد [۸-۶]. هدف از این مطالعه، مقایسه تأثیر آموکسی سیلین و اریترومايسين بر درمان عفونت کلامیدیایی در بارداری و پیشگیری از زایمان زودرس و مقایسه میزان عوارض دارویی می باشد.

## مواد و روش ها

این یک مطالعه کارآزمایی بالینی و همگروهی مداخله ای می باشد که ۳۳۳ زن باردار بدون علامت عفونت کلامیدیایی مراجعه کننده به درمانگاههای بارداری مربوط به دانشگاه علوم پزشکی شیراز در سال ۱۳۸۲ شرکت داشتند که ۹۲ مورد آنها مبتلا به عفونت کلامیدیایی بدون علامت بودند. زنان باردار مبتلا به عفونت حاد و مزمن کلامیدیایی (۹۲ مورد) به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند که گروه آزمایش (۱) (۳۱ نفر) با آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی گرم ۳ بار در روز، گروه آزمایش (۲) (۳۱ نفر) با اریترومايسين ۴۰۰ میلی گرم ۴ بار در روز و گروه کنترل (۳۰ نفر) با پلاسیبو به مدت ۷ روز درمان شدند. دارو دادن به این صورت بوده است که داروهای آموکسی سیلین و اریترومايسين و پلاسیبو به ترتیب با کدهای ۱، ۲ و ۳ درون پاکتهایی قرار داده شد و به وسیله کمک پژوهشگر که از این تقسیم بندی و نوع داروهای درون پاکت آگاهی نداشت، به طور تصادفی به بیماران داده می شد. بیماران از محتوی کپسولهای پلاسیبو نیز آگاهی نداشتند. اجتناب از تماس جنسی تا یک هفته بعد از تکمیل درمان توصیه شد. ۴ هفته بعد از شروع درمان آزمایشها مجدداً فرستاده شد و هر سه گروه تا زمان زایمان پی گیری شدند. بیمارانی که با وجود درمان، عفونت کلامیدیایی مثبت داشتند با درمان مجدد بهبود یافتند. همه نمونه های خون گرفته شده از بیماران سانتریفوژ و سرم گیری و میزان عفونت حاد

زن باردار شرکت کننده در این مطالعه ۹۲ مورد آنها با شیوع ۲۷/۶۲ درصد مبتلا به عفونت کلامیدیایی بودند که از زنان مبتلا به عفونت، ۳۱ مورد با آموکسی سیلین، ۳۱ مورد با اریترومایسین و ۳۰ مورد با پلاسیبو درمان شدند. سن حاملگی موقع زایمان در سه گروه آزمایش ۱ و ۲ و کنترل تفاوتی نداشت (۳۹/۰۵ و ۳۸/۷۲ و ۳۸/۶ هفته) که نشان می داد عفونت کلامیدیایی باعث زایمان زودرس نمی شود.

و مزمین کلامیدیایی (ایمونوگلوبولین ام و جی مثبت<sup>(۱)</sup>) در سرماها مشخص شد. حساسیت و دقت روش الیزا جهت تشخیص عفونت کلامیدیایی ۹۵ درصد و ۷۵-۹۵ درصد می باشد. آنالیز داده ها با نرم افزار SPSS<sup>(۲)</sup> و آزمونهای آماری مجذور کای<sup>(۳)</sup>، دقیق فیشر<sup>(۴)</sup> و مک نمار<sup>(۵)</sup> انجام گرفت.

### یافته ها

اطلاعات دموگرافیک واحدهای مورد

پژوهش در جدول ۱ نشان داده شده است. از ۲۳۳

جدول ۱: مقایسه میانگین اطلاعات دموگرافیک در واحدهای مورد پژوهش

گروه درمانی	پلاسیبو		اریترومایسین		آموکسی سیلین		متغیر
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
سن	۲۴/۳۶	۵/۲۵	۲۵/۲۲	۶/۳۷	۲۴/۱۹	۴/۵۸	NS*
سن همسر	۳۱/۷۵	۷/۷۴	۳۰/۹	۷/۶۸	۲۹/۶۴	۵/۱۵	NS*
سن ازدواج	۱۸/۳۳	۳/۰۴	۱۹/۶۱	۳/۹۳	۱۹/۲۲	۳/۰۱	NS*
تعداد حاملگی	۲/۱۰	۱/۱۲	۲/۲۲	۱/۶۰	۱/۶۱	۰/۹۵	NS*
تعداد زایمان	۰/۷۶	۰/۸۵	۰/۷۴	۱/۱۶	۰/۴۵	۰/۷۶	NS*
سن حاملگی زمان زایمان	۳۸/۶	۱۲/۷۵	۳۸/۷۲	۱۱/۷۵	۳۹/۰۵	۶/۱۱	NS*

\*NS: Not Significant

عفونت مزمن کلامیدیایی مؤثرتر بوده است. از طرفی در مقایسه عوارض گوارشی، در گروه درمانی با آموکسی سیلین ۶ نفر (۱۹/۳۵ درصد) در مقابل ۱۰ نفر (۳۲/۲۵ درصد) در گروه درمانی با اریترومایسین، عوارض گوارشی را نشان دادند که نشان می داد عوارض گوارشی در گروه درمانی با آموکسی سیلین کمتر از گروه درمانی با اریترومایسین بوده است.

فراوانی عفونت حاد کلامیدیایی در گروه درمانی با داروی آموکسی سیلین و اریترومایسین به ترتیب (۸۳/۷۸ درصد قبل از درمان و ۳۵/۴۸ درصد بعد از درمان با  $P=0/001$ ) و (۶۴/۵۱ درصد قبل از درمان و ۲۹/۰۳ درصد بعد از درمان با  $P=0/001$ ) و همچنین فراوانی عفونت مزمن کلامیدیایی در گروه درمانی با داروی آموکسی سیلین و اریترومایسین به ترتیب (۱۹/۳۵ درصد قبل از درمان و ۱۲/۹ درصد بعد از درمان با  $P=0/05$ ) و (۴۱/۹۳ درصد قبل از درمان و ۱۹/۳۵ درصد بعد از درمان با  $P=0/016$ ) بوده است (جدول ۲) که این نتایج نشان می داد که داروهای آموکسی سیلین و اریترومایسین بر عفونت حاد کلامیدیایی تأثیر مثبت و مشابهی داشته، ولی داروی اریترومایسین نسبت به آموکسی سیلین بر درمان

1-IgM+ & IgG +  
2- Statistical Package for Social Science  
3- Chi- Square Test  
4-Fischer's Exact Test  
5-McNemare

جدول ۲: مقایسه تأثیر درمانی آموکسی سیلین و اریترومايسين بر عفونت حاد و مزمن کلامیدیایی در واحدهای مورد پژوهش

عفونت کلامیدیایی گروه درمانی	حاد قبل از درمان (تعداد ( درصد)	حاد بعد از درمان (تعداد ( درصد)	سطح معنی داری	مزمن قبل از درمان (تعداد ( درصد)	مزمن بعد از درمان (تعداد ( درصد)	سطح معنی داری
آموکسی سیلین	۲۶ (۸۳/۷۸)	۱۱ (۳۵/۴۸)	۰/۰۰۱	۶ (۱۹/۳۵)	۴ (۱۲/۹)	NS*
اریترومايسين	۲۰ (۶۴/۵۱)	۹ (۲۹/۰۳)	۰/۰۰۱	۱۳ (۴۱/۹۳)	۶ (۱۹/۳۵)	۰/۰۰۱

\*NS: Not Significant

## بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر رابطه ای بین زایمان

زودرس و عفونت کلامیدیایی مشاهده نشد و این اختلاف نظرها برای اثبات تأثیر عفونت کلامیدیایی بر زایمان زودرس نیازمند به تحقیقات بیشتر با حجم نمونه بالاتر می باشد.

مطالعات قبلی در مورد مقایسه تأثیر داروهای اریترومايسين و آموکسی سیلین بر عفونت کلامیدیایی در حاملگی مشخص کرده است که آموکسی سیلین بر درمان عفونت کلامیدیایی مؤثرتر و بهتر از اریترومايسين تحمل می گردد که میزان موفقیت درمانی آن ۹۹-۸۵ درصد در مقایسه ۸۸-۷۲ درصد برای اریترومايسين می باشد [۱۶-۱۳]. بر اساس تحقیقات سیلورمن<sup>(۶)</sup> (۱۹۹۴) تأثیر درمانی با آموکسی سیلین ۸۳ درصد و با اریترومايسين ۸۵ درصد گزارش شد ( $p < 0.05$ ) و عوارض آموکسی سیلین کمتر از اریترومايسين می باشد (۱۳ درصد در مقابل ۳۲ درصد و  $p < 0.05$ ) [۱۷].

نتایج مطالعه اندرو و همکاران<sup>(۱)</sup> (۲۰۰۱) با عنوان تأثیر عفونت کلامیدیایی بر زایمان زودرس نشان داد که بیماران عفونی ۲ برابر بیشتر از بقیه زنان دچار زایمان زودرس در کمتر از ۳۷ هفتهگی زایمان زودرس در کمتر از ۳۵ هفتهگی (OR=۲/۲ و CI=۱/۰۳-۴/۸۷) و ۳ برابر بیشتر دچار زایمان زودرس در کمتر از ۳۵ هفتهگی (OR=۳/۲ و CI=۱/۰۸-۹/۳۷) می شوند [۳]، ولی در تحقیق کاواسل و همکاران<sup>(۲)</sup> (۱۹۹۸) بر ۶۱۶۱ زن باردار، ارتباط آماری معنی داری بین عفونت کلامیدیایی و زایمان زودرس دیده نشد [۹].

ماگت و همکاران<sup>(۳)</sup> (۱۹۹۳) موفقیت درمانی با آموکسی سیلین و اریترومايسين بر عفونت کلامیدیایی را به ترتیب ۸۶ درصد و ۹۴ درصد گزارش کردند. بر اساس مطالعه سوئیت و همکاران<sup>(۴)</sup> (۱۹۸۷) ارتباط مستقیمی بین عفونت کلامیدیایی، زایمان زودرس، پارگی زودرس کیسه آب و وزن کم زمان تولد نشان داده شد. نتایج مطالعه بوی و همکاران<sup>(۵)</sup> (۱۹۸۶) نشان داد که آموکسی سیلین تعداد انکلوژیونهای کلامیدیا تراکوماتیس را به میزان ۹۹ درصد کاهش می دهد [۱۰-۱۲].

1-Andrew etal  
2-KavascsI etal  
3-Magat etal  
4-Sweet etal  
5-Bowie etal  
6-Silverman etal

میشل و همکاران<sup>(۱)</sup> (۱۹۹۴) درمان ۷ روزه با آموکسی سیلین را برای درمان این عفونت پیشنهاد کردند که به وسیله بیماران بهتر تحمل می شود [۱۸].

بر اساس نتایج این پژوهش مشخص شد که داروهای آموکسی سیلین و اریترومایسین بر درمان عفونت حاد کلامیدیایی بدون علامت تأثیر مثبت و مشابهی دارند، ولی اریترومایسین نسبت به آموکسی سیلین تأثیر بیشتری بر درمان عفونت مزمن کلامیدیایی بدون علامت دارد که به نظر می رسد، طول مدت بیشتر مصرف آموکسی سیلین و اریترومایسین می تواند بر درمان و بهبود بیماران با عفونت مزمن کلامیدیایی مؤثر باشد. عوارض گوارشی آموکسی سیلین در مقایسه با اریترومایسین کمتر نشان داده شده است (۱۹/۳۵ درصد در مقابل ۳۵/۲۵ درصد)، ولی نسبت به گزارشهای محققان دیگر بالاتر بوده است (۱۰/۹ درصد در مقابل ۵۵ درصد) [۷]. لذا پیشنهاد می گردد تحقیقات مشابه با حجم نمونه بیشتر صورت گیرد .

---

1-Michel etal

# A Randomised Cohort Trial Comparing Amoxicillin and Erythromycin Effect on the Treatment of Asymptomatic Chlamydia Trachomatis Infection in Pregnant Women

Nadafi N<sup>\*</sup>,  
Abdali KH<sup>\*\*</sup>,  
Parsanejad ME<sup>\*\*\*</sup>,  
rajaii fard AR<sup>\*\*\*\*</sup>,  
Kaviani M<sup>\*\*</sup>.

<sup>\*</sup>MSc in Midwifery, Yasuj University of Medical Sciences

<sup>\*\*</sup>MSc in Midwifery, Shiraz University of Medical Sciences

<sup>\*\*\*</sup>Associated Professor of Obstetric & Gynecology, Shiraz University of Medical Sciences

<sup>\*\*\*\*</sup>Assistant Professor of Biostatistics, Shiraz University of Medical Sciences

## KEY WORDS:

Asymptomatic Chlamydia Trachomatis Infection,  
Erythromycin,  
Amoxicillin,  
Pregnant women

Received: 12/10/1383

Accepted: 24/12/1383

Corresponding Author: Nadafi N  
E- mail: mogyv@yahoo.com

## ABSTRACT

**Introduction & Objective:** Chlamydia trachomatis infection is one of the most common sexual infections among childbearing women. Proper treatment of this infection in pregnant women is an important public health issue. Our goal was to compare the efficacy of amoxicillin and erythromycin on treatment of asymptomatic acute and chronic chlamydia trachomatis infection in pregnant women.

**Material & Methods:** A randomized cohort trial of pregnant women with chlamydia trachomatis IgM and IgG positive serum receiving care at two inner city, university - based prenatal clinics were randomly assigned to receive either oral amoxicillin, 500 mg three times daily for 7 days (case group 1), erythromycin 400 mg four times for 7 days (case group 2) or placebo 500mg three times for 7 days (control group). Participants referred for retesting 4 weeks after initiation of treatment and the patients were followed till delivery. Patients with positive follow up blood tests were crossed over into the alternate treatment and retested at a later visit. Statistical analysis was performed by using McNemar, exact Fisher tests and chi square analysis.

**Results:** 333 pregnant women were enrolled in this study and 92 chlamydia infected women (27.62%) completed the protocol. There was no significant difference between delivery gestational age of the groups (39.05, 38.72, 38.6 week) showing that chlamydia infection was not associated with preterm labor. Acute chlamydia infection rates before and after treatment in both amoxicillin and erythromycin groups were significantly different. The rates of acute chlamydia infection reduced from 83.87% before treatment to 35.48% after treatment ( $p < 0.001$ ) in group treated by amoxicillin. This change was 64.51% before treatment vs 29.03 after treatment ( $p < 0.001$ ) in erythromycin group. Chronic chlamydia infection rates in erythromycin group was significantly reduced in compare amoxicillin group after treatment. Based on the results of this study, the rates of chronic chlamydia infection in erythromycin group reduced from 41.93% before treatment to 19.35% after treatment ( $p = 0.01$ ). The change in amoxicillin group was observed before treatment 19.35% vs 12.9% after treatment. In the amoxicillin group, 6 women (19.35%) were intolerant, compared with 10 women (32.25%) in erythromycin group.

**Conclusion:** Chlamydia infection was not associated with preterm labor. Two kinds of treatments used in this study had the similar effects on acute chlamydia infection but erythromycin was more effective than amoxicillin on chronic chlamydia infection. Women treated by amoxicillin had less gastrointestinal complications than those treated by erythromycin.

REFERENCES:

- [1]Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV, STD and TB Prevention . Chlamydia in united states division of sexually transmitted disease Prevention . 2002.
- [2]Heidid N . Creening fot chlamydia infection . American Journal of Prevention Medicine 2001 ; 35:96-107.
- [3]William WA .The preterm prediction study association second trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth . American Journal of OB & GYN 2000; 20: 60-66.
- [4]Gencay M. Chlamydia trachomatis infection in mothers with preterm delivery and in their newborn infants . APMIS 2001; 109:636-640.
- [5]Bogovac M. Chlamydia trachomatis : A possible cause of premature labor . Med Pregl 2002; 55:146-148.
- [6] Nyarit, Wodward M. Chlamydia trachomatis infection and the risk of prenatal mortality in hungry .Journal of Prenatology Medicine 2001 ; 29: 55-59.
- [7]Yinge C. The effect of chlamydia trachomatis infection in pregnant women on pregnant outcome and neonates . Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 1999; 34:348-350.
- [8] Vigil P. First trimester pregnancy loss and active chlamydia trachomatis infection . Correlation and ultra structural evidence. Anderologia 2002; 34:373-378.
- [9]Kovacs L, Nagye E .The frequency and the role of chlamydia trachomatis infection in premature labor. Int J OB & GYN 1998; 62: 47-54.
- [10] Magat AH, Alger LS, etal. Double- blind randomised study comparing amoxicillin and erythromycin for treatment of chlamydia trachomatis in pregnancy. Obstet Gynecol 1993; 81:745-749.
- [11]Sweet RL, Landers DV. Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 82-83.
- [12]Bowie WR. Invitro activity of calvulanic acid, amoxicillin and ticarcillin against chlamydia trachomatis. Antimicrob Agents Chemother 1986; 29: 713-715.
- [13]Gavin F, Jacobson MD.A randomized controled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of chlamydia trachomatis in pregnancy.Am J OB & GYN 2001;184:352-356.
- [14]Rastogi S. Effect of treatment for chlamydia trachomatis during pregnancy .Int J Gynecol Obstet 2003 ; 80: 129-137.
- [15]Brockle Hurst P. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. Cohort Review 2003; [http : www.cohort review.com](http://www.cohortreview.com)
- [16] Adimora AA. Treatment of uncomplicated genital chlamydia trachomatis infection in adults .Clin Infec Dis 2002; 35: S183-186.
- [17] Cunnigham FG, MacDonald PS, Gant NF, etal. Williams Obstetrics. USA: McGrawhill ; 2001; 430-436.
- [18] Michel Alary, Jean R JOLY. Randomised comparing of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital chlamydia infection in pregnancy . Lancet 1994; 344: 86.

