

چکیده

سندرم محرومیت از مواد در نوزادان، یکی از مشکلات مهم و قابل توجه بیماری‌زایی در دوره نوزادی به شمار می‌رود. در این گزارش مورد، شیرخوار ۵ ماهه‌ای مبتلاء به سندرم محرومیت از مواد در نوزادان معرفی خواهد شد که بدون درمان در دوره نوزادی، با تجویز روزانه تریاک خوراکی توسط مادر به مرکز ارجاع داده شده است. در این گزارش ضمن معرفی این مورد به بررسی این سندرم و نحوه برخورد با آن می‌پردازیم.

سندرم محرومیت از مواد در نوزادان، شایع‌ترین مشکل مرتبط با مادران حامله معتاد به مواد مخدر محسوب می‌شود (۱). این سندرم با سوء مصرف سایر مواد از جمله خواب‌آورهای غیر مخدر، محرک‌ها، ضد افسردگی‌ها، ضد تشنج‌ها و نورولپتیک‌ها نیز دیده می‌شود (۲). به نظر می‌رسد با افزایش سوء مصرف مواد، موارد مشاهده این سندرم در بخش‌های نوزادان افزایش یابد که این امر مستلزم دقت پرسنل درمانی نسبت به شناسایی این دسته از نوزادان و درمان مناسب آنها است. در این گزارش مورد، یک شیرخوار ۵ ماهه مبتلاء به سندرم محرومیت از مواد در نوزادان که با مشکلات متعدد همراه است معرفی خواهد شد. در ادامه در مورد راه‌های شناسایی و درمان نوزادان مبتلاء به سندرم محرومیت از مواد در نوزادان بحث می‌گردد.

معرفی بیمار

بیمار، دختر شیرخوار ۵ ماهه‌ای است که با سابقه سندرم محرومیت از مخدر و مصرف تریاک خوراکی به صورت روزانه به مرکز قلب شهید رجایی ارجاع داده شده بود. بیمار در فازهای محرومیت، دچار بی‌قراری شدید شده و به شدت گریه می‌کرد. مادر شیرخوار، زن ۴۵ ساله‌ای بود که به گفته خود وی به علت بیماری تنفسی، خلط خونی و تب، در سه ماهه سوم حاملگی به طور مکرر سابقه سوء مصرف مواد اپیوئیدی

گزارش مورد: سندرم محرومیت از

مواد در نوزادان؛ معرفی یک مورد

دکتر سیدمصطفی علوی

استادیار بخش بیهوشی قلب، مرکز آموزشی و پژوهشی قلب شهید رجایی

دکتر فروزان یزدانیان

استادیار بخش بیهوشی قلب، مرکز آموزشی و پژوهشی قلب شهید رجایی

دکتر زهرا فریطوس

استادیار بخش بیهوشی قلب، مرکز آموزشی و پژوهشی قلب شهید رجایی

دکتر شیما شیبانی

دستیار رشته تخصصی بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر شادی شیبانی

دستیار رشته تخصصی داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

Neonatal Abstinence Syndrome: A Case Report

Seyyed Mostafa Alavi, MD

Fouroozan Yazdaniyan, MD

Zabra Faritoos, MD

Shima Shaybani, MD

Shadi Shaybani, MD

ABSTRACT

The neonatal abstinence syndrome (NAS) is an important and significant morbidity in the neonatal period. In this case report, we described a case of opium addiction in the infancy period 5 months old. Her mother prescribed the oral opium to her for prevention of symptoms of NAS. We also discuss differential diagnosis and management of such a case.

¹. Neonatal Abstinence Syndrome (= NAS)

بحث

سوءمصرف مواد دارویی حین حاملگی شایع است. این مسأله به ویژه در کشورهای غربی از اهمیت بیشتری برخوردار است. یک بررسی از زنان مراجعه کننده به کلینیک های مامایی، نشان داد که ۱۶-۱۱٪ زنان باردار حداقل یک بار تجربه سوءمصرف مواد مخدر غیر قانونی را داشته اند (۴-۳). در حال حاضر تأکید می شود که مادران حامله از نظر سوءمصرف مواد به دقت مورد بررسی قرار گیرند، زیرا به نظر می رسد که میزان سوءمصرف داروها توسط مادران رو به افزایش است، به طوری که در یک مطالعه مشخص شده است که تقریباً ۴۰٪ از زنان حامله مورد بررسی به دلیل سوءمصرف مواد آزمون های ادراری مثبت داشته اند (۵). تماس جنین در رحم با برخی از این داروها، ممکن است سبب وابستگی فیزیکی در آنها شود و لاجرم پس از تولد، این دسته از نوزادان از علائم ترک دارو رنج ببرند که به آن سندرم محرومیت از مواد در نوزادان اطلاق می گردد (۶). سندرم محرومیت از مواد در نوزادان با اختلال عملکرد در سیستم های عصبی مرکزی، گوارشی و تنفسی شناخته می شود. به طور شایع نوزادان مبتلاء به سندرم محرومیت از مواد در نوزادان تحریک پذیر بوده، گریه های های پیچ داشته و دچار لرزش، هیپرتونیسیت، استفراغ، اسهال و تاکی پنه هستند. در گذشته دیامورفین شایع ترین مخدر مورد سوءمصرف در حاملگی به شمار می رفت ولی اکنون متادون جای آن را گرفته است (۶). زنانی که تحت برنامه های نگهدارنده متادون قرار می گیرند در مقایسه با آنهایی که در این برنامه قرار ندارند از مراقبت های بهتری در دوران حاملگی برخوردار می شوند (۹-۷) اما متادون در مقایسه با دیامورفین در نوزادان مبتلاء به سندرم محرومیت از مواد در نوزادان به مراتب با علائم ترک دارویی طولانی تر و شدیدتری همراه است (۱۰-۸). هر چند

داشت. شیرخوار پس از تولد دچار سیانوز و تشنج شده و به مدت ۱۰ روز در بخش مراقبت های ویژه نوزادان بستری بود. در آن زمان شیرخوار با تشخیص سندرم محرومیت از مواد در نوزادان مرخص شد. به گفته مادر بیمار، بی قراری کودک به قدری شدید بود که ناگزیر روزانه به اندازه یک ارزن تریاک خوراکی هر ۱۲ ساعت به شیرخوار داده می شد. در زمان مراجعه وزن شیرخوار ۳۷۰۰ گرم (وزن هنگام تولد ۴۰۰۰ گرم) با قد ۵۵ سانتی متر (پایین تر از صدک ۵) بود. در بررسی، دیس مورفیسیم و آنومالی های متعدد صورت و پلی داکتیلی اندام ها و گردن کوتاه داشت و دگرشکلی (دفورمیتی) اپی گلوت حین لارنگوسکوپی مشاهده می شد. در معاینات قلبی شیرخوار، طرف چپ استرنوم یک مرمر سیستولیک خشن ۴/۶ شنیده می شد و در رادیوگرافی قفسه سینه شیرخوار، نسبت افزایش یافته قلبی-توراسیک به طور واضحی مشاهده می شد که ناشی از نارسایی قلب بود. در اکوکاردیوگرافی، کاردیومگالی و یک PDA بزرگ (۴×۷ سانتی متر) همراه با شنت چپ به راست، تنگی در ریچه آئورت و نارسایی خفیف در ریچه میترال مشاهده گردید. شیرخوار تحت آنژیوگرافی قلبی نیز قرار گرفته و اطلاعات به دست آمده از آن حاکی از وجود یک PDA بزرگ و شنت چپ به راست بود. در بررسی های آزمایشگاهی شامل بررسی سلول های خونی، بیوشیمی، ادرار و گازهای خون شریانی، Hb=۱۰ میلی گرم / دسی لیتر و تمامی یافته ها طبیعی بود. شیرخوار از نظر ابتلاء به HBV، HIV و HCV منفی بود. با توجه به علائم قلبی و نتایج اکوکاردیوگرافی و کاترئیسیم قلبی، لزوم انجام عمل جراحی برای ترمیم PDA مسلم گردید. شیرخوار در شرایط بی قراری به اتاق عمل آورده شد. قبل از ورود به اتاق عمل توسط مادر به بیمار تریاک خوراندن شده بود. شیرخوار از طریق ماسک تحت بیهوشی استنشاقی با ایزوفلوران قرار گرفت و با استفاده از یک لوله تراشه بدون کاف ۳/۵ به زحمت لوله گذاری گردید و پس از سمع قرینه ریه ها روی شماره ۱۲ با چسب ثابت گردید. سپس بیمار تحت تهویه با دستگاه با ۴۰ سی سی حجم جاری و تعداد تنفس ۲۵ در دقیقه قرار گرفت. سپس تحت شرایط استریل از ورید ژوگولار داخلی کاتتر وریدی کارگذاری شد و داروهای وریدی شامل متادون به میزان ۰/۵ میلی گرم، پاولون با دوز ۱ میلی گرم و تیوپنتال به میزان ۲۵ میلی گرم تجویز شد. پس از اتمام عمل جراحی ترمیم PDA، بیمار با لوله تراشه به بخش مراقبت های ویژه منتقل و به دستگاه تهویه متصل گردید. پس از یک روز مراقبت در بخش مراقبت های ویژه بیمار به بخش کودکان منتقل شد. با توجه به برگشت علائم ترک دارو در شیرخوار و بی قراری شدید وی، به منظور کنترل علائم، مورفین (۰/۴ میلی گرم)، فنتانیل (۱۰ میکروگرم) و متادون (۰/۲ میلی گرم) در بخش مراقبت های ویژه تجویز شد، اما به فواصل ۳۰ دقیقه ای با وجود تجویز این داروها بیمار بی قرار بود.

بنابراین هیچ‌یک از علائم بالینی بدون یک بررسی مناسب و آزمون‌های تشخیصی نباید به تنهایی به سندرم ترک نسبت داده شود (۶) و اصول تشخیص سندرم محرومیت از مواد در نوزادان، شامل سابقهٔ مادر، علائم بالینی نوزاد و آزمون‌های سم‌شناسی آزمایشگاهی از مادر و نوزاد است (۱۱).

برخی از شاخص‌ها، بیانگر خطر تماس با دارو در حین دوره بارداری است که موارد زیر را شامل می‌شود: (۱۱-۶)

۱) خصوصیات مادر: سابقهٔ سوء مصرف دارو در حاملگی اخیر یا گذشته، سابقهٔ سوء مصرف دارو توسط همسر یا شریک جنسی، بی‌خانمان بودن، اختلالات شدید تغییر خلق، سابقهٔ مرگ جنین غیرقابل توضیح در گذشته، حوادث مغزی عروقی، مراقبت‌های ضعیف دوران بارداری، سابقهٔ هیپاتیت B، HIV/AIDS، سیفلیس، گنوره، روسپی‌گری، زایمان زودرس غیر قابل توضیح.

۲) خصوصیات شیرخوار: نارس بودن نوزاد، تأخیر رشد داخل رحمی، اختلالات عصبی رفتاری، حوادث عروقی غیر معمول و انتروکولیت نکروز دهنده در نوزادان ترم، تشنج غیرقابل توضیح، آپنه، و علائم وابسته به سندرم محرومیت از مواد در نوزادان (هیپرتونی، تحریک‌پذیری، تشنج، ترمور و اسهال).

در نوزادانی که شدیداً مشکوک به سندرم محرومیت از مواد در نوزادان هستند باید بررسی‌های آزمایشگاهی صورت گیرد. این بررسی‌ها شامل موارد زیر است:

۱) بررسی ادرار نوزاد: در موارد بسیاری از آن استفاده می‌شود. با این حال این روش منفی کاذب زیادی دارد زیرا تنها در مواردی پاسخ این روش مثبت است که نوزاد به تازگی در معرض سوء مصرف مواد قرار گرفته باشد (۶).

۲) ارزیابی دارو در مکونیم: اگرچه در صورت منفی بودن پاسخ، قابل تعمیم نیست این روش در مقایسه با بررسی ادراری می‌تواند در شناسایی دارویی که توسط مادر مصرف شده است کمک‌کننده‌تر باشد (۶).

اغلب موارد اطلاق سندرم محرومیت از مواد در نوزادان برای نوزادانی است که دچار علائم ترک اپیوئیدها می‌شوند اما برای سایر مواد غیر قانونی که توسط مادران سوء مصرف می‌شود نوزاد هم مورد استفاده قرار می‌گیرد. سوء مصرف بنزودیازپین‌ها هم می‌تواند منجر به علائم سندرم ترک شوند و نیاز به درمان داشته باشند، البته در یک مطالعه، ۵۰٪ از زنان حامله‌ای که از بنزودیازپین‌ها استفاده می‌کردند به‌طور هم‌زمان سوء مصرف مواد مخدر داشتند (۱۱). مصرف باربیتورات‌ها هم در حین حاملگی می‌تواند موجب علائم ترک در نوزاد شود به‌طوری که نیازمند درمان باشند (۱۳-۱۲). در یک مطالعه یک سوم از مصرف کنندگان متادون، کدئین هم مصرف می‌کردند (۱۴) کدئین خود موجب انقباض عروقی قابل ملاحظه در مغز در حال رشد می‌شود (۱۵) که می‌تواند منجر به اختلالات عصبی شود (۱۷-۱۶). استفاده از کوکائین به تنهایی سندرم محرومیت از مواد در نوزادان را ایجاد نمی‌کند. با این حال در مادرانی که هم‌زمان با کوکائین از دیامورفین استفاده کرده‌اند علائم سندرم محرومیت از مواد در نوزادان آنها شدیدتر از زمانی بوده که به تنهایی از دیامورفین استفاده می‌کردند (۱۸). بین ۳۰ تا ۸۰٪ از نوزادانی که در دوران جنینی با اپیوئیدها مواجه بوده‌اند، نیاز به درمان سندرم محرومیت از مواد در نوزادان داشته‌اند (۲۰-۱۹). در درمان این دسته از نوزادان از داروهای بسیاری مانند ترکیبات اپیوئیدی، کلونیدین، کلرال هیدرات، کلروپرومازین، دیازپام و فنوباریتال استفاده شده است. در یک مطالعه در سال ۱۹۹۴ مشخص شد که کلروپرومازین شایع‌ترین ترکیبی است که بدین منظور مورد استفاده قرار می‌گیرد و این تقریباً ۷۰٪ از کل درمان‌های صورت گرفته در بخش‌های نوزادان را به خود اختصاص می‌دهد (۲۱). اپیوئیدها (مورفین، متادون، یا دیامورفین) ۱۰/۸٪ و فنوباریتال ۹/۲٪ و کلرال هیدرات در ۷/۷٪ موارد در بخش‌های نوزادان برای درمان سندرم محرومیت از مواد در نوزادان استفاده شده است.

تشخیص سندرم محرومیت از مواد در نوزادان به سادگی امکان‌پذیر نیست. اظهار مادر در مورد مصرف یا عدم مصرف داروها اغلب غیرقابل اعتماد است. مطالعات نشان داده‌اند که ۶۳-۲۴٪ از مادرانی که آزمون مثبت کوکائین دارند، مصرف کوکائین را انکار می‌کنند (۱۱). در اغلب موارد حتی اگر مادران سوء مصرف دارو را هم بپذیرند، اظهارات آنان در مورد میزان سوء مصرف و طیف داروهای مورد مصرف غیر قابل اعتماد است. از طرفی دیگر با ادامهٔ مصرف دارو توسط مادر ممکن است علائم سندرم محرومیت از مواد در نوزادان در فرزندان پس از دورهٔ نوزادی آشکار نگردد و این موجب سخت‌تر شدن تشخیص بالینی می‌شود. در تشخیص افتراقی نوزادان دچار سندرم محرومیت با تحریک‌پذیری سیستم عصبی مرکزی، عفونت یا اختلالات متابولیک نظیر هیپوگلیسمی و هیپوکلسمی هم به دلیل مشابهت در علائم سیستم عصبی مرکزی مطرح است و باید رد گردد.

نوزادانی که سه امتیاز متوالی آنها برابر یا بیشتر از ۸ باشد، درمان دارویی برای سندرم ترک نوزادان اندیکاسیون دارد (۱)، ۲، ۵). درمان دارویی برای تشنج وابسته به سندرم محرومیت از مواد در نوزادان هم اندیکاسیون دارد. البته سایر علل تشنج نوزادی باید به دقت بررسی شوند. استفراغ، اسهال و یا هر دو می‌توانند منجر به دهیدراتاسیون و وزن‌گیری ضعیف نوزاد شوند، اندیکاسیون درمان دارند در صورتی که سایر تشخیص‌های افتراقی این علائم به دقت بررسی و کنار گذاشته شده باشند (۶). به‌منظور درمان دارویی از مشتقات مورفین، فنوباربیتال کمتر از کلروپرومازین، کلونیدین و دیازپام استفاده می‌شود (۲). گاهی اوقات درمان ترکیبی نیز صورت می‌گیرد. هدف از درمان دارویی آن است که با کاهش شدت علائم و بدون ایجاد خواب‌آلودگی بیش از حد برای نوزاد، الگوی خواب و تغذیه طبیعی گردد (۲). تجویز نالوکسان برای احیاء نوزادی که از یک مادر معتاد به مواد اپیویدی متولد شده است منع مصرف مطلق دارد. استفاده از نالوکسان، به ویژه در موارد وقفهٔ تنفسی موجب تشدید علائم سندرم محرومیت از مواد در نوزادان می‌شود (۶-۱). توصیه شده است که شیردهی توسط مادر ادامه یابد زیرا به نظر می‌رسد علاوه بر فواید شیر مادر برای نوزاد، لازم است فواید وابستگی نوزاد به مادر نیز مورد توجه قرار گیرد. زمانی شیردهی توسط مادر منع مصرف دارد که مادر هنوز از ترکیبات غیرقانونی استفاده کند و یا آلوده به HIV یا HBV باشد (۱).

با توجه به افزایش سوءمصرف مواد از جمله ترکیبات اپیوید، به نظر می‌رسد که سندرم محرومیت از مواد در نوزادان به عنوان یکی از مشکلات شایع متخصصان کودکان مطرح باشد. تشخیص سندرم محرومیت از مواد در نوزادان آسان نیست و ضروری است که در کنار سایر تشخیص‌ها، احتمال آن را در نظر داشت تا با جمع‌آوری یافته‌های بالینی و اطلاعات آزمایشگاهی تصمیم‌گیری صحیح در این زمینه صورت

علاوه بر آن این روش بسیار پرهزینه و کمتر در دسترس است (۱).
 ۳) آنالیز مو: روش پرهزینه ولی قابل دسترس مراکز بزرگ و تخصصی است. در این روش متابولیت‌های دارو را می‌توان ۳-۲ ماه پس از تولد در شیرخوار تعیین کرد (۱)؛ اما این روش اطلاعاتی در مورد تماس اخیر به دست نمی‌دهد چرا که رشد موها روندی کند است.

اگر مادر مبتلا به اعتیاد تزریقی باشد بررسی از نظر آلودگی به HIV، HCV، HBV، کلامیدیا، سیفلیس و گنوره هم باید صورت گیرد (۵،۱). هم‌چنین پس از شناسایی نوزاد مبتلا به سندرم محرومیت از مواد در نوزادان باید به دلیل جنبه‌های قانونی و اجتماعی آن به بخش خدمات اجتماعی اطلاع داده شود (۱۱).

درمان نوزادانی که از سندرم محرومیت از مواد در نوزادان رنج می‌کشند در قدم اول باید حمایتی باشد، زیرا درمان دارویی نوزاد مبتلا به سندرم محرومیت از مواد در نوزادان می‌تواند منجر به طولانی شدن زمان بستری گردد (۶). اقدامات حمایتی شامل قرار دادن نوزاد در اتاق تاریک به منظور کاهش تحریکات حسی و تحریک‌پذیری نوزاد، تغذیهٔ اندک و مکرر نوزاد با استفاده از شیرهای هیپرکالریک برای تأمین کالری مورد نیاز اضافی، مشاهدهٔ عادات خواب نوزاد، حفظ و ثبات دمای محیط، پایش وزن از نظر کاهش یا افزایش آن است. مشاهدهٔ تغییر در حالات بالینی نوزاد هم اهمیت دارد زیرا این امکان وجود دارد که بیماری‌های دیگری نیز مطرح گردد (۴،۶). قنداق کردن آرام نوزاد در وضعیت فلکسیون و پیشگیری از گریه‌های شدید توصیه شده است (۲). از دیگر اقدامات حمایتی مورد نیاز، مایع‌درمانی داخل وریدی و جایگزینی آب و الکترولیت است که برای تثبیت وضعیت نوزاد در فاز حاد بدون درمان دارویی مورد نیاز است. بسیاری از علائم نوزادانی که تظاهرات ترک دارو را دارند ممکن است با این روش درمان شود (۶). البته برخی از مطالعات نشان داده‌اند در صورتی که درمان حمایتی نتواند شدت علائم را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد لازم است که درمان دارویی نیز برای نوزاد آغاز گردد. برای انجام درمان دارویی باید شدت سندرم ارزیابی گردد تا بتوان دقیق‌تر در مورد اثربخشی درمان تصمیم‌گیری کرد. بهترین و بیشترین مقیاس ارزیابی نوزادان مبتلا به استفاده از سندرم محرومیت از مواد در نوزادان، مقیاس اصلاح شدهٔ فینگان^۲ است. این مقیاس از ۱۶ بخش تشکیل شده است و این امکان را به پزشک می‌دهد که یک ارزیابی نیمه کیفی از درجهٔ شدت علائم سندرم ترک در نوزاد به دست آورد. هم‌چنین این معیار در ارزیابی پاسخ به درمان می‌تواند مفید واقع گردد (۱). یک زن باردار معتاد، باید دو ساعت پس از تولد نوزاد از نظر وجود شواهد سندرم محرومیت از مواد در نوزادان بررسی شود و این کار هر ۲ تا ۴ ساعت (نیم تا ۱ ساعت پس از شیردهی) ادامه یابد (۵،۲). در

1. swaddle

2. Finnegan

کودکان باید طی زمان‌های بسیار طولانی تحت نظر پزشک قرار گیرند تا نقایص احتمالی سریعاً شناسایی گردد.

گیرد. درمان سندرم محرومیت از مواد در نوزادان هم باید بر اساس علائم و نشانه‌های بالینی باشد. مهم‌ترین اصل درمان در این دسته از بیماران درمان‌های حمایتی است. در نوزادی که از طریق مادر در تماس با سوءمصرف مواد بوده است باید خطر وجود مشکلات تمایزی و شناختی را در نظر داشت. بنابراین این

REFERENCES

- 1) Rivers RPA. **Neonatal opiate withdrawal.** Arch Dis Child 1986;61:1236-9.
- 2) Besunder JB, Blumer JL. **Neonatal drug withdrawal syndromes.** In: Koren G, Maternal-fetal toxicology. 2nd edn. New York: Marcel Dekker Inc, 1994:321-2.
- 3) Belik J, Hawes J. **Neonatal Abstinence Syndrome.** Emedicine. 2006 (<http://www.emedicine.com/ped/topic2760.htm>)
- 4) Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. **Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs.** New York, 2004:424-33.
- 5) Wang M. **Perinatal Drug Abuse and Neonatal Drug Withdrawal.** E-medicine. 2004- (<http://www.emedicine.com/ped/topic2631.htm>)
- 6) American Academy of Pediatrics: **Neonatal Drug Withdrawal.** Pediatrics 1998;101(6):1079-88
- 7) Schechner S. **Drug abuse and withdrawal.** In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, eds. Manual of Neonatal Care, Philadelphia. 2004:223-35.
- 8) Garcia-Algar O, Puig C, Mendez C, Vall O, Pacifici R, Pichini S. **Neonatal nicotine withdrawal syndrome.** J Epidemiol Community Health 2001;55:687-8
- 9) Slotkin T A. **Fetal Nicotine or Cocaine Exposure: Which One is Worse?** The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1998;285(3):931-45.
- 10) Savitz D A, Henderson L, Dole N, Herring A, Wilkins D G, Rollins D, Thorp J M Jr. **Indicators of Cocaine Exposure and Preterm Birth.** Obstet Gynecol 2002;99:458-65.
- 11) Kwong TC, Ryan RM. **Detection of intrauterine illicit drug exposure by newborn drug testing.** Clinical Chemistry. 1997;43:235-42.
- 12) Behnke M, Davis Eyler F, Wilson Garvan C, Wobie K. **The Search for Congenital Malformations in Newborns With Fetal Cocaine Exposure.** Pediatrics 2001; 107 (5):74.
- 13) Bada H S, Das A, Bauer C R, Shankaran S, Lester B, Wright L L, et al. **Gestational Cocaine Exposure and Intrauterine Growth: Maternal Lifestyle Study.** Obstetrics & Gynecology 2002;100:916-924.
- 14) Kelly R H, Russo J, Holt V L, Danielsen B H, Zatzick D F, Walker E, Katon W. **Psychiatric and Substance Use Disorders as Risk Factors for Low Birth Weight and Preterm Delivery.** Obstetrics & Gynecology 2002;100:297-304.
- 15) Smith L M, LaGasse L L, Derauf C, Grant P, Shah R, Arria A, et al. **The Infant Development, Environment, and Lifestyle Study: Effects of Prenatal Methamphetamine Exposure, Polydrug Exposure, and Poverty on Intrauterine Growth.** Pediatrics 2006; 118:1149-56.
- 16) Arendt R, Angelopoulos J, Ann Salvator A, Singer L. **Motor Development of Cocaine-exposed Children at Age Two Years.** Pediatrics 1999; 103 (1): 86-92.
- 17) Frank D A, Augustyn M, Grant Knight W, Pell T, Zuckerman B. **Growth, Development, and Behavior in Early Childhood Following Prenatal Cocaine Exposure.** JAMA. 2001;285:1613-25.