

ภาวะเนื้อรกตายในหญิงตั้งครรภ์วัยรุ่น

Placental infarction in teenage pregnancy

นิษณา สิงห์คำ พ.บ.*

บทคัดย่อ

หญิงตั้งครรภ์แรกอายุ 16 ปี ผ่าครรภ์ที่สถานีอนามัย 5 ครั้ง ตั้งแต่อายุครรภ์ 20⁺⁶ สัปดาห์จากประจำเดือนที่แน่นอน ผลตรวจเลือดปกติ ขณะผ่าครรภ์พบปัญหาระดับมดลูกเล็กกว่าอายุครรภ์มาตลอดตั้งแต่ 28 สัปดาห์ ขณะอายุครรภ์ 36 สัปดาห์รับการรักษาในโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชตะพานหินด้วยเรื่องเลือดออกช่องคลอดและเจ็บครรภ์อัลตราซาวด์พบความหนาของรกขนาด 1.3 เซนติเมตร ความเข้มเสียงลดลงในบางส่วนของเนื้อรกโดยเฉพะขอบรกและบริเวณที่ติดกับมารดา น้ำคร่ำน้อย หลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลทารกมีภาวะเครียดแพทย์จึงพิจารณาผ่าตัดคลอด พบเนื้อรกตายเป็นบริเวณกว้างมากกว่าหนึ่งในสามของรก รกหนัก 250 กรัม เส้นผ่าศูนย์กลางสายสะดือขนาด 1 เซนติเมตร ยาว 35 เซนติเมตร น้ำคร่ำน้อยจนไม่เห็นสีน้ำ ทารกเพศหญิงท่าขวาง APGAR score = 0, 3, 4 น้ำหนัก 1,260 กรัม Maturity Score 34 สัปดาห์ วินิจฉัยว่าทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ระดับรุนแรงและมีภาวะขาดออกซิเจนในทารกระดับรุนแรง หลังใส่ท่อช่วยหายใจและช่วยกู้ชีวิต ทารกได้ถูกนำตัว

ส่งโรงพยาบาลพิจิตร และ 4 วันต่อมาทารกเสียชีวิตด้วยสาเหตุติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง

Abstract

A- 16 – year-old primigravida woman had the first visit antenatal care at the health station near home, when the gestational age was 20⁺⁶ week by certain date, blood serology all negative. There was a problem of the fundal height less than the gestational age at 32 week of pregnancy but early detection and further investigation was not done.

At 36 weeks of pregnancy, she came to the Taphanhin Crown Prince Hospital with the chief complain of abnormal vaginal bleeding and labor pain and the ultrasound findings were abnormal placenta (thickness 1.5 cm. and focal hypoechogenicity especially at the placental margin and the maternal floor) and oligohydramnios. while she was being admitted to the labor room, the fetal distress was detected so the cesarean section was done. The

* นายแพทย์ 7 กลุ่มงานสูติ- นรีเวชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชตะพานหิน จังหวัดพิจิตร

intraoperative findings were wide placental infarction (more than 1/3 of the placenta), 250 grams by weight, umbilical cord diameter is 1 cm., with average length of 35 cm., severe oligohydramnios and the female newborn (APGAR score = 0, 3, 4) 1,260 grams by weight, breech presentation and Maturity score was 34 weeks. The diagnosis was severe IUGR and severe birth asphyxia. After birth the newborn was intubated and resuscitated, and then transferred to the Phichit Hospital, 4 day later she was dead due to severe sepsis.

บทนำ

รกเป็นบริเวณที่ระบบไหลเวียนโลหิตของมารดาและทารกมาพบกัน โดยจะเชื่อมต่อระหว่างสายสะดือของทารกกับมดลูกของมารดา รกทำหน้าที่สำคัญ 2 ประการคือ เป็นที่แลกเปลี่ยนสารอาหารและออกซิเจนจากมารดาสู่ทารก รวมทั้งทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนที่จำเป็นระหว่างตั้งครรภ์ รกสามารถตรวจพบได้จากคลื่นเสียงความถี่สูงตั้งแต่ 7-8 สัปดาห์⁽¹⁾ โดยเมื่อเข้าไตรมาสที่สองจะสามารถบอกตำแหน่งของรกได้ โดยจะเห็นเป็นก้อนเนื้อเยื่ออยู่ด้านหลังมดลูกและความเข้มเสียงจะสูงกว่ากล้ามเนื้อมดลูก⁽²⁾ ความเข้มเสียงของเนื้อรกในครรภ์ระยะแรกจะเป็นเม็ดละเอียดสม่ำเสมอและคงสภาพไปจนไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์ แต่เมื่ออายุครรภ์มากขึ้นมักมีจุดเข้มเสียงหรือหินปูนจับมากขึ้นตามลำดับและอาจมีบริเวณ

ความเข้มต่ำหรือโปร่งเสียงแทรกอยู่ในรกหรือได้ผิวรกภาวะเนื้อรกตายพบได้ร้อยละ 25 ของหญิงตั้งครรภ์ครบกำหนดที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ⁽³⁾ แต่อย่างไรก็ตามถ้าส่วนเนื้อรกตายมากกว่าหนึ่งในสามของเนื้อรกจะมีผลต่อเลือดที่จะไปเลี้ยงทารก ซึ่งทำให้เกิดภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์หรือตายในครรภ์ได้^(4,5)

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ ครรภ์แรก อายุ 16 ปี เรียนจบมัธยมศึกษาปีที่ 3 อาชีพรับจ้างทั่วไป ภูมิลำเนาอำเภอทับคล้อ จังหวัดพิจิตร

ประวัติการฝากครรภ์

ประจำเดือนครั้งสุดท้าย วันที่ 28 มิถุนายน 2549 (จำได้แน่นอนและสม่ำเสมอ) กำหนดคลอด วันที่ 5 เมษายน 2550 ปฏิเสธการคุมกำเนิดและการแท้งบุตร ฝากครรภ์ครั้งแรกขณะอายุครรภ์ 20⁺ สัปดาห์ ที่สถานอนามัยสายดงยาง อำเภอทับคล้อ จังหวัดพิจิตร ตามนัดจำนวน 5 ครั้ง ผลเลือดปกติ น้ำหนักก่อนตั้งครรภ์ 58 กิโลกรัม ส่วนสูง 156 เซนติเมตร ดัชนีมวลกาย 23.7 กิโลกรัมต่อตารางเมตร นิดบาดทะยักครบ ตรวจสัญญาณชีพปกติและไม่พบไข้ขาวหรือน้ำตาลในปัสสาวะ ผลตรวจคัดกรองพาหะธาลัสซีเมียปกติ จากบันทึกการฝากครรภ์พบปัญหา

1. น้ำหนักขึ้น 17 กิโลกรัมภายใน 4 เดือนขณะอายุครรภ์ 20⁺-35⁺ สัปดาห์ และบิดาเป็น

เบ้าหวานจึงตรวจ 50 g 1 hr ขณะอายุครรภ์ 28⁺³ สัปดาห์ ได้ 130 mg%

2. ขนาดมดลูกเล็กกว่าอายุครรภ์ตั้งแต่ 28 สัปดาห์ให้ประวัติลูกดิ้นดี ไม่ได้ทำอัลตราซาวด์ หรือสืบค้นเพิ่มเติม

ประวัติส่วนตัว

- ปฏิเสธโรคประจำตัว ปฏิเสธการแพ้ยา แพ้อาหาร ปฏิเสธการสูบบุหรี่ ดื่มสุราหรือใช้สารเสพติด
- พักอาศัยกับสามีและบิดา

ประวัติครอบครัว

- บิดาอายุ 40 ปี เป็นเบาหวานนาน 5 ปี รักษาสม่ำเสมอคุมเบาหวานได้ดี สูบบุหรี่ 10 ซองต่อวัน ทุกวัน นาน > 10 ปี
- สามีอายุ 18 ปี จบมัธยมศึกษาปีที่ 3 อาชีพขับรถรับจ้าง ปฏิเสธโรคประจำตัว สูบบุหรี่ 2 – 3 มวนต่อวัน ไม่สู่ม้าเสมอ

ผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาล สมเด็จพระยุพราชสะพานหินวันที่ 13 มีนาคม 2550 ขณะอายุครรภ์ 36 สัปดาห์ ด้วยเรื่องปวดท้องนานๆ ครั้ง และมีเลือดปริมาณเล็กน้อยออกจากช่องคลอด 3 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ปฏิเสธการบาดเจ็บหรืออุบัติเหตุ

ตรวจร่างกาย

- Vital sign : BP 120/80 mmHg, PR 88/min, RR 18/min, BT 37.1°C
- General appearance : a young pregnant, good intelligent, BW 76 kg.

- HEENT : not pale conjunctivae, no icteric sclera , no thyroid enlargement

- Heart and Lung : ปกติ

- Abdomen : FH $\frac{2}{4} > \odot$ (29 cm.) ,

FHR positive, irregular uterine contraction Interval 6 นาที, Duration 30 วินาที, severity 1 – 2 + คลำทารก และส่วนนำไม่ชัด

- Speculum exam : bloody discharge 2 cc at post fornix, no active bleeding

- Extremities : no deformities, no edema

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

CBC : Hb 12.3 mg/dl, Hct 39%, wbc 20,000 neutrophil 89%, lymphocyte 7% normal rbc morphology, platelet smear 253,000, M.C.V. 81, M.C.H 26, M.C.H.C 32

UA : sp.gr. 1010, albumin negative, sugar negative, ketone negative, rbc 30 – 50, epith cell 10

Coagulogram : PT ปกติ, PTT ปกติ

LFT : SGOT 32, SGPT 14

FBS : 80 mg% BUN : 6 mg%

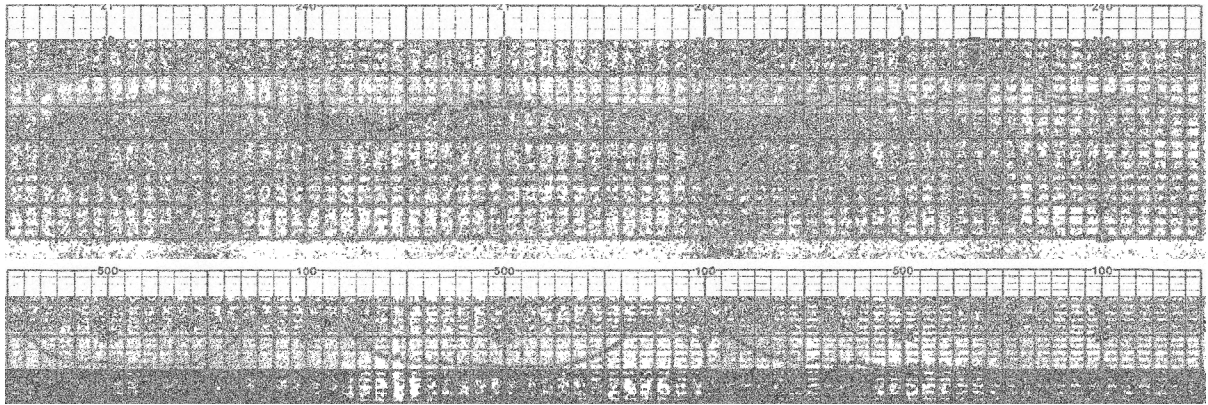
Triglyceride : 170 Creatinin : 0.9 mg%

Cholesterol : 207

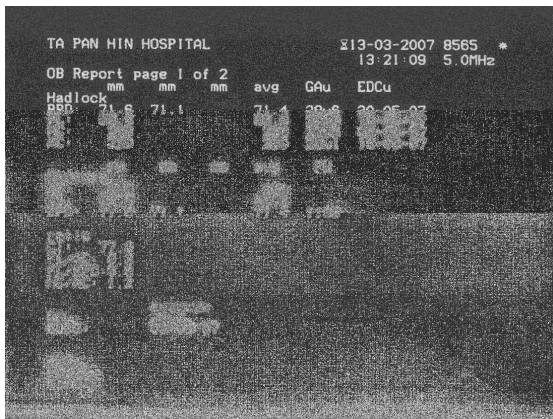
ANA : negative

CXR : ปกติ

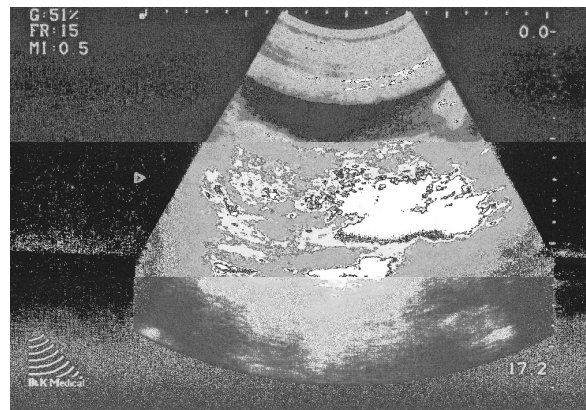
EKG : ปกติ



ภาพที่ 1 NST พบภาวะ Late deceleration, baseline 150 bpm, moderate variability และตอบสนองต่อการกระตุ้น (เครื่องหมายลูกศร)



ภาพที่ 2 อัลตราซาวด์: Single viable fetus, transverse lie, FHR positive, FM positive, AFI = 4 fetal parameter พบว่า HC : ratio มากกว่า 1



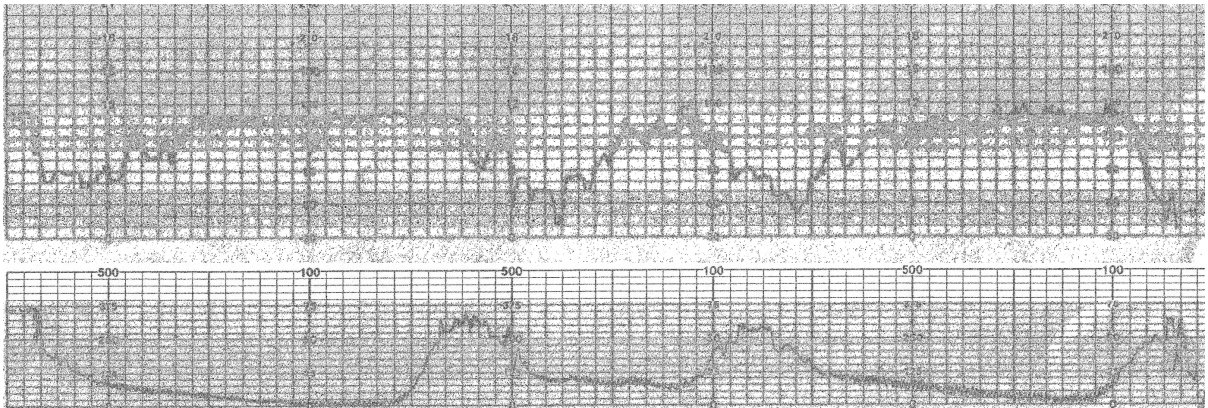
ภาพที่ 3 อัลตราซาวด์แสดงรกหนา 1.3 เซนติเมตร อยู่บริเวณ posterior lower, สังเกตพบความเข้มเสียงลดลงโดยเฉพาะขอบรกและส่วนที่ติดกับมารดา

การดำเนินโรค

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่า

1. Primigravida teenage pregnancy
2. IUGR with non reassuring FHR
3. R/O Abruptio placenta

ขณะวางแผนการยุติการตั้งครรภ์ มีภาวะ progression of labor และ FHR ลดลง (ดังรูปล่าง) ตรวจภายใน พบปากมดลูกเปิด 1 cm. effacement 75%, MI, station -2

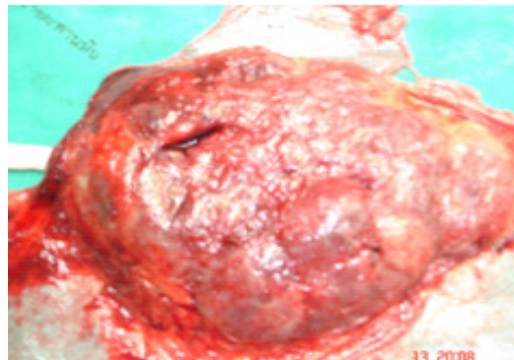
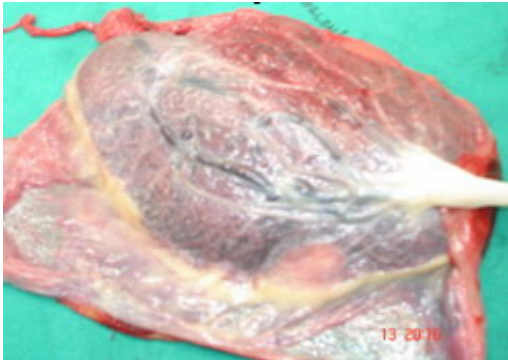


ภาพที่ 4 Severe variation / late deceleration, FHR : baseline 120-140 bpm, moderate variability : no acceleration

การรักษา

- Set OR for : emergency cesarean section due to fetal distress.
- Post operative diagnosis : Severe IGUR with fetal distress.
- Operation : Low transverse cesarean section with Breech extraction.

- Finding : Non gravid uterus, normal both adnexa, oligohydramnios. ไม่เห็นสีน้ำรक्तคลอดพริ้อมเด็กโดยไม่ต้องล้าง ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 10 เซนติเมตร รูปร่างเป็นแพเดี่ยว เนื้อรกชิดและแข็งเป็นบริเวณกว้างมากกว่าหนึ่งในสามของรก โดยเฉพาะด้านมารดาและตลอดขอบรก, น้ำหนัก 250 กรัม, no retroplacenta blood clot, เส้นผ่าศูนย์กลางสายสะดือ 1 เซนติเมตร (A : V = 2 :1)



ภาพที่ 5 แสดงภาพรกพบเนื้อตายเป็นบริเวณกว้างมากกว่าหนึ่งในสามของเนื้อรก
ด้านซ้ายแสดงด้านติดทารก, ภาพขวาแสดงภาพติดมารดา



ภาพที่ 6 แสดงภาพตัดขวางรก

ภาพที่ 7 แสดงภาพทารกหลังคลอด 2 วัน

ทารกเพศหญิงท่าขวาง, APGAR 1 นาที = 0, 5 นาที = 3, 10 นาที = 4 (มี HR = 2, สี = 2) น้ำหนัก 1,260 กรัม รูปร่างปกติ ไม่หายใจ ตัวเขียวคล้ำ หัวใจเต้นน้อยกว่า 80 ครั้ง/นาที กุมารแพทย์ได้ทำการช่วยกู้ชีวิตเป็นเวลา 15 นาทีและใส่ท่อช่วยหายใจเบอร์ 3, ลึก 7 เซนติเมตร, ON UVC line, DTX stat 27 mg% ให้ adrenaline (1 : 10,000) 0.2 cc จำนวน 7 dose, 0.9% NSS 10 cc/hr, 10% glucose

10 cc vein push, Dopamine 30 mg in 5% d/w 50 cc drip 1 cc/hr, Ampicillin 50 mg vein add Gentamycin 4 mg intravenous ส่งตัวรักษาต่อโรงพยาบาลพิจิตร พักรักษาที่แผนกอภิบาลทารกแรกคลอดนาน 4 วัน และเสียชีวิตเนื่องจากติดเชื้อภายในกระแสเลือดรุนแรง

วิจารณ์

การตั้งครรภ์ในวัยรุ่น ตามคำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก (WHO) คือ การตั้งครรภ์ขณะอายุไม่ถึง 20 ปี โดยในประเทศที่กำลังพัฒนาพบว่าการตั้งครรภ์ในวัยรุ่นสูงประมาณร้อยละ 15 - 20 ของการคลอดและสูงถึงร้อยละ 85 ของอัตราการตั้งครรภ์ในวัยรุ่นทั่วโลก⁽⁶⁾ โดยร้อยละ 33 ของวัยรุ่นที่ตั้งครรภ์มีการใช้สารเสพติดหลายชนิดที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อทารก⁽⁷⁾ การคลอดทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อยในวัยรุ่นเกิดจากผลของการคลอดก่อนกำหนดหรือร่วมกับภาวะ SGA โดยพบทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อยเพิ่มขึ้นประมาณ 1.2 เท่าและ SGA ที่มีการเจริญเติบโตช้าในครรภ์ เพิ่มขึ้นประมาณ 1.3 เท่า^(8,9,10,11) แต่ผลโดยตรงของอายุมารดาที่ทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อยยังไม่ชัดเจน

ผู้ป่วยที่รายงานเป็นหญิงวัยรุ่นตั้งครรภ์ที่พบปัญหาทารกเจริญเติบโตช้า ตั้งแต่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์ แต่ไม่ได้รับการสืบค้นและรักษา ขณะที่ผู้ป่วยมารักษาที่โรงพยาบาล

อายุครรภ์ 36 สัปดาห์ แต่อัลตราซาวด์พบอายุครรภ์ 28⁺² สัปดาห์

EFW 1,200 gram ซึ่ง < 10 percentile Body weight

AFI = 4 ทั้งๆที่ควรจะเป็นช่วงที่น้ำคร่ำสูงสุดคือ 36 สัปดาห์ ซึ่งการสังเกตพบว่า ภาวะน้ำคร่ำน้อยก็สัมพันธ์กับ ขนาดของรก

ความเข้มเสียงของเนื้อรกลดลงเป็นบริเวณกว้างและมีขนาดบาง

NST พบ Late Deceleration ซึ่งแสดงถึงภาวะออกซิเจนต่ำลงต่ำ

จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นน่าจะอธิบายในผู้ป่วยรายนี้ได้ว่าเกิดภาวะ uteroplacenta insufficiency ทำให้เกิด fetal decompensate เป็น IUGR จนกระทั่งเกิดภาวะขาดออกซิเจนในทารก ทำให้เลือดเลี้ยงไตลดลง ปริมาณปัสสาวะลดลงเกิดภาวะ oligohydramnios ซึ่งส่งเสริมให้อังเกิด Perinatal morbid และ mortality ได้สูงขึ้น

ส่วนภาวะ uteroplacenta insufficiency ของผู้ป่วยรายนี้ได้สืบหาสาเหตุในมารดา เช่น ความดันโลหิตสูง โรกระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ภาวะช็อค ภาวะติดเชื้อในร่างกาย ภาวะทูปโภชนา ซึ่งไม่พบภาวะดังกล่าวข้างต้น vasoactive agents (cocaine , nicotine) น่าจะเป็นสาเหตุจากการอาศัยอยู่กับบิดาและสามีที่สูบบุหรี่ ประมาณ 10 มวน/วัน ซึ่งการได้รับควันบุหรี่จากผู้อื่นจะมีภาวะเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เท่ากับการสูบบุหรี่โดยตรง 1 – 5 มวน/วัน หญิงตั้งครรภ์ที่สูบบุหรี่มาก จะคลอดทารกน้ำหนักน้อยกว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่สูบบุหรี่ ประมาณ 458 กรัม⁽¹²⁾ และหญิงตั้งครรภ์ที่หยุดสูบบุหรี่ระหว่างตั้งครรภ์ จะคลอดบุตรน้ำหนักเฉลี่ยมากกว่าคนที่ยังไม่หยุดสูบบุหรี่ประมาณ 120 กรัม แต่ทารกจะยังคงน้ำหนักน้อยกว่าทารกที่เกิดจากหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่เคยสูบบุหรี่ ประมาณ 39 กรัม ดังนั้น น้ำหนักทารกที่คลอดจากหญิงที่สูบบุหรี่จะต่างจากหญิงที่ไม่เคยสูบบุหรี่ประมาณ 153 กรัม⁽¹³⁾

ในบุหรี่มีสารประกอบมากกว่า 3,000 ชนิด nicotine เป็นสารที่อันตรายที่สุดและมีผลกระทบต่อเนื้อรก เนื่องจากเป็นสารที่ละลายได้สูงในไขมัน ทำให้ผ่านรกได้ง่าย⁽¹⁴⁾ ระดับ nicotine ที่สูงขึ้นในกระแสเลือดของมารดาจะกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ catecholamine เป็นผลให้ความดันโลหิตมารดาสูงขึ้น⁽¹⁶⁾ เกิดการเสื่อมลงของรกเนื่องจากพบการเพิ่มขึ้นของจำนวน collagen ใน chorionic villi และการหนาตัวของ subtrophoblastic basement membrane เกิดการแก่ลงของรกก่อนกำหนด เกิดขึ้นเนื่องจากการเพิ่มจำนวนของ syncytial buds และพบว่ามีการ apoptosis มากขึ้นในรกของผู้ที่สูบบุหรี่ และการเสื่อมลงก่อนกำหนดของรกทำให้ลดการแลกเปลี่ยนสารอาหารและออกซิเจนจากมารดาสู่ทารก⁽¹⁵⁾ มีผลทำให้เกิดภาวะทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยและ IUGR⁽¹⁷⁾

คาร์บอนมอนนอกไซด์จะทำให้เกิดภาวะเลือดจาง เนื่องจากไปแย่งจับกับเม็ดเลือดแดง⁽¹⁸⁾ ทำให้ออกซิเจนลดลงและเมื่อนิโคตินก็กระตุ้นให้เกิดภาวะหลอดเลือดหดตัว จึงทำให้เกิดภาวะ hypoxia ในเนื้อรกของผู้ที่สูบบุหรี่ นำไปสู่การลดลงของ placental hormone และเกิดการเจ็บครรภ์ก่อนกำหนดได้⁽¹⁹⁾

หญิงตั้งครรภ์ที่สูบบุหรี่ จะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อรก เช่น รกเกาะต่ำ รกลอกตัวก่อนกำหนด เนื้อรกตาย และเด็กน้ำหนักตัวน้อย⁽²⁰⁾ และภาวะแทรกซ้อนต่อบุตร เช่น ปากแหว่งเพดานโหว่ early neurodevelopmental impairment, behavioral problem, พฤติกรรมก้าวร้าว⁽²¹⁾

ขนาดของรกจะเพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์และสามารถคำนวณหาปริมาตรรกได้ แต่ในทางปฏิบัตินิยมวัดความหนาของรกมากกว่าเนื่องจากสะดวกและรวดเร็ว โดยทั่วไปจำนวนมิลลิเมตรของความหนาจะเท่ากับสัปดาห์อายุครรภ์ และมีน้อยรายที่จะเกิน 4 - 5 เซนติเมตร โดยทั่วไปแล้วหลัง 23 สัปดาห์รกไม่ควรบางน้อยกว่า 1.5 เซนติเมตร และไม่ควรรหนาเกิน 5 เซนติเมตรโดยภาวะรกบางจะทำให้เลือดของทารกขาดสารอาหารและออกซิเจนรวมทั้งขับถ่ายคาร์บอนไดออกไซด์และของเสียได้น้อย^(22,23)

สรุป

รกและเยื่อหุ้มทารกเป็นส่วนที่เชื่อมต่อระหว่างทารกกับมารดา การเจริญและพัฒนาที่เหมาะสม จะทำให้การตั้งครรภ์และการคลอดดำเนินไปได้อย่างสมบูรณ์ ในกรณีที่มีความผิดปกติเกิดขึ้นกับรกหรือเยื่อหุ้มทารกอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนต่อทารกได้ ภาวะเนื้อรกตายซึ่งอาจมีสาเหตุส่วนหนึ่งมาจากมารดา เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง โรคระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ภาวะช็อค ภาวะติดเชื้อในร่างกาย ภาวะทุพโภชนา หรือการได้รับสารเสพติดบางชนิด เช่น cocaine, nicotine ดังนั้นการวินิจฉัยหาสาเหตุและรักษาภาวะเนื้อรกตายรวมทั้งสืบค้นได้ตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์มารดาจะช่วยทำให้เกิด perinatal outcome ที่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. Kazzi GM, Evans MI, Sokol RJ, Sabbagha RE. Placental maturation and thickness. In : Sabbagha RE, editor. Diagnostic ultrasound applied to Obstetrics and Gynecology . 3rd ed. Philadelphia : JB Lippincott Company ; 1994 : 289 – 98.

2. Muller LMM . Ultrasound assessment of the placenta , and clinical assessment of the placenta growth. In : Redmann CWG, Sargent IL and Starkey PM, editors. The human placenta. Oxford : Blackwell Scientific Publications ; 1993 : 155-89.

3. Spirt BA, Gordon LP. The placenta and cervix. In : McGahan JP, Porto M , editors. Diagnostic obstetrical ultrasound . Philadelphia : JB Lippincott Company ; 1944 : 84 – 88.

4. Smith SC, Baker PN, Symonds ME. Placental apoptosis in normal human pregnancy. Am J Obstetrics Gynecology 1997 ; 177 : 57-65

5. Barclay D, Evans K , Fox R . Ultrasound diagnosed placental infarction in a women with recurrent fetal growth restriction, Journal obstetrics and Gynecology 2005,25(2) : 200 – 1.

6. World health Organization. The World Health Report 1998. Life in the 21 st century: a vision for all. Geneva : WHO ; 1998 : p.97.

7. Julie AQ, Sharon FE. The impact of continuing, illegal drug use on teenage pregnancy outcomes – a prospective cohort study. Br J obstetric Gynecol 2002 ; 109 : 1148 - 53.

8. Agustin CD, Juse MB, Cristing L. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: cross sectional study – American Journal obstetric Gynecol 2005 ; 192 : 342-9.

9. Chineta RE, Michael KI, William LG. Risk of adverse pregnancy outcomes in young adolescent parturients in an inner-city hospital. American journal obstetric Gynecol 2002 ; 186 : 918-20.

10. Moini A, Riazi K, Mehrparvar AH. Pregnancy and labor complications in teenagers in Tehran. Inter J Gynecol Obstet 2002 ; 78 : 245-7.

11. Hugh SM, Karen BL, kathryn LR. Adolescence and very low birth weight infants a disproportionate association. Obstetric Gynecol 1996 ; 87 : 83-6.

12. Roquer JM, Figueras J, Botet F, Jimenez R: Influence on fetal growth of exposure to tobacco smoke during pregnancy. Acta Paediatr 1995 ; 84 : 118-121.

13. Frank P, McNamee R, Hannaford PC, Kay CR: Effect of changes in maternal smoking habits in early pregnancy on infant birthweight. Br J Gen Pract 1994 ; 44 : 57-59.
14. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, 7th ed. San Francisco : Appleton and Lange ;1998. p. 90-2.
15. Hill AB. A short text book of medical statistics, 10th ed. London : ELBS ; 1977. p.127-36.
16. Lehtovirta P, Fross M, Kariniemi V, Ruuramo I. Acute effects of smoking on fetal heart rate variability. Br J Obstet Gynaecology 1983 ; 90 : 3-6.
17. Tominaga T, Page EW. Accommodation of human placenta in hypoxia. Am J Obstet Gynecology 1966 ; 94 : 679-91.
18. Wingerd J, Christianson R, Lovitt WV, Schoen EJ. Placental ration in white and black women. Ratio to smoking and anaemia. Am J Obstet Gynaecol 1976 ; 124 : 671-90.
19. Mulcahy R, Murphy J, Matin F. Placental changes and maternal weight in smoking and non smoking mothers. Am J Obstet Gynaecol 1970 ; 106 : 703-4.
20. Ananth CV, Smulian SC, Vintzileos AM : Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy : A meta - analysis of observational studies. Obstet Gynecol 1999 ; 93 : 622-8)
21. Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J. Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and academic achievement in childhood: Prospective evidence from a Dutch birth cohort. Early Hum Dev 2003 ; 75 : 21-33.
22. Wolf H. Oosting H, Treffers PE. Placental volume measurement by ultrasonography: Evaluation of the method. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 156 : 1191-94.
23. Hoddick WK, Mahony BS, Callen PW, Filly RA. Placental thickness. J Ultrasound Med 1985 ; 4 : 479-82.
24. Mandsager NT, Bendon R. Maternal floor infarction of the placenta : prenatal diagnosis and clinical significance. Obstetric gynecology 1994 May; 85 (5 pt1) : 750 – 4.