



**T.C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ ANABİLİM DALI**

HİPERTANSİF GEBELİKLERDE MEVSİMSSEL DAĞILIM

**DR. SERDAR NEMLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR 2014



T.C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ ANABİLİM DALI

HİPERTANSİF GEBELİKLERDE MEVSİMSEL DAĞILIM

DR. SERDAR NEMLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TALİP GÜL

DİYARBAKIR 2014

ÖNSÖZ VE TEŞEKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince klinik ve cerrahi tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr.Talip GÜL, Prof. Dr.Ahmet YALINKAYA, Doç. Dr.M.Erdal SAK, Doç.Dr. M.Sıddık EVSEN, Yrd. Doç.Dr.Abdulkadir TURGUT, Yrd. Doç.Dr. Ali Özler'e, Yrd. Doç. Dr. M. Sait İÇEN, Yrd. Doç. Dr. Senem YAMAN TUNÇ, Yrd. Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr.Talip GÜL' e teşekkürlerimi sunanm.

İstatiksel analizlerin hazırlanmasında bana yardımcı olan sayın Prof. Dr. Yusuf ÇELİK' e teşekkür ederim.

Rotasyonlarım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum, Anabilim Dalları öğretim üyelerine saygılarımı sunanm.

Uzmanlık süresince klinikte ve ameliyathanede beraber çalıştığım doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığımın iyi ve kötü günlerinde her zaman yanımda olan ve beni destekleyen sevgili aileme, eşime ve iki kızıma sevgilerimi sunarım.

Dr. SERDAR NEMLİ

ÖZET

Amaç: Preeklampsi materno-fetal morbidite ile mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Son yıllarda mevsimsel preeklampsi prevalansındaki değişiklikler dikkati çekmektedir. Bu nedenle çalışmamızda mevsimsel değişkenliklerin hipertansif gebelik sıklığını nasıl değiştirdiğini inceledik.

Yöntem ve Gereçler: 1 Ocak 2013 ve 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi obstetrik kliniğine hipertansif gebelik nedeniyle yatışı yapılan 578 hasta retrospektif olarak incelendi. Primer hipertansiyon, hafif preeklampsi, ağır preeklampsi, eklampsi, hellp, süperempoze preeklampsi tanıları doğrulanan 480 hasta çalışmaya dahil edildi. Aylık periyotlar halinde bu hastalıkların görülme sıklığı ile mevsimler arasındaki olası ilişki incelendi.

Bulgular: Hipertansif gebeliklerin mevsimsel dağılımının 147 hasta (%30,6) ile en çok kış, en az 88 hasta (%18,3) ile yaz aylarında olduğu izlendi. İkinci sıklıkta hastanın geldiği mevsim 139 hasta (% 29) ile ilkbahar, üçüncü sıklıkta ise 106 hasta (% 22,1) ile sonbahar olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda hipertansif gebeliklerin mevsimsel dağılımı anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Mevsimsel değişikliklerin preeklampsi prevalansı üzerindeki etkisi ile ilgili literatürde çelişkili sonuçların bulunmasının nedeni, coğrafi ve iklimsel değişikliklerin farklı olmasının yanı sıra yapılan çalışmaların çoğunlukla tek merkezli çalışmalar olmasıdır. Diğer taraftan ağır preeklampsi ile ilgili veriler çok daha az olup ülkemizde ve dünyada geniş kapsamlı, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: preeklampsi, aylar, mevsim, hipertansif gebelik, eklampsi, help, süperempoze preeklampsi, kronik hipertansiyon

ABSTRACT

Objective: Preeclampsia is one of the leading causes of maternofatal morbidity and mortality. In recent years, seasonal changes in the prevalence of preeclampsia is noteworthy. Therefore, we analyzed effect of seasonal variations on the prevalence of hypertensive pregnancies.

Materials and Methods : 578 patients ,that had hospitalized in Dicle University School of Medicine Obstetrics Department between the time period 01/01/2013-31/12/2013 because of hypertensive pregnancy ,were retrospectively analyzed. 480 patients who had diagnosed as primary hypertension, mild preeclampsia, Severe preeclampsia, eclampsia, HELLP, superimposed preeclampsia included at the study. We investigated the relation between seasons and prevalence of diseases in monthly periods.

Results: It has been seen that in hypertensive pregnancy, seasonal distribution is at the most during winter with 147 patients (%30,6), at the least with 88 patients (%18,3) during summer time; in the second frequency the period when the patient comes, is with 139 patients (%29) during spring, the third frequency is with 106 patients (%22,1) during autumn.

Conclusion: In our study hypertensive pregnancy has significant differences in seasonal distributions. The reason why conflicting results were found in literature regarding the effect of seasonal effect over preeclampsia prevalence is geographical and seasonal differences and also the conducted studies are mostly at one center originated. On the other hand, data concerning heavy preeclampsia are less; therefore it is required more centered and large scale studies in the world.

Keywords: preeclampsia, months, seasons , hypertensive pregnancy , eclampsia , hellp, superimposed preeclampsia, chronic hypertension

İÇİNDEKİLER

sayfalar

ÖNSÖZ	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v-iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gebelik Ve Hipertansiyon.....	3
2.2. Gebelikte Görülen Hipertansiyonun Sınıflandırılması.....	3
2.2.1. Gestasyonel hipertansiyon.....	5
2.2.2. Kronik hipertansiyon.....	5
2.2.3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi.....	6
2.2.4. Preeklampsi.....	6
2.2.5. Eklampsi.....	9
2.3. HELLP Sendromu.....	10
2.3.1. HELLP sendromu komponentleri.....	10
2.4. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar.....	10
2.5. Preeklampsiye Yatkınlığı Arttıran Durumlar.....	12
2.6. Preeklampsi Öngörüsü.....	13
2.7. Preeklampsi Etiyolojisi.....	14
2.8. Preeklampsinin Patofizyolojisi.....	16
2.8.1. Preeklampsinin plasantasyon ve immünolojik teorileri.....	16
2.8.2. Plasental debris ve sinsityotrofoblastların dökülmesi teorileri.....	20
2.8.3. Endotelyal hücre aktivasyonu ve inflamasyonuna dair teoriler.....	21
2.8.4. Genler ve genetik etkilenme teorileri.....	22
2.9. Preeklampsinin Yönetiminde Temel Prensipler.....	24
3. MATERYAL VE METOT.....	25
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ.....	55
7. KAYNAKLAR.....	56

KISALTMALAR

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists
Alb: Albumin
ALT: Alanin Transferaz
AST: Aspartat Transferaz
BGT: Bozulmuş glukoz toleransı
C3: Kompleman 3
Cre: Kreatinin
CRP: C-Reaktif Protein
DİC: Dissemine intravasküler koagulopati
DKB: Diastolik kan basıncı
DNA: Deoksiribonükleik asid
Glu: Gukoz
Hb : Hemoglobin
HELLP: Hemolysis, Elevated Liver, Low Platelet
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HLA: Human lökosit antijeni
HT: Hipertansiyon
Htc: Hemotokrit
ICSI: İntrastoplazmik sperm enjeksiyon
IFN: İnterferon
IGF: İnsülin groft faktör
IgG: İmmünglobulin G
IL: İnterlökün
IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği
IUMF: İntrauterin mort fetus
KAH: Koroner arter hastalığı
KC: Karaciğer
KCFT: Karaciğer fonksiyon testi
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
MS: Metabolik sendrom
NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program Working Group
NK: Natural killer hücreleri
NO: Nitrik Oksit
PA: Plazminojen aktivatör
PGI2: Prostatiklin2
PIGF: Plasenta kaynaklı büyüme faktörü
PIH : Gebeliğin İndüklediği Hipertansiyon
Plt : Platelet
sFlt: Vasküler endotel büyüme faktörü
SKB: Sistolik kan basıncı
SSS: Santral sinir sistemi
SLE: Sistemik lupus eritemozis

RDS: Respiratuvar distress sendromu
TG: Trigliserit
TGFB-1: Transforming growth faktör -1
TNF: Tümör nekroz faktör
TXA2: Tromboksan A2
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VH: Vücut kitle indeksi
WBC: Lökosit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti'nin kabul ettiği sınıflama sistemi

Tablo 2. Hafif ve şiddetli preeklampsinin ayrımı için kriterler

Tablo 3. Preeklampsinin maternal ve perinatal sonuçları

Tablo 4. Preeklampsie yatkınlığı arttıran durumlar

Tablo 5. Parametreler ve ortalama değerler

Tablo 6. Yaş grubu

Tablo 7. Gravide grubu

Tablo 8. Yatış süresi

Tablo 9. Gebelik haftası

Tablo 10. Trombosit grubu

Tablo 11. Tanılar ve oranları

Tablo 12. Tanılara göre hastanede yatış süreleri

Tablo 13. Tanılara göre hafta dağılımı

Tablo 14. İllere göre hipertansif gebe sayısı ve yüzdesi

Tablo 15. Hipertansiyon öyküsü

Tablo16. Tanı ve gravide ilişkisi

Tablo 17. Aylara göre hipertansif gebelik sayısı ve yüzdesi

Tablo 18. Hipertansif gebeliklerde Mevsimsel dağılımı

Tablo 19. Tanıların aylara göre dağılımı

Tablo 20. Tanıların mevsimsel dağılımı

Tablo 21. İllere göre mevsimsel dağılım

Tablo 22. İllerin aylara göre dağılımı

Tablo 23. İllere göre tanıların dağılımı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Preeklampsia bulguları

Şekil 2. Preeklampsinin etyopatogenezi ve end-organ sonuçları

Şekil 3. Preeklampsinin patofizyolojisi

Şekil 4. Preeklampsia ve normal gebelikte vasküler değişiklikler

Şekil 5. Preeklampside vasküler disfonksiyon

Şekil 6. Hipertansif gebeliklerin aylara göre dağılımı

Şekil 7. Hipertansif gebeliklerde mevsimsel dağılım

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadının hayatında önemli bir dönem olan gebelik, genellikle normal seyretmesine rağmen, gebelikte birlikte ortaya çıkan bazı hastalıklar, hem anne hem de fetusta olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Yüksek riskli gebelik olarak adlandırılan bu gebelik grubunun, erken tanı, yakın takip ve uygun tedavisi gebelik sonuçlarını iyileştirebilmektedir.

Gebelikte hipertansif hastalıklar, tüm gebeliklerin %5-10'unu komplike eden ve azımsanamıyacak oranda görülen yüksek riskli durumlardan biridir (1). Preeklampsisi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olup, fetal ve maternal morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli hipertansif hastalıklardandır. Özellikle doğum öncesi bakım hizmetlerinden yeterince faydalanamayan bölgelerde sık görülmekte olup maternal ölüm nedenleri arasında önemli bir yer almaktadır (2). Preeklampsisi için primigravid olma, çok genç veya ileri yaşta olma, diabetes veya hipertansiyon gibi sistemik hastalıklara sahip olma ve önceki gebelikte preeklampsisi öyküsü gibi yüksek risk faktörleri bildirilmekle birlikte, etyolojisi halen tam olarak aydınlatılmamıştır (3). Preeklampsinin patofizyolojisinde birçok farklı faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. İmmünolojik adaptasyon bozukluğu, anormal vazokonstriktör tonusun artması, prostaglandin dengesizliği, inkomplet trofoblastik invazyon, beslenme faktörleri, genetik faktörler, plasental iskemi, vasküler endotelial hasar ve koagülasyon anormallikleri ileri sürülen teorilerdendir (1,4).

Son yıllardaki araştırmalar, preeklampsisi için bazı major risk faktörlerini belirlemiştir. Bu risk faktörlerinin tespit edilip, bunlara yönelik önlem alınması, preeklampsisi sıklığını azaltmaya ve erken tanı konmasına yardımcı olabilmektedir (5). Preeklampsisiye bağlı perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilmek için, preeklampsinin öngörülebilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir (4).

Yine yapılan gözlemlerde bazı aylarda hastanelere preeklampsisi tanısı ile yatan hastaların sayısında artış dikkati çekmiş ve bunun sonucunda preeklampsinin aylara göre dağılımı ve bu dağılımdaki mevsimsel farklılıklar ilgi konusu olmuştur. Ancak coğrafi değişiklikler ile ilintili olarak görülen farklı mevsim şekilleri nedeniyle diğer ülkelerde yapılan bu konudaki çalışmalar ülkemizi temsil etmemektedir.

Son yıllarda mevsimsel preeklampsisi prevalansındaki değişiklikler dikkati çekmektedir. Bu nedenle çalışmamızda tek merkezde kronik hipertansiyon, hafif

preeklampsi, ağır preeklampsi, eklampsi, hellp, süperempoze preeklampsi tanısı alan hastaların mevsimlere göre dağılımının araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelik ve Hipertansiyon

Hipertansiyon, tüm gebeliklerin % 5-10'unda rastlanıp, dünyadaki hem maternal hem de perinatal mortalitenin en sık rastlanan dört sebebinden biridir. Genel olarak gebelikten önce mevcut olan kronik hipertansiyon ile gebeliğin neden olduğu hipertansiyon (PIH = pregnancy induced hypertension) olarak ayırımı yapılabilir. Preeklampsisi gebeliğin neden olduğu hipertansiyondur. Etyolojisi çok sayıdaki araştırmalara rağmen hala açıklanamamıştır. Hafif ve şiddetli formları olan preeklampsinin öngörümünde ve bu iki formun ayırımında kullanılmak üzere belirteçler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Çünkü preeklampsinin öngörümü, bu hastalığın önlenmesi için tedbirler alınmasını sağlayacağı gibi, sözü geçen iki klinik formun ayırt edilmesi, gerek maternal gerekse fetal prognozların iyileştirilmesine yol açacaktır.

2.2. Gebelikte Görülen Hipertansiyonun Sınıflaması

Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEP), gebelikte hipertansiyon tanısı konusunda uzun süredir var olan karmaşık terminolojiyi belli bir düzene sokmak için, yeni bir sınıflandırma sistemi önerdi. Bu sınıflandırma sistemine göre, gebelikle ilişkili hipertansif hastalıklar 4 gruba ayrılmıştır (6).

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Kronik hipertansiyon
3. Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsisi
4. Preeklampsisi,
5. Eklampsisi

Tablo 1: Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti'nin kabul ettiği sınıflama sistemi.

Gestasyonel Hipertansiyon	Preeklampsinin Major Kriterleri	Preeklampsinin Minör Kriterleri	Eklampsi	Süperimpoze Preeklampsi	Kr. Hipertansiyon
Proteinüri (-)	TA $\geq$ 160/110 mm Hg saptanması	20. haftadan sonra TA $\geq$ 140/90 mm Hg saptanması	Konvülsiyon	Hipertansiyonu olduğu bilinen hastada 20. hafta sonra proteinüri saptanması	Tansiyonun gebelikten veya 20. haftadan önce TA $\geq$ 140/90 mm Hg olması ilk kez gebelikte saptanan TA $\geq$ 140/90 mm Hg olması
ilk kez gebelikte saptanan TA $\geq$ 140/90 mm Hg olması	Proteinürinin 2gr/24h veya stikle iki veya daha fazla pozitiflik	24 saatlik idrarda 300 mg proteinüri veya stikle bir pozitif proteinüri varlığı		20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon ve proteinürisi olduğu bilinen hastada proteinüri ve tansiyon artışı veya Plt < 100.000/mm ³ olması	12.haftadan sonra devam eden ve 20. haftadan önce saptanan TA $\geq$ 140/90 mm Hg olması.
Tansiyonun 12. haftada normale dönmesi beklenir	Serum Cre > 1,2mg/dl				
Sadece postpartum tanı mümkün	PLT < 100.000 mm ³				
Hasta PE'nin diğer bulgularını gösterebilir	Mikroanjiopatik hemoliz veya LDH artışı				
	AST ve ALT artışı				
	Baş ağrısı, vizüel veya serebral bozukluk, epigastrik ağrı				

2.2.1. Gestasyonel hipertansiyon

Gebelikte en sık rastlanılan hipertansiyon sebebi gestasyonel hipertansiyondur. Gestasyonel hipertansiyon tüm doğumların %5-10'unda görülmektedir. Sağlıklı nullipar kadınlarda sıklığı %6-17, sağlıklı multipar kadınlarda ise %2-4'tür (7). Gestasyonel hipertansiyon, gebelik öncesi ve gebeliğin 20. haftasından önce tansiyon değerleri normal olduğu bilinen gebelerde, en az 6 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının > 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının > 90 mmHg olması ve beraberinde proteinüri yokluğu olarak tanımlanmaktadır. Kan basıncı en geç postpartum 12. haftada normale döner. Kesin tanı postpartum konulabilir. Gestasyonel hipertansiyonda preeklampsinin başağrısı, trombositopeni, epigastrik hassasiyet gibi bulguları görülebilir. Bu bulguların eşlik ettiği hastalarda preeklampsi gelişme riski daha yüksektir (8).

2.2.2. Kronik hipertansiyon

Kronik hipertansiyon tanısı koyabilmek için;

- Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması
- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda)
- Postpartum 12. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekmektedir (9).

Etyolojisi multifaktöriyel olmasına karşın hastaların büyük bir kısmında hipertansiyonun sebebi bilinmemektedir. Kronik hipertansiyon genellikle 30 yaş üstü, obez, multigravid diğer organ patolojileri olan hastalarda sıktır. Hipertansiyonda güçlü bir aile hikayesi mevcuttur. Hasta gebe olsun veya olmasın kronik hipertansiyon kalpte ventriküler hipertrofi ve buna bağlı olarak kardiovasküler yetersizlik, serebrovasküler olay ve böbrek hasarına neden olup önemli bir morbidite nedenidir. Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır (8).

2.2.3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi

Kronik hipertansiyon tanısı konmuş bir gebede 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının yükselmesi ve buna proteinüri eşlik etmesidir. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için önemli bir tehlike oluşturur. Kronik hipertansiyonun hafif şeklinde preeklampsi oranı %5.2-18.8 arasında iken şiddetli şeklinde bu oran %54-100 olarak değişmektedir. Bu hastalarda kullanılan antihipertansif tedavi, preeklampsi gelişmesini engellemede yetersiz kalabilmektedir (9).

Kronik hipertansiyonu olan gebeler tipik olarak 24. gebelik haftasından sonra daha da kötüleşir ve kronik hipertansiyon olmadan preeklampsi gelişen gebelere göre daha ağır seyreder (10). 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olan gebe kadında, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncında ani artış (sistolik kan basıncı >160mmHg ve/veya diastolik kan basıncı >110mmHg) olması ve epigastrik ağrı, baş ağrısı, görme bozukluğu gibi semptomlar ve/veya trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi laboratuvar bulguları eşlik etmesi, süperempoze preeklampsiyi akla getirmelidir (10).

2.2.4. Preeklampsi

Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyona eşlik eden proteinüri ve/veya ödem olduğu bir hastalıktır. Genel popülasyonda ortalama insidans %6-7 olarak kabul edilmektedir. Geçirilmiş preeklampsi öyküsü olanlarda insidans % 18'dir. İkiz gebelerde tek gebeliği olanlara oranla preeklampsinin şiddeti de artmaktadır.

Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsi ve eklampsi, gebelikte maternal mortalitenin %30' undan sorumlu tutulmaktadır. Preeklampsi; gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve hidrops fetalis gibi durumlarda 20. gebelik haftasından önce de görülebilir. (11,12). Kan basıncı yüksekliği, preeklampsi tanısı için en önemli parametredir. Hipertansiyon, preeklampsinin genellikle en erken ve en sık görülen klinik bulgusudur. Hipertansiyon tanısı, gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir hastada 20. gebelik haftasından sonra en az 6 saat aralıklarla, en az iki kez yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde ve diastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olmasıyla konulur. Kan basıncı

ölçümü öncesi hasta en az 10 dakika dinlendirilmeli ve son 30 dakika içinde kafein almamış ve sigara içmemiş olmalıdır (6).

Proteinüri ise 300mg/24 saat olarak tarif edilir. 24 saat idrar toplama imkanı yoksa proteinüri en az 6 saat arayla yapılan iki ölçümde idrarda 30mg/dl protein (en az +1, dipstik ile) olarak tanımlanmaktadır (13). Yapılan bir çalışmada, stik testindeki proteinin, 24 saatlik idrardaki proteine oran ile zayıf korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu nedenle, 24 saatlik idrarda protein ölçümü, proteinüri kesin tanısı için gerekli görülmektedir. Şiddetli proteinüri, 24 saatlik idrarda en az 5gr protein varlığı olarak tanımlanmıştır. İdrar dipstik testi şiddetli proteinüri tanısında kullanılmamalıdır (14). Proteinüri yokluğunda preeklamps tanısı, gestasyonel hipertansiyona; baş ağnsı, görme bulanıklığı, bulantı ve kusmaya eşlik eden sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, intrauterin gelişme geriliği, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliği gibi bulguların eşlik etmesiyle konulabilmektedir.

Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artmasıyla oluşur. Ödem, birçok normal gebe kadında görüldüğü için günümüzde tanısal kriter olmaktan çıkarılmıştır. Preeklampsinin ödemi patolojiktir ve elleri, yüzü, tüm vücudu içerir. Özellikle sabahları görülür ancak preeklampside ödem bulunmayabilir. Karaciğerde iskemi sonucu infarkt hatta subkapsüler kanama oluşarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve nadir de olsa karaciğer rüptürü izlenebilir.

Renal tutulum ağır olduğu zaman, renal damar vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak plasma kreatinin seviyesi artar. Preeklampitik hastalarda glomerüler lezyonlara bağlı geç dönemde proteinüri ortaya çıkar. Hipertansiyonun proteinüri ile birlikteliğinin perinatal mortalite ve morbidite riskini artırdığı gösterilmiştir.



1

Şekil 1: Preeklampsi bulguları

. Preeklampside retinal arter vazospazmı ve retina dekolmanına bağlı olarak görme bozukluğu izlenebilir. Mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle trombositopeni ortaya çıkmaktadır (8). Ayrıca mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle hemoglobinemi, hemoglobüri ve hiperbilirubinemi oluşması hastalığın ağırlığını gösterir. Preeklampsik hastalarda eklampsi gelişiminin nedeni olarak serebral vazospazm düşünülmektedir (13).

Preeklampsi ağır ve hafif olarak ikiye ayrılmaktadır. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), aşağıdaki kriterlerden bir veya birden fazlasının bulunuşunu şiddetli preeklampsi olarak tanımlamıştır (13).

- Yatak istirahati esnasında, en az 6 saat ara ile yapılan kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncı >160 mmHg ve diastolik kan basıncının >110 mmHg ölçülmesi
- 24 saatlik idrar örneğinde 5 gr veya daha fazla veya en az 4 saat aralıklarla rastgele toplanmış 2 idrar örneğinde 3+ veya daha fazla proteinüri
- Oligüri (<500 ml/24 saat)
- Serebral ve görsel rahatsızlık
- Epigastrik ağrı, bulantı ve kusma
- Pulmoner ödem veya siyanoz
- Karaciğer fonksiyonlarında bozulma

- Trombositopeni
- İntrauterin gelişme geriliği (IUGR)

Preeklampsinin klinik olarak ağır ve hafif olarak ayırımının yapılması önemlidir. Bu ayırım kriterleri Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Hafif ve şiddetli preeklampsinin ayırımı için kriterler

Anormal bulgu	Hafif	Şiddetli
Diastolik kan basıncı	< 100 mm Hg	110 mm Hg ve üzer
Proteinüri	Eser -1+ arası	Sebat eden 2+ ve üz
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu	Yok	Var
Üst karın ağrısı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Cre	Normal	Artmış
Trombositopeni	Yok	Var
Karaciger enzim Artısı	Minimal	Belirgin

2.2.5. Eklampsi

Preeklampsi tedavi edilmezse komplike olarak eklampsiye dönüşebilmektedir. Eklampsi, preeklampsi tablosuna başka bir nedene bağlanamayan konvülziyonların eşlik etmesidir (16). Bu konvülziyonlar grand-mall tipindedir. Doğumdan önce, doğumdan sonra veya doğum sırasında ortaya çıkabilirler. Postpartum konvülziyonların %50’si doğumdan sonraki ilk 48 saat içerisinde ortaya çıkar. Ancak postpartum 6. haftaya kadar görülebilmektedir (17). Konvülziyonlar ve mental durum değişikliklerinin en önemli nedeni hipertansif ensefalopatidir. Eklampsi, preeklampitik hastaların %1’inde ve tüm doğumların %0.1-0.5’inde görülür (18,19). Eklampsinin major komplikasyonları arasında; %10 dekolman plasenta, %7 nörolojik defekt, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler

arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit edilmiştir (8).

2.3. Hellp Sendromu

İlk kez Weinstein tarafından 1985'te tanımlanmıştır. Ciddi karaciğer tutulumu ile birlikte endotel hasarına bağlı olarak trombosit agregasyonu ve mikroanjiopatik hemolitik anemi ile karakterizedir. Tüm preeklamp tiklerin %2-12'sinde, ağır preeklamp si ve eklamp si olgularının %20'sinde tespit edilmiştir (20). Olguların %70'inde antepartum, %30'unda postpartum görülür. Hastaların çoğu 27.-36. gebelik haftaları arasındadır (8). HELLP sendromu: Hemoliz-H (hemolysis), karaciğer enzim yüksekliği- EL (elevated liver enzym), düşük platelet sayısı-LP (low platelets) ile karakterize bir durumdur.

2.3.1. Hellp sendromu komponentleri

1. SGOT(AST) ve SGPT(ALT) >70U/l
2. Düşük trombosit sayısı<100000
3. Hemoliz: Anormal periferik yayma, 600 IU üzerinde LDH ve bilirubin düzeyinde artma (>1.2 mg/dl)
4. Bulantı, kusma, şiddetli epigastrik ağrı. Sıklıkla sağ üst kadr an ağrısı tabloya eşlik eder.

2.4. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Preeklamp si ve eklamp si, perinatal morbidite ve mortalitede belirgin derecede artışa neden olan obstetrik hastalıklardır. Preeklamp tiklerde %5-14 arasında olan perinatal mortalite, eklamp tiklerde %13-37,9 arasında değişmektedir (22).

Preeklamp side karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir (Tablo 3). Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir. Preeklamp side maternal mortalite çok nadir olmasına karşın (22), eklamp side bu oran %0-17.5 arasında değişmektedir (21,22,23).

Tablo 3. Preeklampsinin maternal ve perinatal sonuçları

MATERNAL SONUÇLAR	PERİNATAL SONUÇLAR
Serebral kanama	IUGR
Kortikal körlük	Fetal asfiksi
Retinal yırtılma	Perinatal ölüm
Hepatik rüptür	İatrojenik prematürite
Pulmoner ödem	RDS
DİC	Oligohidroamnios
Akut renal kortikal veya tübüler nekroz	Nekrotizan enterokolit
Ablasyo plasenta	Bronkopulmoner displazi
Maternal ölüm	IUMF
KC yetmezliği	

Preeklampside artmış fetal morbiditeye rağmen tansiyondaki yükseklik ile perinatal sonuç arasında doğru orantı yoktur. IUGR olma riski, erken ortaya çıkan preeklampside artmaktadır. Antihipertansif kullanımında ise perfüzyon basıncındaki düşme nedeniyle fetusa yetersiz kan akımı riski söz konusudur.

Preeklampsie kendisi yüksek perinatal mortaliteye sebep olurken aynı zamanda prematüriteye ve ablasyo plasentaya yol açarak da bu oranı arttırır. Kontrol altına alınamayan preeklampsinin tek tedavisi gebelik haftasına bakılmaksızın gebeliğin sonlandırılmasıdır.

2.5. Preeklampsiye Yatkınlığı Arttıran Durumlar

Preeklampsiye yatkınlığı arttıran durumlar incelendiğinde kadına, erkeğe ve çocuğa ait faktörler olarak üçe ayrılabilir. Tablo 4’de preeklampsi için risk faktörleri görülebilmektedir.

Tablo 4. Preeklampsiye yatkınlığı arttıran durumlar

HASTA İLE İLGİLİ FAKTÖRLER	PARTNER İLE İLGİLİ FAKTÖRLER	GEBELİKLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER
Yaş	Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının kocası ile evli olmak	Çoğul gebelik
Nulliparite	Sınırlı sperm maruziyeti	Hidrops fetalis
Daha önce preeklampsi geçirmiş olmak	Donör inseminasyon	Kromozom anomalileri
Ailesel preeklampsi anamnezi	Oosit donasyonu	Mol hidatiform
Annenin spesifik bazı hastalıkları		
Esansiyel hipertansiyon		
Bazı spesifik renal hastalıklar		
Obesite		
İnsulin rezistansı, Diabetes Mellitus		
Trombofililer		
Otoimmün hastalıklar (SLE)		

2.6.Preeklampsia Öngörüsü

Dünya literatürü taraması sonucunda riskli grupta hastalığın öngörüsü için 100 den fazla test önerilmektedir (24,25). Değişik testler için biriken veri sonucu ve testler arasındaki uyumsuzluk nedeniyle, klinik testlerin hiçbirisi klinik pratikte tarama testi olarak yeterli güvenilirlikte değildir (24,26).

Tarama Testleri

Anjiotensin II infüzyon testi: Basamaklı olarak yapılan infüzyonla diastolik kan basıncının 20 mmHg yükseltilmesi için anjiotensin II düzeyinin 8ng/kg/min (%20-40 preeklampsia oluşma riski)

Roll-over testi: Artmış vasküler cevabı ya da semptomatik sistem over aktivitesini gösterir. 28-32 hafta arasında yan yatış pozisyonundaki bir hastanın sırt üstü pozisyonuna geçişi sırasında diastolik kan basıncının en az 20 mmHg yükselmesi (%33 preeklampsia riski)

Maternal kanda artmış ürik asit düzeyi: Renal kan akımının azalması sonucu 24 haftada 5.9 ng/dl olması (%33 preeklampsia riski).

Hipokalsüri: 10-20 haftalarda bakılan idrar kalsiyum seviyesi (%33 preeklampsia riski).

İdrar kallikrein düzeyinin düşük olması

Plazma fibronektin düzeyinin yüksek olması: Endotel hasarı olduğunu gösterir.

Sitokin seviyelerinde artış

Maternal kanda artan fetal DNA hücreler ve sitokinler: 16-18 hafta

Koagülasyonun aktive olması: Platelet sayısında azalma, platelet volumünde artma, PAI- 1/PA-2 oranında artma , prostoglandin sentezinde azalma

Oksidatif stres belirtilçleri: Lipid peroksidasyonunda artış, antioksidanlarda azalma.

Uterin arter doppleri: Artmış utero plasental vasküler rezistans Diastolik dalga formunda karakteristik çentiklenme. 18-22. haftalarda yapılan uterin arter dopplerinde % 13 oranında artmış uterin arter rezistansı olan hastalara 24.haftada bu test tekrarlanırsa, anormal sonuç gelişenlerin ancak % 28 inde preeklampsia gelişmektedir.

Bu testlerin hiçbirisi preeklampsia gelişecek hastaları tahmin etmekte ideal değildir.

Preeklampsinin tarama testi yoktur.

2.7.Preeklampsi Etiyolojisi

Preeklampsi etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bir teoriler hastalığıdır. Bir çok teori öne sürülmüştür, ancak bunların çoğu zaman içinde doğrulanamamıştır. Fakat preeklampsinin trofoblastik doku varlığında var olan bir hastalık olduğu bilinmektedir. Gebeliğin sonlanmasıyla tedavi ediliyor olması bunu desteklemektedir.

Etiyolojisi hakkında kabul edilen 4 hipotez vardır.

1. İskemi

Preeklampsi hastalarında normal bir gebeye göre uteroplental yataktaki kan akımında belirgin azalma vardır. Bu kan akımındaki azalmanın doğurduğu iskemi sonucu olarak, trofoblast aşırı migrasyonu ve sınır dışına çıkışı ve bunun sebep olduğu endotel hasarı meydana gelmektedir.

2. VLDL ve albuminin toksisite önleyici etkisi

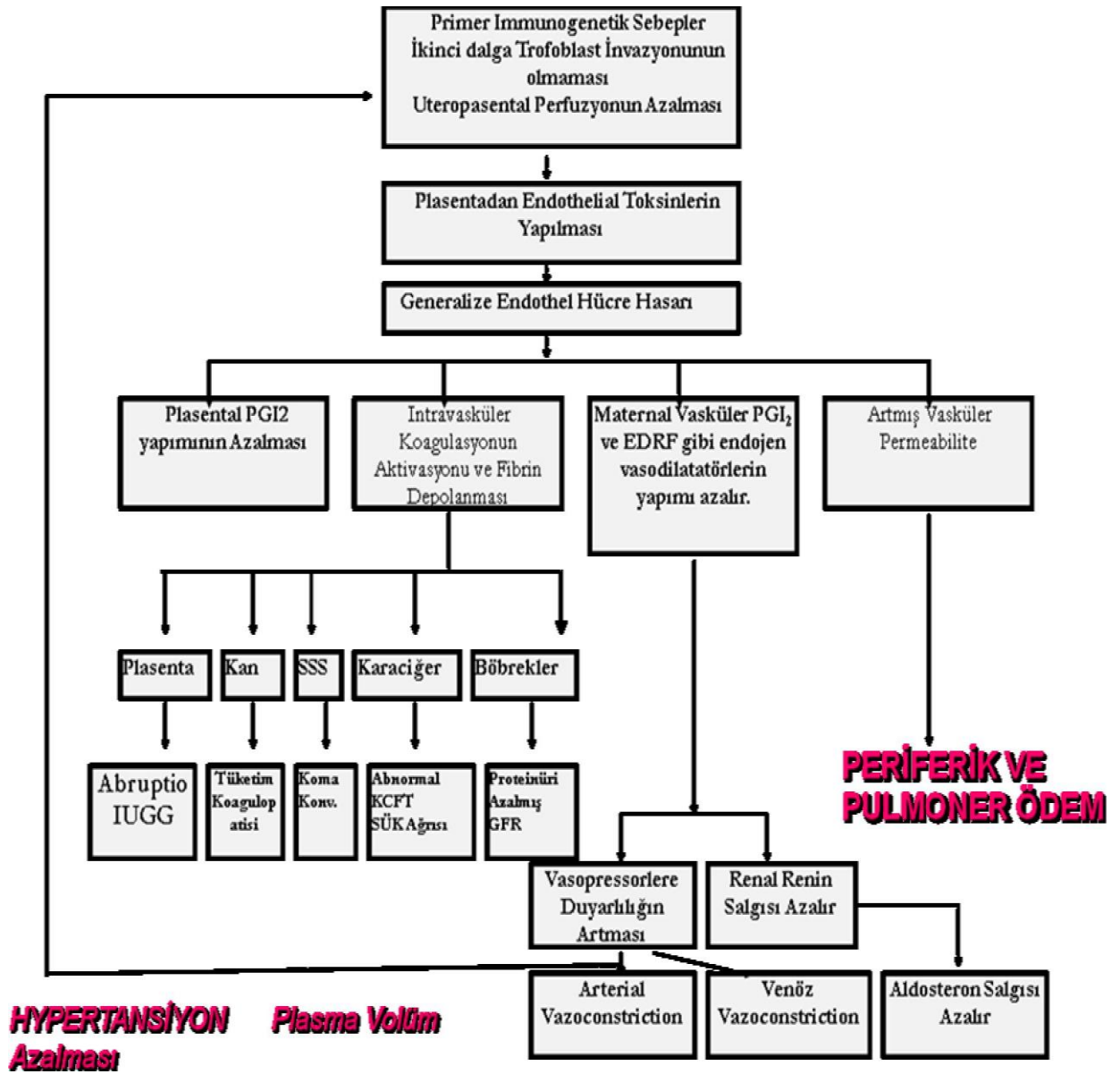
Gebelikte artan enerji ihtiyacını karşılayabilmek için nonesterifiye yağ asitleri mobilize olur. Albumin konsantrasyonu düşük olan kadında adipoz dokudan fazladan nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğere transportu albuminin antitoksik aktivitesini azaltır.

3. İmmün nedenler

Desidual lökositler ile sitotrofoblast hücreleri arasındaki etkileşim normal trofoblast invazyonu ve gelişimi için gereklidir. Bu immün maladaptasyon spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblast hücreleri tarafından yüzeysel invazyonuna ve artmış desidual sitokinlerin, proteolitik enzimlerin ve serbest radikallerinin sebep olduğu endotelial hücre disfonksiyonuna yol açar. Preeklampside görülen lezyonların nedeninin immunolojik olduğu ileri sürülmüştür. Preeklampitik ve eklampitik hastaların plasenta, böbrek, glomerul ve karaciğer Kupffer hücrelerinde IgG ve C3'den oluşan immün kompleksler saptanmıştır (27). HLA-A ve HLA-B antijenleri için homozigot olan gebelerde şiddetli preeklampsi daha sık görülmektedir. Anne ve fetus arasındaki artmış HLA (human lökosit antijeni) uyumsuzluğu ve azalmış immün cevap etiyolojide sorumlu tutulmaktadır.

4. Genetik yatkınlık

Preeklampsia ve eklampsinin gelişimi bir resesif gene veya tam olmayan penetransa sahip dominant bir gene bağlı olabilir. Penetrans fetal genotipe bağlı olabilir. Chesley, Cooper ve Liston hastalığın genetik temelini öne sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar eklampsili kadınların kız çocuklarında gelinlerine göre daha yüksek risk saptamışlar ve resesif bir genden bahsetmişlerdir. Bununla birlikte multifaktöryel kalıtımın da göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir.



Şekil 2. Preeklampsinin etyopatogenezi ve end-organ sonuçları

2.8.Preeklampsinin Patofizyolojisi

Preeklampsinin patofizyolojisini ait teoriler dört ana başlık altında toplanabilir;

1. Preeklampsinin plasentasyon ve immünolojik teorileri
2. Plasental debris ve sinsityotrofoblastların dökülme teorileri
3. Endotelial hücre aktivasyon ve inflamasyon teorileri
4. Genler ve genetik etkilenme teorileri

2.8.1. Preeklampsinin plasentasyon ve immünolojik teorileri

Plasentasyon direkt olmasa da, inflamatuvar sitokinleri arttırarak preeklampsiye eğilimi arttırmaktadır. Bu olayda belirleyici iki faktör; sitokinlerin artış miktarı ve artan sitokoinlere annenin verdiği immünolojik yanıt olmaktadır. Artan sitokinlerin fetal genlere, yanıtın anneye ait genlere bağlı olduğu düşünülmektedir (28). Bugünkü epidemiyolojik çalışmalar; annenin bebeğe karşı immünolojik bir maladaptasyonun olduğunu düşündürmektedir (29). Kadın genital yolunda biriken sperm bazı allerjik olayları başlatmaktadır. Bu inflamatuvar cevabı oluşturan temel neden seminal vezikül kaynaklı transforming growth faktör -1'dir (TGFB-1). Oluşan inflamatuvar cevap tip II immün yanıttır. Paternal antijenlere karşı oluşan tip II immün yanıtın tip I 'e dönüşmesini TGFB-1'in engellediği düşünülmektedir. Bu durumun küçük plasenta ve fetüsün kötü gelişimi ile ilgili olduğu savunulmaktadır (30). Peter ve ark. (31) sperm maruziyetinin mukozal alloimmünizasyona neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu durum sınırlı sperm maruziyeti olan gençlerde neden preeklampsinin fazla görüldüğünü açıklayabilir. Wang ve ark. (30) sperm hücreleri ile taşınan, daha önce sperme maruz kalmış , büyük kısmı koruyucu etkisi olan antijeni göstermişlerdir. Azospermisi olup, cerrahi olarak sperm alınarak intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılan hastalarda, masturbasyonla sperm toplanıp, klasik ICSI yapılan hastalara göre preeklampsi riski 3 kat daha fazla görülmektedir (32). Bu yüzden tekrarlayan antijen maruziyetinin çevresel sitokinlerinde etkisiyle (ör: TGFB-1) mukozal tolerans için gerekli olduğu düşünülmektedir (33).

Erken gestasyonel haftalarda sitotrofoblastik topluluk villusların uç kısmına yayılır ve trofoblastik topluluğu penetre ederek sinsityotrofoblastların üzerinden kayar, böylece sitotrofoblastik tabakayı oluştururlar. Trofoblastik hücreler desidual

tabakaya girip plasental yatağın myometriyumuna invaze olmaktadır. Öncelikle spiral arter girişleri ile temas haline geçip oradan lümene invaze olurlar, sonra da spiral arterlerin media tabakasına ulaşarak buradaki elastik kas ve sinir dokularını parçalarlar. Trofoblastik hücreler damar duvarı ile birleşerek, endotel tabakasını yeniden yapılandırır. Bu fizyolojik değişiklikler annenin vazomotor kontrolünde olmayan düşük dirençli arteriolar sistemi oluşturmada böylelikle fetusun büyümesi için yeterli kan akımını sağlamış olmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde sitotroblastik plaklar annenin güçlü kan akımından fetusu korumak için adeta bir kapakçık gibi davranarak intervillöz boşluktaki kan akımını ayarlarlar (34). Bazı otörler preeklampside bu mekanizmanın bozulduğunu, sitotroblastların adezyon reseptör fenotipini endotel hücre reseptörlerine benzetme özelliğini kaybettiğini ileri sürmüşlerdir. Bu hipotezle ilgili olarak, başlangıçta endovasküler trofoblast invazyonu olduğu için özellikle doğal killer hücrelerin (NK) ve interstisyel trofoblastların erken dönemdeki bozukluklardan sorumlu oldukları iddia edilmektedir (35).

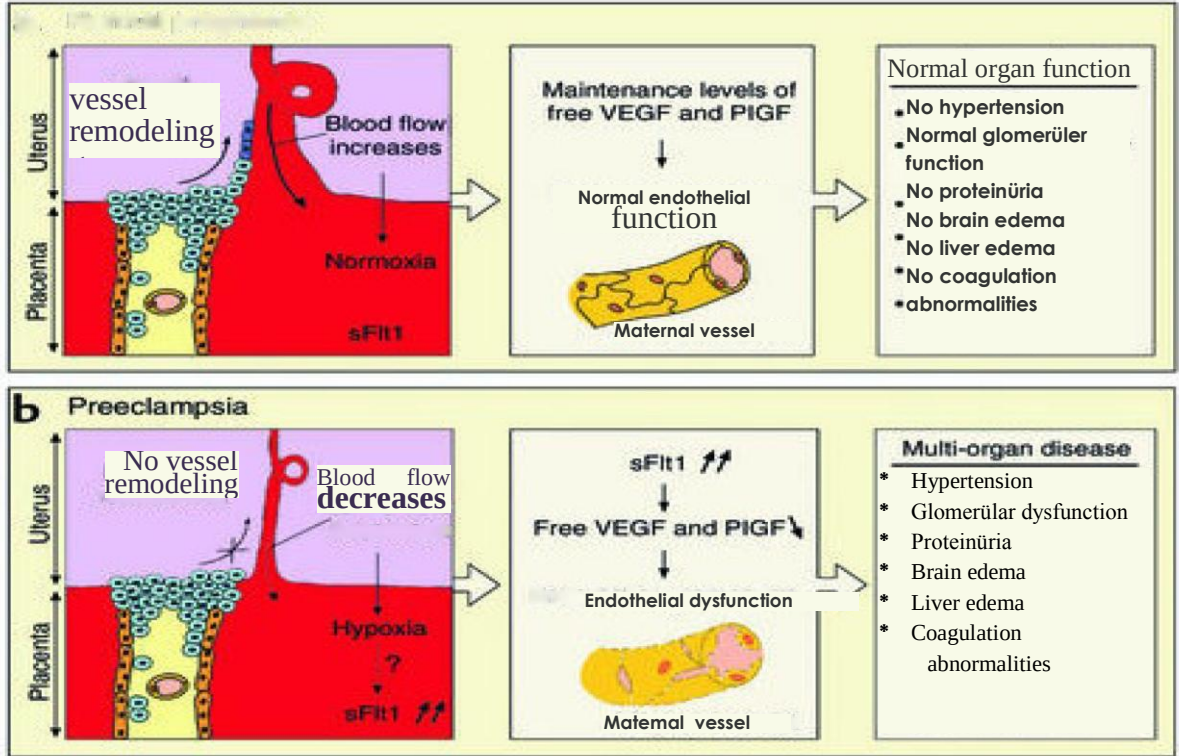
Dopler çalışmaları göstermiştir ki; ilk trimesterdeki intervillöz boşlukta sürekli kan akımının saptanması kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olup, normal gebeliklerde gerçek kan akımı ancak 12. haftada saptanabilmektedir (36). Burada önemli kabul edilen bir nokta da endovasküler trofoblastik invazyonun interstisyel invazyonun doğal bir parçası gibi görünmesidir. Gerçek desidua plasantasyonun ancak invazyonu sırasında oluşmaktadır (37). Fetal beyin gelişiminin uzun sürmesi; insanlarda plasantasyonun uzun olmasına bağlanmaktadır (38).

Uterus mukozası gebelik daha oluşmadan progesteronun etkisiyle, desiduaya transforme olmaktadır. Luteal fazda gerçekleşen lökosit invazyonu, bunun en belirgin bulgusudur. Bu durum muhtemel bir implantasyona zemin hazırlamaktadır. Gebeliğin erken safhalarında muhtemelen kandan geldiği düşünülen NK hücreleri, invaze olmaya hazırlanan sitotroblastlar etrafında kümelenmektedir. NK hücreleri mid-gestasyon sırasında progresif olarak kaybolmaktadır. Bu durum sitotroblast invazyonu ile eş zamanlılık göstermektedir (39). Uterusta bulunan NK hücreleri, anjiyogenezis ve vasküler stabilite sağlayan bazı sitokinler salgılamaktadır. Bu sitokinlerin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü ve anjiyopoetin 2 olduğu sanılmaktadır (40). Bazı yazarlar, T hücrelerinin uniform

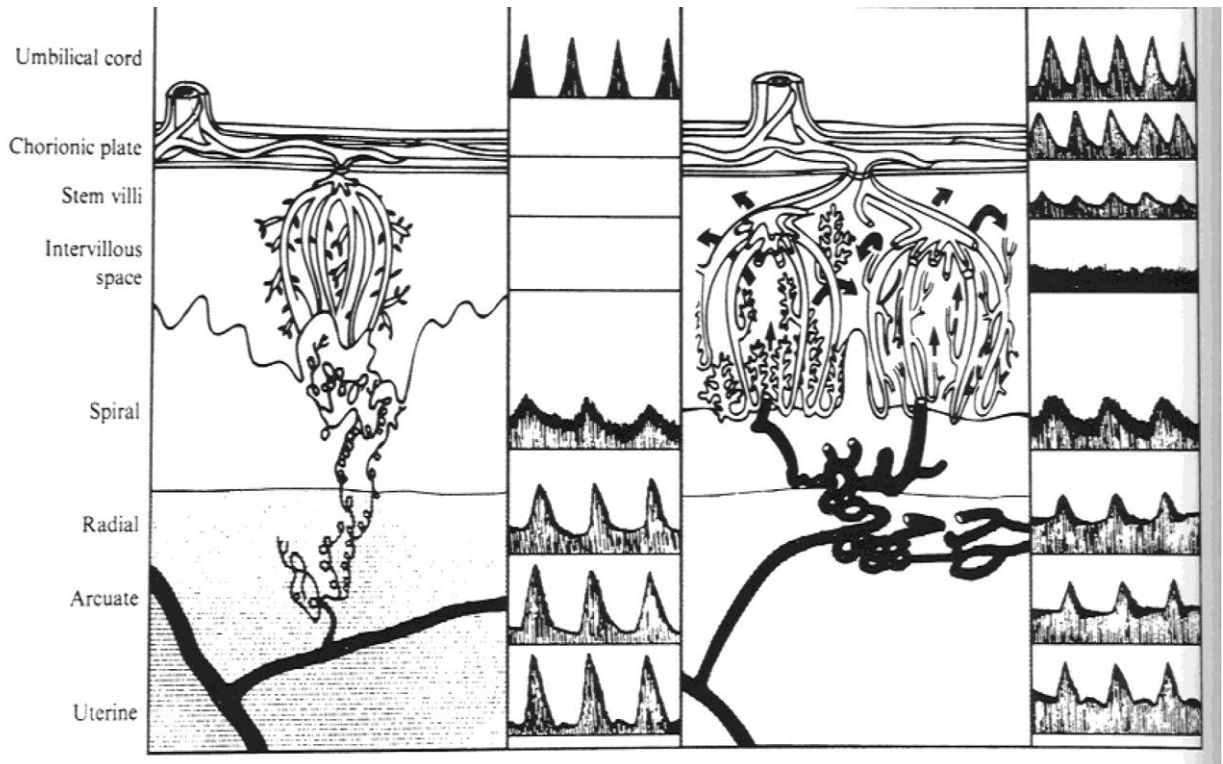
olduğu ve preeklampside bu hücreler arasında karşılıklı etkileşim olmadığı için immün maladaptasyon teorisinin preeklampsiyi tam olarak açıklayamayacağını ileri sürmüştür. Bu görüş, desidua lenfoid hücrelerinde dominant hücrelerin NK hücreleri olduğu kanıtlandıktan sonra daha fazla ağırlık kazanmaya başlamıştır (41). NK hücrelerinin gerek sitokin salgılama, gerek öldürme fonksiyonu asıl olarak sitokinler tarafından arttırılmaktadır. Bu sitokinler arasında interferon (IFN) alfa, IFN beta, interlökin (IL) 2, IL 12 ve IL 15 yer almaktadır. NK hücrelerinin bu sitokinler yolu ile bazı insan lökosit antijenlerinin (HLA) subgrupları ile etkileşerek plasentasyonu, dolayısıyla da preeklampsiyi etkilediğı savunulmaktadır (39)

Preeklampsinin patofizyolojisi şekil 3’de, preeklampsi ve normal gebelikteki vasküler değışiklikler şekil 4’de verilmiştir.

a



Şekil 3: Preeklampsinin patofizyolojisi



Şekil 4: Preeklampsia ve normal gebelikte vasküler değişiklikler

2.8.2. Plasental debris ve sinsityotrofoblastların dökülmesi teorileri

Sinsityotrofoblastların dökülmesi, bir tür sinsityal yenilenme olup sağlıklı bir gebeliğin özelliğidir. Ancak bu durum preeklampside artmış olarak bildirilmektedir. Sinsityal yüzeydeki yenilenme apoptozise bağlı kontrol altında tutulmaktadır, dolayısıyla pek çok araştırmacı apoptozis ile preeklampsi arasında bir ilişki olabileceğini savunmaktadır (42). Sinsityal dökülmede artış; preeklampitik gebelerde maternal dolaşımda fetal deoksiribonükleik asit (DNA) ile sitokeratin artışı olarak kendini gösterebilir (43).

Apoptozisi arttıran mekanizmalar tartışma konusudur. İskemi ve reperfüzyon atakları buna bağlı olarak oluşan oksidatif stres, ana patolojik tetikleyici olarak düşünülmektedir. Bunlar dışında akut ateros ve spiral arter trombozu, plasental iskemi ve infarktın diğer nedenlerindendir (43). Özellikle ilk trimesterde plasental çevre ve göreceli olarak oluşan hipoksi, fizyolojik olarak önemli olabilir çünkü Salomon ve ark. (44) yaptıkları çalışmada gebeliğin 7-13. haftalarında artmış inhibin A ve normal leptin düzeyinin preeklampsi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Plasental, maternal ve fetal komponentlerin yakın olmayan ilişkisi, plasental iskeminin major veya tek neden olamayacağını düşündürmektedir (45).

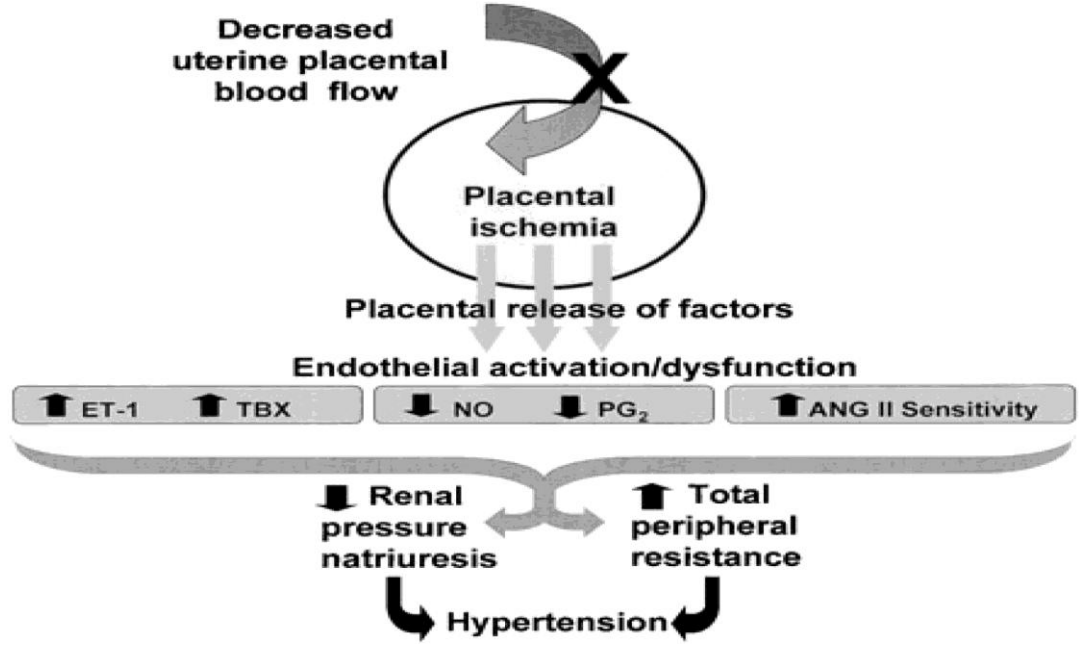
İmmün veya inflamatuvar süreçler alternatif bir açıklama ortaya koymaktadır. Apoptozise aracılık ettiği düşünülen bazı sitokinlerin (IL 2, INF gamma, tümör nekroz faktör (TNF) alfa ve FAS-FAS ligandı) fetal veya maternal immün maladaptasyona neden olabileceği düşünülmektedir (46). Preeklampitik kadınların serumlarında artmış bulunan FAS aracılı apoptozis mediyatörünün, trofoblast viabilitesini azalttığı gösterilmiştir (47). Plasental debris artışının inflamatuvar cevaba sekonder veya spesifik immün hatırlama yolu ile olduğu düşünülmektedir. Monosit ve nötrofiller trofoblast mikro partiküllerine bağlanarak IL 12, süperoksit radikallerini ve TNF salgılamayı arttırabilmektedir (48,49). Kısmi olarak TNF'nin endotelial hücreleri aktive ettiği, bunun sonucunda mikrovasküler düzeyde protein kaçağı olduğu, bunun da asetil kolin aracılı vazodilatasyonu engellediği bulunmuştur. Muhtemel plasental TNF kaynaklarının, villöz stromal hücreler ve makrofajlar olduğu sanılmaktadır (50). Makrofaj ve monositlerden kaynaklanan IL 12, preeklampside T hepler 1 reaksiyonları için önemlidir. NK hücreleri ve T hücrelerinden salgılanan IL2 TNF'nin potent bir stimülatörüdür. Özellikle

monositlerden salgılanan IL 12nin TNF salgılatıcı etkisinin preeklampitik hastalarda ani kötüleşmeyi açıkladığı düşünülmektedir (48).

2.8.3. Endotelial hücre aktivasyonu ve inflamasyonuna dair teoriler

Preeklampsinin iskemi sonrası reperfüze plasentadan mı, yoksa uygunsuz ya da aşırı immün maternal cevaptan mı kaynaklandığı tam bilinmemektedir. Endotelial hücreler ise patofizyolojide önemli rol oynamaktadır. Endoteli konu alan birçok çalışma, prostasiklin ve tromboksan imbalansı üzerine yoğunlaşmıştır (41). Endotelial hücre geçirgenliğinde artış ve platelet agregasyonunu içeren, uygunsuz endotelial hücre aktivasyonu veya disfonksiyonu preeklampsinin özelliklerindendir (51).

Endotelial hücre disfonksiyonu; nitrik oksid (NO), PGE2 ve PGI2 gibi bazı vazodilatör mediyatörlerin salgılanmasını bozabilir. Tromboksan A2 (TXA2)/PGI2 oranının artışının, uteroplental kan akımını azaltacağı, spiral arterlerde tromboz ve plasental infarktlara neden olabileceği düşünülmektedir. Yine endotelial hücre disfonksiyonu ile platelet agregasyonunda artış, trombin ve fibrin oluşumunda artış görülebilir (52). Bugünkü çalışmalar gebeliğin 23-25. haftalarında asimetrik dimetil arjinin artışının daha sonra preeklampsi gelişiminde rolü olduğunu öne sürmektedir. Bu da cGMP ve NO sentezinin önemini ortaya koymaktadır (53). Redman ve ark. (54) pıhtılaşma aktivasyonu, kompensatuar sistemlerin aktivasyonu ve intravasküler lökosit reaksiyonlarının, sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Burada kilit rol oynadığı öne sürülen maternal inflamatuvar yanıt sağlıklı bir gebeliğin olağan bulgusudur ancak bu yanıt preeklampside daha belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır (28).



Şekil 5: Preeklampside vasküler disfonksiyon

Trombofili, preeklampsiye katkıda bulunan faktörlerden birisidir. Çift vüsus hipotezine göre trombofili preeklampsiyi açığa çıkarıyor (birinci vüsus) veya ortaya çıkmış hastalığı sürdürüyor olabilir (ikinci vüsus). Spiral arterlerdeki sitotrofoblastlar, apopitozis veya artmış sitotrofoblast apopitozisi, kanda fibrin depositlerinin oluşumuna ve trombosit aktivasyonuna neden olabilmektedir (55).

Bugün kabul edilen, fetal trombofilinin plasental vaskülopati yaptığına dair delillerin yeterli olmadığıdır ancak bu konuda tartışmalar devam etmektedir (56).

2.8.4. Genler ve genetik etkilenme teorileri

Genetik teoriye göre fetal genler gelen besinleri ve maternal kan basıncını arttırıcı, anneye ait genler ise uygun şartları sağlayacak şekilde besinleri sınırlandırıcı ve kan basıncını azaltıcı etkisine göre seçilirler. Ancak ilginç olarak fetus genlerini anne ve babasından almaktadır. Uteroplasental kan akımı yetersiz olduğu zaman, endotelial disfonksiyon plasental olmayan kan akımını arttırarak fetusu koruyan bir evrim geçirir (57).

Sağlıklı bir gebelikte endovasküler trofoblastlar ve desidual lökositlerin (özellikle NK) uygun etkileşimi sonucu vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasenta kaynaklı büyüme faktörü (PIGF) salınımı artar (41). Serbest VEGF'nin; normal bir gebelikte artmış bulunan inflamatuvar strese endoteli koruduğu düşünülmektedir. Maynard ve ark. (57) preeklampside plasental kaynaklı vasküler endotelial büyüme faktörü (sFlt), VEGF ve PIGF antagonistlerinin arttığını doğumdan sonra artmış olan sFlt azaldığını savunmaktadırlar. Başka otörler preeklampside artmış olan sFlt konsantrasyonunun, azalmış VEGF ve PIGF ile uyumlu olduğunu bulmuşlar ve bu sitokinlerin kan düzeylerinin değişiminin endotelial disfonksiyona neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Dolayısıyla preeklampside artan sFlt konsantrasyonu hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önem kazanmış görünmektedir (58).

İlk trimesterde ileride IUGR veya preeklampsie geliştirecek hastaların tahmin edilebilmesi için bu belirteçler çalışılmış, ilk trimesterde PIGF'nin azalırken, sFlt'nin düzeyinde kontrol grubuna göre değişiklik olmadığı bulunmuştur. Bunun sonucunda anjiyogenetik faktörler ve kısmen PIGF'nin erken plasental gelişim için gerekli olabileceğini, daha geç ortaya çıkan sFlt'nin fetüsü koruyucu ve annenin cevabını (ör: tansiyonun sistemik düzeyi) belirleyici olduğu düşünülmüştür (58).

Nilsson ve ark. (59) preeklampsinin yaklaşık % 31'inin, gestasyonel hipertansiyonun ise % 20sinin herediter olduğunu ileri sürmüşlerdir. Şimdiye kadar preeklampsie için tek başına etkili olabilen bir gen saptanamamıştır varsa da gerçekten reproduktif olarak büyük bir avantaj sağlamadıkça, hatalı genin evrimsel olarak yok edileceği varsayılmak inflamatuvar cevap oluşturarak hematopoetik sistem ve kardiyovasküler sistemi etkilediği savunulmaktadır. Genom çalışmaları saptanan son üç preeklampsik lokus; 2p12, 2p25 ve 9p13 olarak bildirilmiştir (60).

Birçok gen bulunmasına rağmen bu lokuslardaki sekresyonlar sadece bazı popülasyonlar için geçerli olup sadece preeklampsinin küçük bir bölümünü açıklamada kullanılabileceği düşünülmektedir. Epigenetik özellikler preeklampsie çalışmalarının temelini oluşturmaktadır. Oudejans ve ark. (61) 10q22.1 lokusunun şüpheli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Haplotip analizleri, bu genlerin ailesel geçişinin farklılık gösterdiğini savunmaktadır. Etkilenen hastalarda geçişin anneye ait genlerle olduğu, babaya ait genlerin bu geçiste rol oynamadığı düşünülmektedir.

2.9. Preeklampsinin Yönetiminde Temel Prensipler (62)

1. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki bütün tedavi ve yaklaşımlar semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir.

2. Bu olgularda iki hasta vardır, anne ve fetus. Doğum tek kesin tedavi yöntemi olduğundan, her zaman anne açısından tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ancak, fetus açısından değerlendirdiğimizde, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetusun yararına değildir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetusun çıkarlarını değerlendirerek karar verilmelidir.

3. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon sistemik bir hastalıktır. Vücudun tüm organ ve sistemleri etkilenmiştir. Ağır gruptaki gebelerde anne hayatı ciddi tehlike altındadır. Bu durum, obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir.

3. MATERYAL VE METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 1 Ocak 2013 ve 31 Aralık 2013 tarihleri arasında başvuran, 20 haftanın üzerinde gebeliği olan, tansiyonu yüksek olan, kronik hipertansiyon, hafif preeklamps, ağır preeklamps, eklamps, HELLP, süperempoze preeklamps ön tanılarıyla obstetrik kliniğimize yatırılan 578 kadın çalışma kapsamına alındı. Hipertansif gebelik ön tanılarıyla yatırılan takiplerde tansiyonu normal olan, gebelik haftası 20' nin altında olan, mevcut ön tanıları doğrulamayan, tanısı değişen, toplam 98 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 480 hasta ile devam edildi.

Çalışmamız retrospektif olup, çalışmaya katılan tüm hastaların arşiv bilgileri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane bilgi yönetim sistemi (PROBEL) taranarak, yaş, gravide, parite, yatış süresi, gebelik haftası, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, trombosit değeri, tam idrar tahlilindeki proteinüri, çalışılmışsa 24 saatlik idrardaki protein değeri (ESBACH), ALT, AST, LDH değerleri, hastanın geldiği il, başvuru esnasındaki mevsim, başvuru esnasındaki ay, hipertansiyon öyküsü, mevcut gebelik esnasındaki nöbet öyküsü ve nihai tanı incelenerek hastaya ait bu bilgilerin istatistiksel analizi yapıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS for windows 15.0 istatistik paket programı ile yapıldı.

Hastaların yaşı: 17 yaşa kadar, 17-34 yaş, 35 yaş ve üstü şeklinde sınıflandırıldı.

Hastaların graviditesi: ilk gebelik primigravid, 2-4 arası gebelik multigravid, 5 ve üzeri gebelik grandmultigravid şeklinde sınıflandırılarak gebelik sayısı ile hipertansif gebelik arasındaki ilişki değerlendirilmek istendi.

Hastaların hastanedeki yatış süresi: 1-2 gün, 3-4 gün, 5 gün ve üzeri şeklinde gruplandırılarak hipertansif gebeliğin şiddeti ve tanısıyla yatış süresi arasındaki ilişki değerlendirildi.

Hastaların gebelik haftası: arşiv taranarak son adet tarihi biliniyorsa buna göre haftası, bilinmiyorsa eski (ilk trimester) ultrasona göre haftası, o da bilinmiyorsa başvuru esnasındaki ultrasona göre ortalama gebelik haftası çalışmada değerlendirildi. Tansiyon şikayetiyle başvurup 20 haftanın altındaki gebeler çalışmaya katılmadı. Gebelik haftası: 20-26 hafta, 27-33 hafta, 34 hafta ve üzeri

şeklinde gruplandırıldı. Gruplandırmadaki amacımız hipertansif gebeliğin şiddeti ve tanısıyla, gebelik haftası arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları değerleri hasta yattığı süre içerisinde doğum öncesi persiste eden en yüksek değerler alınarak kaydedildi.

Preeklampsia tanısı; gebelikten önce normotansif olup 20. gestasyonel haftadan sonra yatak istirahatindeki hastada oturur pozisyonda 6 saat ara ile yapılan en az 2 ölçümde, kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması ve spot idrarda > 30 mg/dl veya dipstik ile 1(+) veya daha yüksek proteinüri saptanması ile konuldu. Çalışma grubundaki preeklampsi hastalar ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) 2002 kriterlerine göre Hafif ve Ağır Preeklampsia olarak iki alt gruba ayrıldı.

Hastaların ALT, AST, LDH değerleri yatış esnasında ve doğum öncesi en yüksek değerler alınarak çalışmada değerlendirildi.

Hastaların trombosit değerleri yatış esnasında ve doğum öncesi en düşük değer alınarak çalışmaya dahil edildi. Trombosit değerleri 150000 ve üstü, 100000-150000 arası, 100000 altı şeklinde gruplandırıldı.

HELLP sendromu: Hemoliz-H (hemolysis) , karaciğer enzim yüksekliği- EL (elevated liver enzim), düşük platelet sayısı-LP (low platelets) ile karakterize bir durumdur.

HELLP SENDROMU KOMPONENTLERİ:

SGOT ve SGPT >70U/l

Düşük trombosit sayısı<100000

Hemoliz: Anormal periferik yayma, 600 IU üzerinde LDH ve bilirubin düzeyinde artma (>1.2 mg/dl)

Çalışmaya katılan hastalarda yukarıdaki komponentleri karşılayan hastalar HELLP tanısıyla çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tam idrar tahlilindeki proteinüri ve çalışılmışsa 24 saatlik idrardaki total protein (esbach) değerleri çalışmaya katılarak bu değerlerden kronik hipertansiyon, süperempoze preeklampsia ayrımında, preeklampsia tanı ve şiddetinin değerlendirilmesinde yararlanıldı.

Hastaların başvuru esnasında mevcut gebelikleri sırasında nöbet öyküsü incelenerek, eklampsi tanısı koymada dikkate alındı.

Hastaların başvuru esnasında ve mevcut gebelik sırasında yaşadığı şehir çalışmaya katılarak preeklampsinin bölgesel dağılımı illere göre incelenmek istendi.

Hastaların hastanemize başvuru esnasındaki mevsim ve ay çalışmaya dahil edilerek mevsim ve aylar ile hipertansif gebeliklerin tanısı ve şiddeti arasındaki ilişki incelenmek istendi

. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma (SD) değerleri ile gösterildi. Kesikli değişkenler çarpaz tablolar haline dönüştürülerek, “Tek Örnek Khi-Kare Testi” ile analiz edildi. Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi. Sürekli ölçüm değişkenleri için; iki bağımsız ortalamayı test eden Student's t testi kullanıldı. Gruplandırıcı ve tasnif edici değişkenler için ise Ki-kare testi kullanıldı. Bazı değişkenlere ilişkin olarak Frekans tabloları oluşturuldu. Kümülatif frekans yüzdeleri verildi.

4. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında hipertansif gebelik (kronik hipertansiyon, hafif preeklampsi, ağır preeklampsi, eklampsi, HELLP, süperempoze preeklampsi) ön tanılarıyla yatırılıp takip edilen 578 gebe hastadan 98'i mevcut ön tanıları doğrulamadığından çalışma dışı bırakılarak, tanısı kesinleşen 480 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelenerek çalışma yapılmıştır.

Tüm hastaların yaş, gravide, parite, yatış süresi, gebelik haftası, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, trombosit değeri, proteinüri, ALT, AST, LDH değerlerine bakıldı. 480 hastadan 140'ına esbach bakılmış olup bakılan parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapmaları tablo 5'de belirtilmiştir.

Tablo 5. Parametreler ve ortalama değerler.

	Yaş	Gravide	Parite	Yatis Suresi	Gebelik Haftasi	Tansiyon sistolik	Tansiyon Diastolik
Hasta Sayısı	480	480	480	480	480	480	480
Ortalama	33,18	4,67	3,02	4,96	33,47	159,58	98,33
Std. Sapma	7,628	3,388	2,941	2,702	4,576	16,839	10,741
En az	16	1	0	1	20	130	70
En çok	51	15	12	27	42	230	140

Demografik veriler incelendiğinde en düşük yaş 16, en yüksek yaş 51 olup, yaş ortalaması $33,18 \pm 7,628$ bulunmuştur.

Gebelik sayıları incelendiğinde en az gebelik 1, en çok gebelik 15 olup gravide ortalaması $4,67 \pm 3,388$ bulunmuştur.

Doğum sayıları incelendiğinde en az 0, en çok 12 olup parite ortalaması $3,02 \pm 2,941$ bulunmuştur.

Hastaların yatış süresi en az 1, en çok 27 gün olup, ortalama değeri $4,96 \pm 2,702$ bulunmuştur

Gebelik haftası en az 20, en çok 42 hafta olup ortalaması $33,47 \pm 4,576$ olarak saptanmıştır.

Sistolik tansiyon en düşük 130, en yüksek 230 olup, ortalaması $159,58 \pm 16,839$, diyastolik tansiyon değeri en düşük 70, en yüksek 140 olup, ortalaması $98,33 \pm 10,741$ bulunmuştur.

Hastaların yaş, gravide, yatış süresi, gebelik haftası, trombosit sayısı gruplandırılmış olup tablo 6, 7, 8, 9, 10 da belirtildiği gibidir.

Tablo 6. Yaş grubu

	Hasta sayısı	%
17 yaşa kadar	6	1,3
18-34 yaş	246	51,3
35 yaş ve üzeri	228	47,5
Total	480	100,0

Hastaların yaşları incelendiğinde en sık hasta grubu 18-34 yaş arasında olup % 51,3 bulunmuştur. İkinci sıklık 35 yaş ve üzerinde olup % 47,5 bulunmuştur. En az hasta grubu 6 olgu ile 17 yaş altında olup % 1,25 bulunmuştur. İstatiksel olarak yaş

grupları açısından anlamlı fark bulunmuştur. ($P<0,001$)

Tablo 7. Gravide grubu

Gravide grubu	Hasta Sayısı	%
İlk Gebelik	124	25,8
2-4 Gebelik	137	28,5
5 Ve Üzeri Gebelik	219	45,6
Toplam	480	100,0

Hastaların gravide grupları değerlendirildiğinde hastaların % 25,8 nin ilk gebeliği, % 28,5'nin 2-4 gebeliği, % 45,6'sının 5 ve üzeri gebeliği olduğu anlaşılmıştır. İstatiksel olarak gravide grubu açısından anlamlı fark bulunmuştur. ($P<0,001$)

Hastalar yatış süreleri açısından değerlendirildiğinde, en sık 5 gün ve üzeri hastanede yatmış olup oran olarak % 48' e denk düşmektedir. Yatış süresinin en az olduğu grup 1-2 gün olup oranı % 7,7 bulunmuştur. İstatiksel olarak yatış süreleri açısından anlamlı fark bulunmuştur. ($P<0,001$)

Tablo 8. Yatış süresi

gün	Hasta sayısı	%
1-2	37	7,7
3-4	210	43,8
5 ve üstü	233	48,5
Total	480	100,0

Hastaların hipertansiyon şikayetiyle hastaneye yattığı esnadaki gebelik haftaları % 44 oranda 33 hafta ve altında bulunmuştur. En sık gebelik haftası grubu 34 hafta ve üzerinde bulunmuş olup oran % 56 dır. En az bulunan gebelik haftası grubu 20-26 hafta olup oranı % 9,4’ tür. İstatiksel olarak gebelik haftası grubu açısından anlamlı fark bulunmuştur. ($P<0,001$) (Tablo 9)

Tablo 9. Gebelik haftası

Hafta	Hasta sayısı	%
20-26	45	9,4
27-33	166	34,6
34 ve üstü	269	56,0
Total	480	100,0

Trombosit sayıları gruplandırılmış olup tablo 10’da belirtilmiştir. Buna göre hastaların % 76’ sı (367 hasta), 150000 üzerinde trombosit değerine sahip olup normal aralıktadır. Hastaların % 10,2’si (49 hasta) 100000-149000 trombosit değerine sahip olduğu izlenmiştir. Olguların % 13,3’ ü (64 hasta) 99000 ve altındaki trombosit değerine sahip olduğu gözlenmiştir. İstatiksel olarak trombosit grupları açısından anlamlı fark bulunmuştur. ($P<0,001$)

Tablo 10. Trombosit grubu

tombosit	Hasta sayısı	%
150000 üzeri	367	76,5
100000-149000	49	10,2
0-99000	64	13,3
Total	480	100,0

Olgular tanı düzeyinde incelendiğinde, 480 hipertansif gebenin 176'sına (%36,7) ağır preeklampsi tanısı konmuş olup, en sık grubu bu oluşturmaktadır. İkinci sıklıkta 125 hastayla hafif preeklampsi görülmüş olup oranı % 26 dır. Toplamda preeklampsi % 72,7 bulunmuştur. Hellp 85 hastada görülmüş olup oranı % 17,7 bulunmuştur. Kronik hipertansiyon 61 hastanın tanısı olup, % 12,7 izlenmiştir. Eklampsi 1 yılda 18 (%3,8) hastada izlenmiştir. En az görülen tanı ise 15 (% 3,1) hasta ile süperempoze preeklampsi olmuştur.

Hipertansiyon nedeniyle hastaneye yatırılıp takip edilen hastalar tanılarına göre sınıflandırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. ($P<0,001$) (tablo 11)

Tablo 11. Tanılar ve oranları

Tanı	Hasta sayısı	%
Hipertansiyon	61	12,7
Hafif Preeklampsi	125	26,0
Agir Preeklampsi	176	36,7
Eklampsi	18	3,8
Hellp	85	17,7
Süperempoze Preeklampsi	15	3,1
Total	480	100,0

Hastanemizde 2013 yılında toplam 2166 doğum gerçekleşmiş olup 480 hipertansif gebeliğin toplam prevalansı % 22,1 bulunmuştur. Tanı düzeyinde prevalans aşağıdaki gibidir.

- Kronik hipertansiyon prevelansı: % 2,8
- Hafif preeklampsi prevelansı: % 5,8
- Ağır preeklampsi prevelansı: % 8,1
- Eklampsi prevelansı: % 0,8
- Hellp prevelansı: % 3,9
- Süperempoze preeklampsi prevelansı: % 0,7
- Toplam preeklampsi prevelansı: % 19,3

Hastaların hastanede yatış süreleri hastaların tanılarına göre karşılaştırılmış olup tablo 11 de belirtilmiştir. Buna göre hastaların 5 gün ve üzerinde yatış oranı % 48,5'tir. Hellpli hastaların % 75,2 si 5 gün ve üzerinde hastanede takip edilmiştir.

Hipertansiyon tanısı alan hastaların hastanede kalış süreleri açısından anlamlı fark bulunmuş olup en fazla yatış süresi 3-4 gündür. ($P= 0,01$)

Hafif preeklampsi tanısı alan hastaların hastanede kalış süreleri açısından anlamlı fark bulunmuş olup en fazla yatış süresi 5 ve üstüdür. ($P<0,001$)

Ağır preeklampsi tanısı alan hastaların hastanede kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup en fazla yatış süresi 3-4 gündür. ($P<0,001$)

Eklampsi tanısı alan hastaların hastanede kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup en fazla yatış süresi 5 ve üstü gündür. ($P<0,001$)

Hellp tanısı alan hastaların hastanede kalış süreleri açısından istatistiksel olarak

anlamlı fark bulunmuş olup en fazla yatış süresi 5 ve üstü gündür. ($P<0,001$)

Süperempoze preeklampsi tanısı alan hastaların hastanede kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup en fazla yatış süresi 3-4 gündür. ($P<0,001$)

Tablo 12. Tanılara göre hastanede yatış süreleri

Süre grubu (Gün)	Tanısı						Total
	Hipertansiyon	Hafif Preeklampsi	Ağır Preeklampsi	Eklampsi	Hellp	Süperempoze Preeklampsi	
1-2	10	16	9	0	1	1	37
3-4	29	53	89	7	20	12	210
5 ve Üstü	22	56	78	11	64	2	233
Toplam	61	125	176	18	85	15	480

Hastaların tanıları ve hastaneye yatış esnasındaki haftaları incelendiğinde 480 hastadan 45'i (% 9,375) 20-26 hafta, 166 hasta(% 34,58) 27-33 hafta, 269 hasta (% 55,41) 34 hafta ve üzeri gebelik haftasında oldukları görüldü. Hipertansiyon gebeliklerin yaklaşık % 44 'ünde 34 haftanın altında meydana gelmektedir.

Hastalık bazında bakıldığında hellp hastalarının (85), 36'sı (% 42,35) 27-33 hafta, 35' i (% 41,17) 34 hafta ve üstü, 14' ü (% 16,47) 20-26 haftalık gebeliğe sahip oldukları görüldü. Hellpli hastaların yaklaşık % 59' unun 34 hafta altında gebeliği

oldukları izlendi. Eklampsili hastaların yarısının 27-33 haftalarda olduğu izlendi. Diğer tanılar ve hastaların hastaneye başvuru esnasındaki haftaları tablo 12 de verilmiştir.

Tablo 13. Tanılara göre hafta dağılımı

	Tanisi						Total
Hafta	Hipertansiyon	Hafif Preeklampsi	Ağır Preeklampsi	Eklampsi	Hellp	Süperempoze Preeklampsi	
20-26	9	9	8	3	14	2	45
27-33	10	42	66	9	36	3	166
34 ve üstü	42	74	102	6	35	10	269
Total	61	125	176	18	85	15	480

Eklampsili hastalarının gebelik haftaları grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. ($P=0,223$)

Kronik hipertansiyon tanısı alan hastaların gebelik haftaları grupları karşılaştırıldığında en fazla 34 hafta ve üstü (42 hasta) olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($P<0,001$)

Hafif preeklampsili tanısı alan hastaların gebelik haftaları grupları karşılaştırıldığında en fazla 34 hafta ve üstü (74 hasta) olup istatistiksel olarak anlamlı

fark bulunmuştur. (P<0.001)

Ağır preeklampsi tanısı alan hastaların gebelik haftaları grupları karşılaştırıldığında en fazla 34 hafta ve üstü (102 hasta) olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (P<0.001)

Hellp tanısı alan hastaların gebelik haftaları grupları karşılaştırıldığında en fazla 27-33 hafta (102 hasta) olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (P<0.001)

Süperempoze preeklampsi tanısı alan hastaların gebelik haftaları grupları karşılaştırıldığında en fazla 34 hafta ve üstü (10 hasta) olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (P<0.001)

Hastalar gelmiş oldukları illere göre sınıflandırılmış olup sonuçlar tablo 14’de verilmiştir.

Hastaların geldikleri iller incelendiğinde 14 il arasında 264 hasta (%55) ile en sık Diyarbakır, 2.sıklıkta 94 hasta (%19,6) ile Mardin, 3. Sırada 47 hasta (%9,8) ile Batman’ ın olduğu izlenmiştir. Bu 3 ilden gelen hastaların toplamının hastaların % 84,4’ünü oluşturdukları görüldü.

Tablo 14. İllere göre hipertansif gebe sayısı ve yüzdesi

	Hasta sayısı	%
Diyarbakır	264	55,0
Batman	47	9,8
Mardin	94	19,6
Bingöl	6	1,3
Urfa	16	3,3
Tunceli	1	0,2
Elazığ	2	0,4
Siirt	8	1,7
Bitlis	16	3,3
Sirnak	19	4,0
Hakkari	2	0,4
Kahramanmaraş	2	0,4
Mus	2	0,4
Erzurum	1	0,2
Total	480	100,0

Hastaların 20 haftadan önce hipertansiyon öyküsü olup olmadığı incenmiş olup sonuçlar tablo 15’de belirtilmiştir. Buna göre 480 hastadan 76’ sı 20 hafta öncesi hipertansiyon öyküsüne sahip olup bunlardan 61’ i kronik hipertansiyon, 15’ i süperempoze preeklampsi tanısı almıştır. 76 kronik hipertansiyon hastasının 15’ i (% 19,73) süperempoze preeklampsiye dönüşmüştür.

Tablo 15. Hipertansiyon öyküsü

	Hasta sayısı	%
20 haftadan önce hipertansiyon öyküsü yok	404	84,2
20 haftadan önce hipertansiyon öyküsü var	76	15,8
Total	480	100,0

Olguların tanıları ile gebelik sayıları arasındaki ilişki incelenmiş olup sonuçlar tablo 16’da verilmiştir.

Buna göre hipertansiyon şikayetiyle yatırılan 480 hastanın 124’ünün (%25,83) ilk gebeliği, 137’sinin (%28,54) 2-4.gebeliği, 219’unun (% 45,62) 5 ve üzeri gebeliği oldukları anlaşılmıştır. En fazla 5 ve üzeri gebelik izlenmiş olup istatistiksel olarak gravide bakımından anlamlı fark bulunmuştur. ($P<0,05$)

Hastalık bazında değerlendirildiğinde 18 eklampsi hastasının 12’ si (% 66,66) ilk gebeliğinde hastalıkla karşılaşmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. $P= 0.09$

Hellp hastalarının toplam sayısı 85 olup 23’ ü (% 27,05) ilk gebeliğinde hastalığı geçirmiştir. Hellp hastalarından 34’ ü (% 40) 5 ve üzeri gebeliğe sahiplerdi. Hellp hastalarında gravide açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

(P=0,343)

İlk gebeliğinde hastalıkla karşılaşma oranları yaklaşık olarak hipertansiyonda % 3,27 ,hafif preeklampside % 29,6 , ağır preeklampside % 28,40 , eklampside % 66,66, hellpte % 27,05 olduğu izlenmiş olup süperempoze preeklampsisi ilk gebelikte görülmemiştir.

Beş ve üzeri gebelikte hastalıkla karşılaşma oranları hipertansiyonda % 75,40 , hafif preeklampside % 36,8 , ağır preeklampside % 46,02 , eklampside % 11,11 , hellpte % 40, süperempoze preeklampside % 66,66 bulunmuştur.

Tablo16. Tanı ve gravide ilişkisi

Gebelik Sayısı	tanisi						Total
	Hipertansiyon	Hafif Preeklampsisi	Ağır Preeklampsisi	Eklampsisi	Hellp	Süperempoze Preeklampsisi	
İlk	2	37	50	12	23	0	124
2-4	13	42	45	4	28	5	137
5 ve üzeri	46	46	81	2	34	10	219
Total	61	125	176	18	85	15	480

Hafif preeklampside gravide açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. (P=0,614)

Ağır preeklampsisi 81 hastayla en sık 5 ve üzeri gebeliği olanlarda görülmüş olup gravide açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (P=0,002)

Süperempoze preeklampsisi 10 hastayla en sık 5 ve üzeri gebeliği olanlarda görülmüş olup, gravide açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

(P=0,022)

Tezimizin ana konusu olan hipertansif gebeliklerin mevsimsel değişimlerden etkilenip etkilenmediğine bakmak için hastalar geldikleri aya göre sınıflandırılmış olup sonuçlar tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17: Aylara göre hipertansif gebelik sayısı ve yüzdesi

	Hasta sayısı	%
Ocak	53	11,0
Subat	52	10,8
Mart	49	10,2
Nisan	42	8,8
Mayıs	48	10,0
Haziran	31	6,5
Temmuz	29	6,0
Ağustos	28	5,8
Eylül	31	6,5
Ekim	32	6,7
Kasım	43	9,0
Aralık	42	8,8
Total	480	100,0

Buna göre en çok hastanın geldiği ay 53 hasta ile ocak olup, bu bir yılda gelen 480 hastanın % 11’ne tekabül etmektedir. En az hastanın geldiği ay 28 hasta ile ağustos olup, % 5,8’ e denk düşmektedir. Çalışmamızda ocak ile ağustos arasında 2 kata yakın bir fark olduğu izlenmiştir. Hipertansif gebelikler aylara göre incelendiğinde istatistiksel olarak aylar arasında anlamlı fark bulunmuştur. (P=0.012)

Hastaların geldikleri aylara göre sıralaması ve hasta sayısı aşağıda belirtilmiştir

1- Ocak	53	5- Kasım	43	9- Haziran	31
2- Şubat	52	6- Aralık	42	10- Eylül	31
3- Mart	49	7- Nisan	42	11- Temmuz	29
4- Mayıs	48	8- Ekim	32	12- Ağustos	28

Aylar mevsimsel olarak incelendiğinde gelen hasta sayısı, 147 hasta (%30,6) ile en çok kış, en az 88 hasta (%18,3) ile yaz aylarında olduğu izlendi. İkinci sıklıkta hastanın geldiği mevsim 139 hasta (% 29) ile ilkbahar, üçüncü sıklıkta ise 106 hasta (% 22,1) ile sonbahar olduğu görüldü. (tablo 18)

Hipertansif gebeliklerin mevsimsel dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($P<0,001$)

Tablo 18: Hipertansif gebeliklerde Mevsimsel dağılım

	Hasta sayısı	%
Kış	147	30,6
İlkbahar	139	29,0
Yaz	88	18,3
Sonbahar	106	22,1
Total	480	100,0

Olgular tanılarına göre sınıflandırılıp geldikleri aylara göre incenmiş olup sonuçlar tablo 19’da verilmiştir.

Buna göre hipertansiyonun en fazla geldiği ay 9 hasta ile nisan ve mayıs, en az görüldüğü ay 1 hasta ile kasım olduğu izlenmiştir.

Hafif preeklampsinin en sık görüldüğü ay ocak (21 hasta), en az görüldüğü ay hazirandır (4 hasta).

Ağır preeklampsinin en sık görüldüğü ay nisan (20 hasta) ve mayıs (20 hasta), en az görüldüğü ay temmuzdur (8 hasta).

Eklampsinin en sık görüldüğü ay mart (5 hasta), en az olduğu ve görülmediği aylar ağustos ve aralıktır.

Hellpin en sık görüldüğü ay şubat (13 hasta), en az görüldüğü ay aralıktır (2 hasta). Süperempoze preeklampsinin en sık görüldüğü ay temmuz (3 hasta), en az olduğu ve görülmediği aylar nisan, eylül, ekim, aralıktır.

Tablo 19. Tanıların aylara göre dağılımı

	Ay												Total
Tanı	Ocak	Subat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	
Hipertansiyon	7	5	7	9	9	2	3	4	6	3	1	5	61
Hafif Preeklampsi	21	14	5	6	10	4	8	8	5	8	16	20	125
Ağır Preeklampsi	13	16	18	20	20	12	8	10	13	15	16	15	176
Eklampsi	1	2	5	1	1	3	1	0	1	2	1	0	18
Hellp	10	13	12	6	7	8	6	4	6	4	7	2	85
Süperempoze Preeklampsi	1	2	2	0	1	2	3	2	0	0	2	0	15
Total	53	52	49	42	48	31	29	28	31	32	43	42	480

Olguların tanıları geldikleri mevsime göre sınıflandırılmış olup tablo 20’de verilmiştir.

Buna göre kronik hipertansiyon 25 hasta (%41) ile en sık ilkbahar, 9 hasta (%14,8) ile en az yaz mevsiminde görülmüştür. Hipertansiyon mevsimlere farklı oranlarda görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (P=0,01)

Hafif preeklampsi 55 hasta (%44) ile en sık kış, 20 hasta (%16) ile en az yaz mevsiminde görülmüştür. hafif preeklampsi mevsimlere göre farklı oranlarda görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (P<0,01)

Tablo 20. Tanıların mevsimsel dağılımı

	Mevsim				Toplam
Tanı	Kış	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	
Hipertansiyon	17(%27,9)	25(%41)	9(%14,8)	10(%16,4)	61
Hafif Preeklampsi	55(%44)	21(%16,8)	20(%16)	29(%23,2)	125
Agir Preeklampsi	44(%25)	58(%33)	30(%17)	44(%25)	176
Eklampsi	3(%16,7)	7(%38,9)	4(%22,2)	4(%22,2)	18
Hellp	25(%29,4)	25(%29,4)	18(%21,1)	17(%20)	85
Süperempoze Preeklampsi	3(%20)	3(%20)	7(%46,7)	2(%13,3)	15
Total	147	139	78	106	480

Ağır preeklampsi 58 hasta (%33) ile en sık ilkbahar, 30 hasta (%17) ile en az yaz mevsiminde görölmüştür. Ağır preeklampsi mevsimsel olarak farklı oranlarda görölmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (P=0.031)

Eklampsi 7 hasta (%38,9) ile en sık ilkbahar, 3 hasta (%16,7) ile en az kış mevsiminde görölmüştür. Eklampside mevsimsel açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (P=0,572)

Hellp 25'er hasta (%29,4) ile en sık ilkbahar ve kış, 17 hasta (%20) ile en az sonbahar mevsiminde görölmüştür. Hellpte mevsimsel açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (P=0,475)

Süperempoze preeklampsi en sık yaz 7 hasta (%46,7), en az sonbahar 2 hasta (%13,3) mevsiminde görölmüştür. Süperempoze preeklampside mevsimsel açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (P=0,269)

Hastaların geldikleri iller ve yatış esnasındaki mevsim durumu karşılaştırılmış olup tablo 21'de verilmiştir.

Buna göre en çok hastanın (264) geldiği il olan Diyarbakırda hipertansif gebeliğin en sık göröldüğu mevsim 82 hasta ile kış, en az göröldüğu mevsim 55 hasta ile yaz olduğu görölmüştür.

Mardinin en sık 31 hasta ile kış, en az 9 hasta ile yaz mevsiminde hipertansif gebelik nedeniyle hastanemize sevk yaptığı izlenmiştir.

Batmanın en sık 17 hasta ile ilkbahar, en az 8 hasta ile yaz mevsiminde hastanemize hipertansif gebelik sevkı yaptığı izlenmiştir. Diğer iller ve mevsimlere göre görölme sıklıkları tabloda belirtilmiştir

Tablo 21. İllere göre mevsimsel dağılım

	Mevsim				Total
	Kis	İlk Bahar	Yaz	Son Bahar	
Diyarbakir	82	73	55	54	264
Batman	11	17	8	11	47
Mardin	31	27	9	27	94
Bingöl	3	1	2	0	6
Urfa	4	5	5	2	16
Tunceli	0	0	0	1	1
Elazig	0	1	1	0	2
Siirt	3	3	2	0	8
Bitlis	5	4	4	3	16
Sirnak	7	5	1	6	19
Hakkari	0	1	0	1	2
Kahramanmaras	1	0	0	1	2
Mus	0	1	1	0	2
Erzurum	0	1	0	0	1
Total	147	139	88	106	480

Hastaların geldikleri iller ve mürakat esnasındaki ayları karşılaştırılmış olup tablo 22’ de gösterildiği gibidir.

Buna göre diyarbakırda hastalığın en sık görüldüğü ay 32 hasta ile şubat, en az görüldüğü ay 15 hasta ile ağustosdur.

Mardinde hastalığın en sık görüldüğü ay onüçer hasta ile kasım ve aralık, en az görüldüğü ay 1 hastayla hazirandır.

Batmanda hastalığın en sık görüldüğü ay yedişer hastayla mart ve nisan, en az görüldüğü ay 1 hastayla hazirandır.

Diğer iller ve hastalığın aylara göre değişimleri tabloda verilmiştir.

Tablo 22: İllerin aylara göre dağılımı

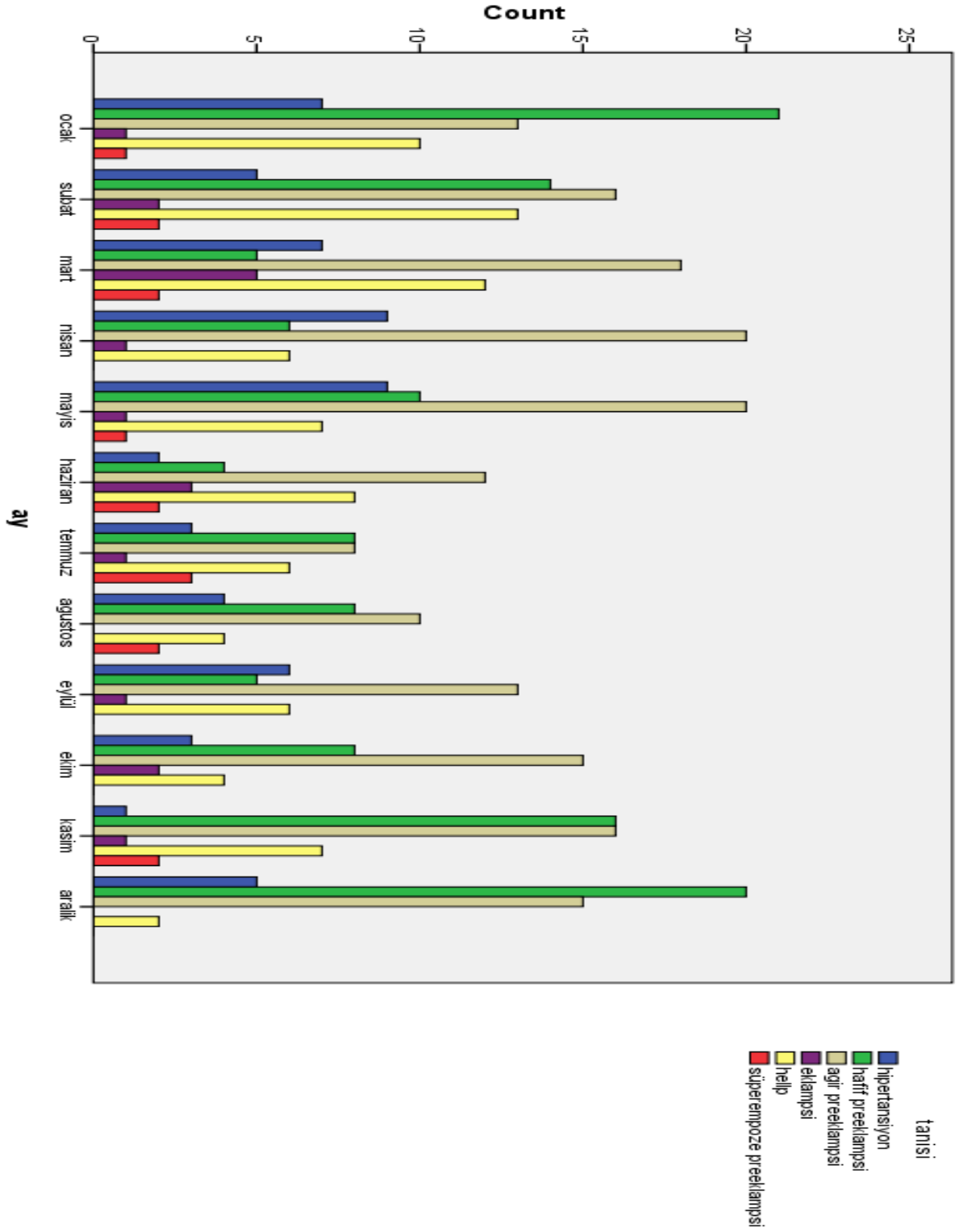
İl	Ay												Total
	Ocak	Subat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Agustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	
Diyarbakır	27	32	21	24	28	24	16	15	16	19	19	23	264
Batman	5	3	7	7	3	1	3	4	4	4	3	3	47
Mardin	12	6	11	7	9	1	3	5	8	6	13	13	94
Bingöl	0	3	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	6
Urfa	1	3	2	1	2	0	4	1	0	0	2	0	16
Tunceli	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Elazığ	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Siirt	1	2	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	8
Bitlis	3	2	0	0	4	3	0	1	1	1	1	0	16
Sirnak	3	1	2	1	2	0	0	1	1	1	4	3	19
Hakkari	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Maras	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Mus	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
Erzurum	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	53	52	49	42	48	31	29	28	31	32	43	42	480

Hastaların tanıları geldikleri illerle karşılaştırılmış olup tablo 23’de görüldüğü gibidir

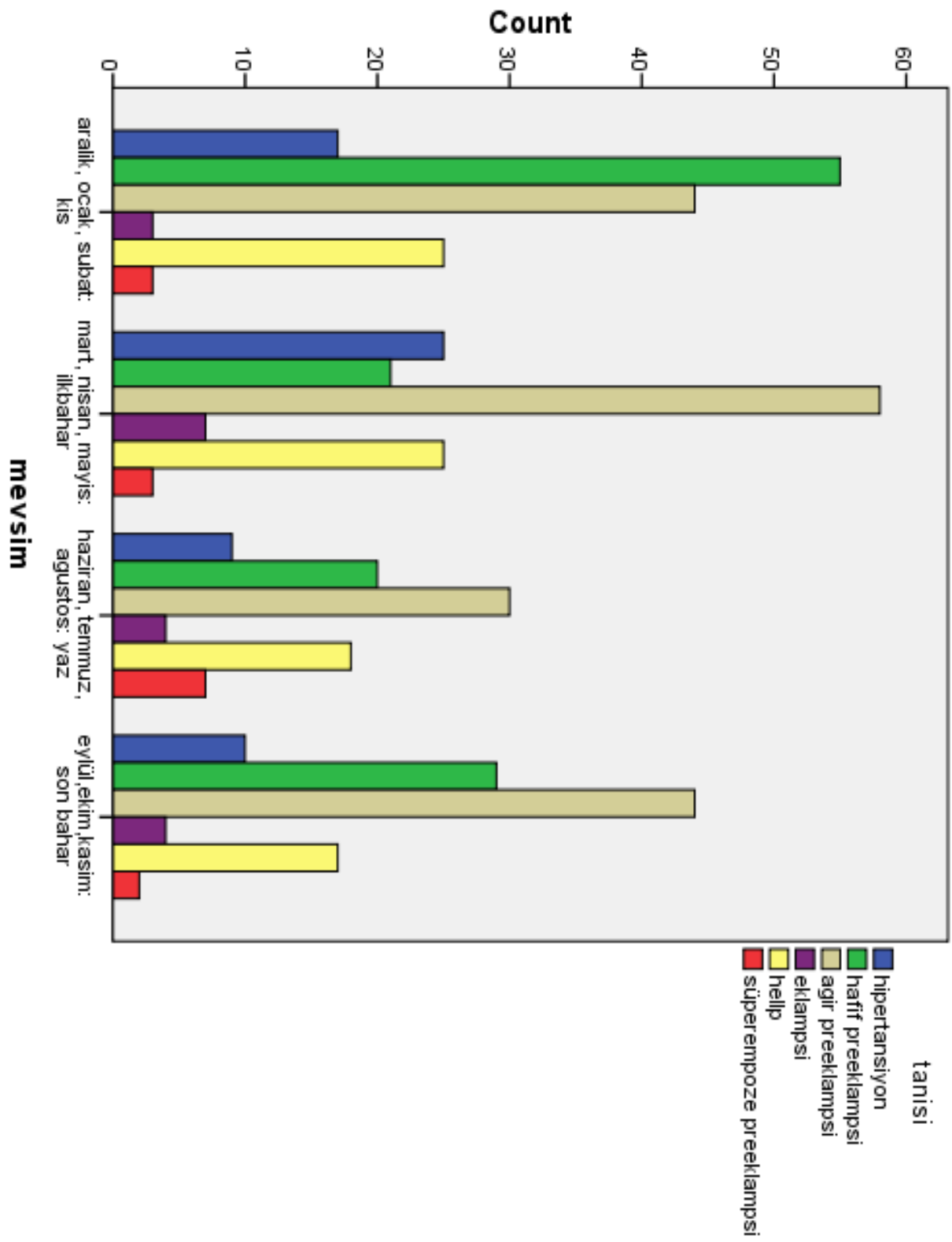
Tablo 23. İllere göre tanıların dağılımı

	il														Top lam
Tanı	Diyarbakır	Batman	Mardin	Bingöl	Urfa	Tunceli	Elazığ	Siirt	Bitlis	Sirnak	Hakkari	Maras	Mus	Erzurum	
Hipertansiyon	45	7	4	0	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0	61
Hafif Preeklampsi	66	12	36	1	2	1	0	1	3	3	0	0	0	0	125
Agir Preeklampsi	96	12	36	3	7	0	1	2	7	8	0	1	2	1	176
Eklampsi	11	2	2	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	18
Hellp	38	12	13	1	4	0	0	4	5	5	2	1	0	0	85
Süperempoze preeklampsi	8	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15
Total	264	47	94	6	16	1	2	8	16	19	2	2	2	1	480

Hastaların tanıları, geldikleri aya göre şekil 6 ve geldikleri mevsime göre şekil 7’ de grafik olarak verilmiştir.



Şekil 6 . Hipertansif gebeliklerin aylara göre dağılımı



Şekil 7 . Hipertansif gebeliklerde mevsimsel dağılımı

5. TARTIŞMA

Preeklampsi gebeliğin indüklediği, ciddi maternal ve fetal sonuçları olan, etyolojisi henüz tam açıklanamamış, çok sayıda faktörden etkilenen, karmaşık bir hastalıktır. Etiyolojiye yönelik yapılan çalışmalarda; immünolojik değişiklikler (Chaouat, 2008; Dekker ve Robillard, 2007), sistematik inflamatuvar aktivasyon (Redman ve Sargent, 2005), sitokin dengesizliği (Sibai ve diğ., 2005), insülin direnci ile metabolik değişim (Rademacher ve diğ., 2007) ve anjiyojenik faktörleri (Levine ve diğ., 2004) kapsayan farklı mekanizmalar preeklampside gösterilmiş, ancak bunların hiçbirisi preeklampsiyi tam olarak açıklayamamıştır. Normal gebeliklerde özellikle üçüncü trimesterde, human plasental laktojen, progesteron, kortizol ve estradiol gibi birçok hormonun düzeylerinde artıştan dolayı insülin direnci, hiperinsülinemi ve dislipidemi kapsayan metabolik değişiklikler karakteristik olmakla birlikte preeklampitik hastalarda daha belirgin olduğu ve preeklampsinin etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (63,64,65).

Preeklampsi, obstetrik alanlarındaki gelişmelere rağmen halen maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Ülkemizdeki preeklampsi sıklığı ile ilgili geniş kapsamlı veriler yeterli olmamakla birlikte farklı illerde yapılan çalışmalarda preeklampsi prevalansı %1,83 ile %7,48 aralığında bildirilmiştir (66,67). Ancak ağır preeklampsi sıklığı ile ilgili veriler halen yetersizdir. Sibel ve arkadaşları çalışmalarında yıllık preeklampsi prevalansı % 0.70-0.76 olarak hesaplamışlar (68). Biz çalışmamızda hastanemizde 2013 yılında yatırılan 480 hipertansif gebeliğin toplam prevalansını % 22,1 bulduk. Bu yüksek oranı hastanemizin bölge hastanesi olmasına, tersiyer merkez oluşumuza, çevre illerden hipertansif gebelikler nedeniyle yoğun sevk alışıma, kliniğimizde riskli gebelik haricindeki normal doğum sayımızın azlığına bağladık. 2013 yılındaki toplam doğum sayısı 2166 bulunmuştur.

Tanı düzeyinde prevalans aşağıdaki gibidir.

- Kronik hipertansiyon prevalansı: % 2,8
- Hafif preeklampsi prevalansı: % 5,8

- Ağır preeklampsi prevelansı: % 8,1
- Eklampsi prevelansı: % 0,8
- Hellp prevelansı: % 3,9
- Süperempoze preeklampsi prevelansı: % 0,7
- Toplam preeklampsi prevelansı: % 19,3

Etiyolojiye yönelik yapılan bir çok çalışmada preeklampsi insidansının coğrafi ve ırksal farklılıkların yanı sıra konsepsiyon ve doğum eylemi sırasındaki mevsimlere göre de değişiklik gösterdiği belirtilmektedir. Ancak bu amaçla yapılan çalışmalardaki veriler, çalışmaların yapıldığı ülkeler arasındaki iklimsel farklılıklar nedeniyle standardize edilememekle birlikte preeklampsi görülme sıklıkları yağışlı ve kurak mevsimler, sıcak ve soğuk mevsimler ya da aylık sıcaklık değerleri gibi farklı parametrelere göre incelenmişlerdir.

Konsepsiyon zamanına göre mevsimsel farklılıkların preeklampsi insidansı üzerine etkisinin incelendiği çalışmalardan bir kısmında kurak mevsimlerde konsepsiyonun gelişmesi durumunda preeklampsi gelişme riskinin arttığı vurgulanmış olmakla birlikte Tam ve ark. özellikle konsepsiyonun Haziran ayında olması durumunda riskin en yüksek, Kasım ayında olması durumunda ise en düşük olduğunu belirtmişlerdir (69-71). Diğer taraftan Algert ve ark. gebeliğin hipertansif hastalıklarının, konsepsiyonun sonbaharda meydana geldiği hastalarda en düşük oranda, ilkbaharda meydana geldiği hastalarda ise en yüksek oranda olduğunu belirlemişlerdir (72).

Ayrıca doğum eyleminin gerçekleştiği mevsime göre yapılan değerlendirmelerde Subramaniam ve ark. yağış sezonunda eklampsi insidansının arttığını, Immink ve ark. kış aylarında preeklampsi görülme oranının en fazla olduğunu (%13,6), Magnus ve ark. ise özellikle Ağustos ayında preeklampsi prevelansının en düşük, Aralık ayında en yüksek olduğunu belirtmişlerdir (73-75). Bizim çalışmamızda da Immink ve arkadaşları gibi kış aylarında preeklampsi görülme oranı en fazla olup oranımız % 30, 6 bulunmuştur. Biz de çalışmamızda preeklampsi prevelansının en az olduğu ayı magnus ve ark. gibi Ağustos bulduk.

Çalışmamızda hipertansif olgular tanı düzeyinde incelendiğinde, 480 hipertansif gebenin 176'sına (%36,7) ağır preeklampsisi tanısı konmuş olup, en sık grubu bu oluşturmaktadır. İkinci sıklıkta 125 hastayla hafif preeklampsisi görülmüş olup oranı % 26 dır. Toplamda preeklampsisi % 72,7 bulunmuştur. Hellp 85 hastada görülmüş olup oranı % 17,7 bulunmuştur. Kronik hipertansiyon 61 hastanın tanısı olup, % 12,7 izlenmiştir. Eklampsisi 1 yılda 18 (%3,8) hastada izlenmiştir. En az görülen tanı ise 15 (% 3,1) hasta ile süperempoze preeklampsisi olmuştur.

Biz çalışmamızda, tezimizin ana konusu olan hipertansif gebeliklerin mevsimsel değişimlerden etkilenip etkilenmediğine bakmak için hastaları geldikleri aya ve mevsime göre sınıflandırdık. Buna göre en çok hastanın geldiği ay 53 hasta ile ocak olup bu bir yılda gelen 480 hastanın % 11'ne tekabül etmektedir. En az hastanın geldiği ay 28 hasta ile ağustos olup % 5,8' e denk düşmektedir. Çalışmamızda ocak ile ağustos arasında 2 kata yakın bir fark olduğu izlenmiştir. Hipertansif gebelikler aylara göre incelendiğinde istatistiksel olarak aylar arasında anlamlı fark bulunmuştur. (P=0.012)

Aylar mevsimsel olarak incelendiğinde gelen hasta sayısı, 147 hasta (%30,6) ile en çok kış, en az 88 hasta (%18,3) ile yaz aylarında olduğu izlendi. İkinci sıklıkta hastanın geldiği mevsim 139 hasta (% 29) ile ilkbahar, üçüncü sıklıkta ise 106 hasta (% 22,1) ile sonbahar olduğu görüldü.

Buna göre kronik hipertansiyon 25 hasta (%41) ile en sık ilkbahar, 9 hasta (%14,8) ile en az yaz mevsiminde görülmüştür. Hipertansiyon mevsimlere farklı oranlarda görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (P=0,01)

Hafif preeklampsisi 55 hasta (%44) ile en sık kış, 20 hasta (%16) ile en az yaz mevsiminde görülmüştür. hafif preeklampsisi mevsimlere göre farklı oranlarda görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (P<0,01)

Ağır preeklampsisi 58 hasta (%33) ile en sık ilkbahar, 30 hasta (%17) ile en az yaz mevsiminde görülmüştür. Ağır preeklampsisi mevsimsel olarak farklı oranlarda görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (P=0.031)

Eklampsisi 7 hasta (%38,9) ile en sık ilkbahar, 3 hasta (%16,7) ile en az kış mevsiminde görülmüştür. Eklampside mevsimsel açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (P=0,572)

Hellp 25'er hasta (%29,4) ile en sık ilkbahar ve kış, 17 hasta (%20) ile en az

sonbahar mevsiminde görülmüştür. Hellpte mevsimsel açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($P=0,475$)

Süperempoze preeklampsi en sık yaz 7 hasta (%46,7), en az sonbahar 2 hasta (%13,3) mevsiminde görülmüştür. Süperempoze preeklampside mevsimsel açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. ($P=0,269$)

Çalışmamızda hipertansiyon sınıflandırılıp bakıldığında; kronik hipertansiyonun en fazla geldiği ay 9 hasta ile nisan ve mayıs, en az görüldüğü ay 1 hasta ile kasım olduğu izlenmiştir.

Hafif preeklampsinin en sık görüldüğü ay ocak (21 hasta), en az görüldüğü ay hazirandır (4 hasta).

Ağır preeklampsinin en sık görüldüğü ay nisan (20 hasta) ve mayıs (20 hasta), en az görüldüğü ay temmuzdur (8 hasta).

Eklampsinin en sık görüldüğü ay mart (5 hasta), en az olduğu ve görülmediği aylar ağustos ve aralıktır.

Hellpin en sık görüldüğü ay şubat (13 hasta), en az görüldüğü ay aralıktır (2 hasta).

Süperempoze preeklampsinin en sık görüldüğü ay temmuz (3 hasta), en az olduğu ve görülmediği aylar nisan, eylül, ekim, aralıktır.

Sibel ve ark. çalışmalarında ortalama sıcaklık ve günlük güneşlenme sürelerinin azaldığı dönemler olan sonbahar ve kış aylarında gelişen doğumlarda ağır preeklampsi görülme oranının daha fazla olduğunu tespit etmişler (68). Ancak literatürde preeklampsiye ikincil doğum insidansının kurak mevsimde yağışlı mevsimden önemli ölçüde daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmaların da olması bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (76). Diğer taraftan Philips ve ark. preeklampsi gelişme riski üzerine yaptıkları çalışmalarında konsepsiyon zamanındaki iklimsel değişikliklerin, doğum eyleminin gerçekleştiği dönemdekinden daha etkin olduğunu belirtmişlerdir (69).

Tüm bu çalışmalar ışığında, ortam sıcaklığı, güneşlenme süresi, günlük besin desteği ile içeriği, enfeksiyon ve plazma volümündeki değişiklikler gibi faktörlerin mevsimsel preeklampsi oranlarındaki farklılıklar üzerinde etkili oldukları düşünülmektedir (R69,71-72,74). Başka bir hipoteze göre ise azalmış ortam sıcaklığının preeklampsinin patogenezinde önemli yer teşkil eden vazospazma neden

olarak etki ettiği yönündedir (75).

Magnus ve Eshild Norveç'te 1967-1998 yıllarını kapsayan çalışmalarında, ağustos'ta doğan çocukların anneleri arasında (kasım civarı hamile kalmışlar) preeklampsi görülmesi açısından en düşük riski tespit etmişlerdir (75). Prevalansın Aralık doğumlarında bir kez pik yaptığını bulmuşlar. Bizim çalışmamızda preeklampsi prevalansı ocak ayında pik yapmıştır. Carole ve ark. analizlerinde preeklampsi prevalansını, Kasım, Mart, Nisan (tahmini olarak Şubat, Haziran, Temmuz ayında hamile kalanlar) aylarında doğum yapanlarda Ağustos'ta doğum yapanlara göre (Kasım'da hamile kalanlar) en yüksek tespit etmişler. Bu analizle preeklampsinin 3 tane mevsimsel belirleyicisinin olduğu hipotezine ulaşmışlar; soğuk hava, enfeksiyon, erken gebelikte fiziksel aktivite eksikliği. Soğuk havanın periferik vazokonstriksiyon yaparak preeklampsiyi indüklediğini sonucuna ulaşmışlar (75). Soğuğa artmış duyarlılık , preeklampsinin klinik bulgularının ortaya çıkmasından 20 hafta öncesinde gösterilmiştir (77,78).

.Carole ve ark. Washington eyaletinde yaşayan primiparlarda, preeklampsi görülme sıklığının mevsimsel dalgalanma gösterdiğini tespit etmişler (79). Bu çalışma da , kış aylarında doğum yapan kadınlar arasında artmış preeklampsi riskini gösteren çalışmaları destekliyor.

Preeklampsi-eklampsi etyopatogenezinde ileri sürülen çevresel faktörlerden birisi olan mevsimler üzerinde farklı araştırmalar yapılmıştır. (80-82). Bu çalışmalardan birisinde yağmurlu mevsimde eklampsi riskinin arttığı ifade edilmiştir (80). Neela ve arkadaşları nem oranında artış ve hava sıcaklığında düşüşle eklampsi oranının arttığını; ayrıca eklampside dolayı ölü doğum oranının da relatif nem oranı ile korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (81). Bu iki makalenin aksine eklampsinin kuru mevsimlerde daha sık görüldüğü de bildirilmiştir (82). Vanda yapılan gül ve arkadaşlarının çalışmalarında preeklampsi-eklampsi vakalarının mevsimlere göre dağılımında anlamlı bir farklılık tespit edilememiş. Vakaların % 28.6'sı ilkbahar, %20.6'sı yaz, %25.0'ı sonbaharda, %25.9'u da kış mevsiminde görülmüş olup oranlar arasında bir farkın olmadığını tespit edilmiş. (83)

6. SONUÇ

Preeklampsi etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, çevresel faktörlerden etkilenen ve tek bir sebeple açıklanamayan karmaşık bir hastalıktır.

Çalışmamızda hipertansif gebeliklerin mevsimlere göre değiştiği, kış ve ilkbahar aylarında diğer aylara nazaran daha fazla görüldüğü bulunmuştur. Çalışmamızda gebede hipertansiyonun en fazla kış, en az yaz mevsiminde görüldüğü sonucuna varılmıştır.

Tanı bazında baktığımızda kronik hipertansiyon, hafif preeklampsi, ağır preeklampsinin mevsimlere göre anlamlı oranda farklı sayıda görüldüğü anlaşılmıştır. Hafif preeklampsi en sık kış, en az yaz mevsiminde görülmüştür. Ağır preeklampsi ve kronik hipertansiyon en sık ilkbahar, en az yaz mevsiminde görüldüğü anlaşılmıştır.

Eklampsi, hellp, süperempoze preeklampsinin görülme sıklığında mevsimlere göre anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç olarak, mevsimsel değişikliklerin preeklampsi prevalansı üzerindeki etkisi ile ilgili literatürde çelişkili sonuçların bulunması, çalışmalar arasında coğrafi ve iklimsel farklılıklar olmasının yanı sıra çalışmaların çoğunlukla tek merkezli olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Bununla birlikte ağır preeklampsi ile ilgili veriler çok daha az olup ülkemizde ve dünyada geniş kapsamlı, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Hebisch G. Hypertension and pregnancy. Schweiz Rundsch Med Prax 2003 Dec; 92(50):2137-43
2. Eren N, Öztekin Z. Halk sağığının gelişimi, in Bertan M, Güler Ç (eds):Halkın sağığında temel bilgiler. Ankara Güneş Kitabevi1999; p: 10-11
3. T.C. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü: Ana Sağığı Ankara1992; p:37-39
4. Dekker GA. Prediction and prevention of pregnancy induced hypertensive disorders: a clinical pathophysiologic study(thesis). Rotterdam: Erasmus university, 1989
5. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. Lancet 2001 Jan 20;357(9251): 209-15
6. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1- 22.
7. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003; 102:181- 192.
8. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hanks GDV, Clark SL: Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; p:567- 609.
9. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol 1992; 80: 132-137.
10. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become preeclampsia? Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(11):1177- 84.
11. Villar MA, Siba BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic pressure during third trimester. Am J Obstet Gynecol. 1989;160:419- 423.

12. Kupferminc M, Silver R, Russel T, AddLer L, Mullen T, Caplan M. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175: 1013-1017.
13. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Apr;77(1):67- 75.
14. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:137-41.
15. Scott J R: Danforth Obstetrics and Gynecology, 9th edition. Hypertensive Disorders of Pregnancy J.B.Lippincott company. Philadelphia 2003, 257- 271.
16. Sibai BM. Hypertension in pregnancy in: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L (eds), *Obstetrics normal and problem pregnancies.* Churcill Livingstone Co. USA 1996; pp: 935 987.
17. Malatyalioglu E. Preeklampsi-eklampsi in: Ank N. Gebelik böbrek ve hipertansiyon. *Nefroloji seminerleri 3.* Knoll Alman. 1997: 25- 51.
18. Reubinoff BE, Schenker JG. Hellp syndrome: A syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 1991;360: 95- 102.
19. Silver Hypertensdisorders in Niswander KR, Evans AT(eds). *Manual of Obstetrics* (Sth ed) Bo ston, Little Brown and Co. 1996;283- 295.
20. Sibai BM, Ramadan MK, Lusta J,Salama M, Merker BM, Friedman SA, Maternal Morbidity and Mortalite in 442 pregnancies with HELLP Syndrome *AMJ Obstet Gynecol* 1993;169:100-6
21. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33:283-303.
22. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başsuçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol*

Dern Araş 2002;30:8-15

23. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-2099.

24. Friedman SA, Lindheimer MD: Prediction and differential diagnosis. In: Lindheimer

MD, Robert JM, Cunningham GF (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in pregnancy*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1999, p 201

25. Widmer M, Viillar J, Benigni A, et al: Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors. *Obstet Gynecol* 109:168, 2007.

26. Conde Agudelo A, Villar J, Lindheimer M: World Health Organization Systematic Review of Screening Test for Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 104:1367, 2004.

27. Chesley LC: Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1985;65:423-5

28. Redman CWG, Sargent IL. Preeclampsia, the placenta, and the maternal systemic inflammatory response—a review. *Placenta* 2003; 24: 21-27.

29. Dekker G, Robillard PY. The birth interval hypothesis—does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis? *J Reprod Immunol* 2003; 59: 245-51.

30. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, et al. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Lancet* 2002; 359: 673-74.

31. Peters B, Whittall T, Babaahmady K, et al. Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunisation and resistance to HIV—1 infection. *Lancet* 2004; 363: 518-24.

32. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 219-24.

33. Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S, et al. Transforming growth factor beta—a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 109-28.

34. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 648-55.

35. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. *J Clin Invest* 1997; 99: 2152-64.

36. Jaffe R, Dorgan A, Abramowicz JS. Color Doppler imaging of the uteroplacental circulation in the first trimester: value in predicting pregnancy failure or complication. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 1255-58.
37. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
38. Martin RD. Scaling of the mammalian brain: the maternal energy hypothesis. *News Physiol Sci* 1996; 11: 149-56.
39. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 656-63.65
40. Croy BA, He H, Esadeg S, et al. Uterine natural killer cells; insight into their cellular and molecular biology from Mouse modeling. *Reproduction* 2003;126: 149-60.
41. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75.
42. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, et al. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 158—66.
43. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23:359-72.
44. Salomon LJ, Benattar C, Audibert F, et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1517-22.
45. Redline RW, Boyd T, Campbell V, et al. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 237-49
46. Mor G, Straszewski S, Kamsteeg M. Role of the Fas/Fas ligand system in female reproductive organs: survival and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1305-15.
47. Neale D, Demasio K, Illuzi J, et al. Maternal serum of women with preeclampsia reduces trophoblast cell viability: evidence for an increased sensitivity to Fas-

mediated apoptosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13:39—44.

48. Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 490-97.

49. Aly AS, Khandelwal M, Zhao J, et al. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 252-58.

50. Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, et al. Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol* 2004; 164: 1049-61.

51. Wang Y, Gu Y, Zhang Y, et al. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 817-24.

52. Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med* 1990; 323: 478-80.

53. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet* 2003; 361: 1511—17.

54. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499-506.

55. Ashton SV, Whitley GS, Dash PR, et al. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 102-08.

56. Schlembach D, Beinder E, Zingsem J, et al. Association of maternal and/or fetal factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation with HELLP syndrome and intrauterine growth restriction. *Clin Sci* 2003; 105: 279-85.

57. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Clin Invest* 2003; 111: 649-58.

58. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672-83.
59. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, et al. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG* 2004; 111: 200-06.
60. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 168-77.
61. Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 589-98.
62. Branch DW, Eller MD, Grosvenor AMD. Antiphospholipid Syndrome and Thrombosis Lippincott Williams and Wilkins. Awaverly Co. USA 2006; pp: 861-874.
63. Barbieri RL 1999 Endocrine disorders in pregnancy. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. Reproductive endocrinology. Philadelphia: Saunders; 785-811
64. Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santos-Silva A, Pereira L, Quintanilha A, Rebelo I 2002 Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies., *Atherosclerosis* 162:425-432
65. Ogura K, Miyatake T, Fukui O, Nakamura T, Kameda T, Yoshino G 2002 Low-density lipoprotein particle diameter in normal and preeclampsia, *J Atheroscler Thromb* 9:42 -47
66. Bayram M, Sevinç FC, Soyer C, Özer G. Preeclampsia prevalence in the Kırıkkale City. *Kadın Doğum Dergisi* 2004; 2(4): 299-300
67. Gül A, Şimşek Y Preeklampsi-Eklampsi insidansımız ve Mevsimlere Göre Dağılımı *Perinatoloji Dergisi* 2000 Mart-Haziran; 8(1- 2)
68. Sibel ALTINBAŞ¹, Cihan TUĞRUL², Nuri DANIŞMAN² Seasonal Changes of Severe Preeclampsia *ORTADOĞU TIP DERGİSİ* 4 (3): 104- 107 2012 106
69. Phillips JK, Bernstein IM, Mongeon JA, Badger GJ. Seasonal variation in preeclampsia based on timing of conception. *Obstet Gynecol.* 2004 Nov;104(5 Pt 1):1015-20.

70. Pitakkarnkul S, Phaloprakarn C, Wiriyasirivaj B, Manusirivithaya S, Tangjitgamol S. Seasonal variation in the prevalence of preeclampsia. *J Med Assoc Thai*. 2011 Nov;94(11):1293-8.
71. Tam WH, Sahota DS, Lau TK, Li CY, Fung TY. Seasonal variation in pre-eclamptic rate and its association with the ambient temperature and humidity in early pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2008;66(1):22-6.
72. Algert CS, Roberts CL, Shand AW, Morris JM, Ford JB. Seasonal variation in pregnancy hypertension is correlated with sunlight intensity. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Sep;203(3):215.e1-5.
73. Subramaniam V. Seasonal variation in the incidence of pre-eclampsia and eclampsia in tropical climatic conditions. *BMC Womens Health* 2007; 7:18.
74. Immink A, Scherjon S, Wolterbeek R, Steyn DW. Seasonal influence on the admittance of pre-eclampsia patients in Tygerberg Hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(1):36-42.
75. Magnus P, Eskild A. Seasonal variation in the occurrence of preeclampsia. *BJOG* .2001; 108:1116-1119.
76. Elongi JP, Tandu B, Spitz B, Verdonck F. Influence of the seasonal variation on the prevalence of pre-eclampsia in Kinshasa. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011 Mar;39(3):132-5.
77. Woisetschlager C, Waldenhofer U, Bur A, Herkner H, Kiss H, Binder M, Laggner AN, Hirschl MM. Increased blood pressure response to the cold pressor test in pregnant women developing pre-eclampsia. *J Hypertension* 2000;18:399–403
78. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of preeclampsia. *Placenta* 2002;23:359–372
79. CAROLE B. RUDRA & MICHELLE A. WILLIAMS Department of Epidemiology, University of Washington School of Public Health and Community Medicine, and Center for Perinatal Studies at wedish Medical Center, Seattle, WA, USA (Received 4 November 2004; revised 3 March 2005; accepted 9 March 2005)
80. Obed SA, Wilson JB, Elkins TE: Eclampsia: 134 consecutive cases. *Int J Gynaecol Obstet*, 1994; 45: 97-103.

81. Neela J, Raman L: Seasonal trends in the occurrence of eclampsia. Natl Med India J 1993; 6: 17-8.
82. Onyangunga OA, Kamba B, Mputu L: Epidemiological study of eclampsia at Mont Amba (Zaire) University Hospitals. A propos of 28 case reports from 1981 to 1982. Rev Fr Gynecol Obstet. 1986; 81: 95-9.
83. Abdülaziz Gül, Yalçın Şimşek The Incidence Of Preeclampsia-Eclampsia In Our Clinic And Its Relation According To Seasonal Distribution Perinatoloji Dergisi • Cilt:8, Sayı: 1-2/Mart-Haziran 2000