

Gebelikte Hipertansif Hastalıkların ve Sigaranın Plasenta Dekolmanı İle İlişkisi

THE INFLUENCE OF HYPERTENSIVE DISORDERS AND CIGARETTE SMOKING ON PLACENTAL ABRUPTION

Güler ŞAHİN*, Şahin ZETEROĞLU*, Mustafa KOÇAR**

* Yrd.Doç.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, VAN

Özet

Amaç: Sigara ve hipertansif hastalıkların plasenta dekolmanı ile ilişkisini araştırmak.

Materyel ve Metod: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalına Kasım 1994 - Temmuz 2000 tarihleri arasında başvuran, 500 gr. üstünde fetus doğuran 2900 gebe çalışmaya dahil edildi. Plasenta previa olguları çalışma dışı bırakıldı. Plasenta dekolmanı normal yerleşimli plasentanın doğumdan önce tamamen veya parsiyel olarak ayrılması olarak tanımlandı. Genellikle abdominal ağrı ve uterin kanamayla ön tanı kondu. Doğumdan sonra retroplasental kanama ve pıhtının görülmesiyle tanı kesinleştirildi.

Gebelik öncesi veya erken gebelikte kan basıncının 140/90 mm Hg ve üzerinde tespit edilmesi halinde kronik hipertansiyon, normal gebeliğin ikinci yarısında proteinüri ile birlikte 6 saat arayla en az iki kere ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde tespit edilmesi ve/veya ödemin mevcudiyeti halinde preeklampsi tanısı kondu. Eklampsi bu bulgulara tonik-klonik nöbetlerin eklenmesi, superempoze preeklampsi ise daha önce kronik hipertansiyon tanısı konan hastalarda preeklampsi gelişmesi olarak tanımlandı. İstatistiksel analizde lojistik regresyon analiz modeli ve Z testi kullanıldı. $Z > 1,64$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular: Toplam olarak 96 (%3,3) olgumuzda plasenta dekolmanı gelişti. 20 yaş altındaki gebelerde 17 (%4,6) olguda, 35 yaş üstü gebelerde 21 (%4,7) olguda plasenta dekolmanı gelişti ve bu değerler 20-35 yaş arasındaki gebelerdeki 58 (%2,7) oranıyla kıyaslandığında daha yüksek olmakla birlikte aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($z=0,44$, $z=0,39$). Sigara içen gebelerde 28 (%5,1) olguda, sigara içmeyen gebelerde 68 (%2,8) olguda plasenta dekolmanı gelişmiş olup arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($z=1,76$). Plasenta dekolmanı gelişen olgularla plasenta dekolmanı bulunmayan olgular kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte sezaryenle doğum, fetal distress,

Summary

Objective: To assess the effects of cigarette smoking and hypertensive disorders on placental abruption.

Materials and Method: 2900 women who gave birth to fetus weighing above 500 gr at Yüzüncü Yıl University hospital, obstetrics and gynecology department, Van, Turkey, between November 1994 and July 2000 were included in the study. Cases of placenta previa were excluded from the study. Placental abruption was defined as partial or total premature separation of a normally implanted placenta. It usually manifested itself as painful uterine bleeding and uterine irritability. The diagnosis was confirmed by detection of retroplacental haematoma after delivery. Chronic hypertension was defined as elevation of blood pressure $>140/90$ mm Hg recorded before or early in pregnancy. Preeclampsia was defined as a diastolic blood pressure of at least 90mmHg and systolic blood pressure of at least 140 mmHg measured at least on two occasions 6 hours apart in a normotensive patient with proteinuria and/or edema. Eclampsia was defined as occurrence of seizures. Superimposed preeclampsia was defined as occurrence of signs and symptoms of preeclampsia in a patient who had hypertension diagnosed before or early in pregnancy.

For statistical analysis logistic regression model and Z test was used. $Z > 1.65$ was considered as significant.

Results: The rate of placental abruption in the study population was 3.3% (96/2900). The incidence was 4.6% in patients <20 years old, 4.7% in patients >35 years old, 2.7 % in patients between the ages of 20 and 35 years old. Although the rates were higher in patients whose ages were <20 years and >35 years when compared with the rate seen between 20 and 35 years, the differences did not reach statistical significance ($z=0.44$, $z=0.39$). The rate in smokers and non-smokers were 5.1% and 2.8% respectively. The difference was statistically significant ($z=1.76$). There were statistically higher rates of cesarean deliveries, fetal distress, premature babies and premature labor in patients with placental abruption ($z=5.02$, $z=3.78$, $z=6.98$, $z=6.78$). Analysis with logistic regression models showed increased risk of placental abruption in order of eclampsia (aRR=8.7: 95% CI=7.2-10.0), chronic hypertension (aRR=7.9: 95% CI= 6.6-9.2), superimposed preeclampsia (aRR=4.1: 95% CI=3.3-4.7) and preeclampsia (aRR=2.7: 95% CI=2.2-3.2) when compared with normotensive pregnancies.

Geliş Tarihi: 02.12.2000

Yazışma Adresi: Dr.Güler ŞAHİN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, VAN

¶Bu makale TIVAK 2000 8. İnfertilite ve Üreme Kongresinde poster olarak sunulmuştur (4-7 Ekim 2000. Antalya).

prematür fetus ve preterm eylem oranı saptandı ($z=5,02$, $z=3,72$, $z=6,98$, $z=6,78$). Lojistic regresyon analiz modelinde değerlendirme yapıldığında normotansif gebelere göre sırasıyla eklampside (aRR=8,7; 95% CI=7,2-10,0), kronik hipertansiyonda (aRR=7,9; 95% CI=6,6-9,2) superempoze preeklampside (aRR=4,1; 95% CI=3,3-4,7) ve preeklampside (aRR=2,7; 95% CI=2,2-3,2) 8,7; 7,9; 4,1; 2,7 kat artmış oranlarda plasenta dekolmanlı olgu tespit edildi.

Sonuç: Toplam olarak 96 (%3,3) olgumuzda plasenta dekolmanı gelişti. Bu oran literatürde bildirilen oranlardan (%0,5- %2) yüksek olup kliniğimizin referans hastanesi olmasından ve yüksek rakımda (1750 metre) yaşıyor olmamızdan kaynaklandığı kanaatindeyiz. Plasenta dekolmanı oranı sigara içen gebelerde içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ve normotansif gebelerle kıyaslandığında sırayla eklampsi, kronik hipertansiyon, superempoze preeklampsi ve preeklampsi olgularında 8,7; 7,9; 4,1; 2,7 kat artmış oranlarda plasenta dekolmanlı olgu tespit edildi. Alınacak önlemlerle sigara içen gebelerin ve gebelikteki hipertansif hastalıkların oranlarının azaltılması ve risk taşıyan hastaların yakın takip, erken tanı ve tedavisi ile plasenta dekolmanı oranlarının ve komplikasyonlarının azaltılabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Plasenta dekolmanı, Hipertansiyon, Sigara

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:343-346

Conclusion: The rate of placental abruption was 3.3 %, which is higher than the rate in the literature (0.5-2 %), which we think it is partly due to being a referral center and living in high altitude (1750 meters). The rate is significantly higher in smokers and hypertensive disorders in order of eclampsia, chronic hypertension, superimposed preeclampsia and preeclampsia. Not all but some of the factors can be preventable and the high rate can be reduced.

Key Words: Placental abruption, Hypertension, Cigarette smoking

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:343-346

Plasenta dekolmanı, normal yerleşimli plasentanın doğum gerçekleşmeden ayrılması, artmış prematüre doğum ve perinatal mortalite ile birlikte olan gebeliklerin yaklaşık 120'sinde bir görülen bir olaydır (1). Plasenta dekolmanı ağrılı uterin kanama, uterin iritabilite bazen de fetal distress ve maternal koagülasyon anormallikleriyle birlikte görülmektedir (2).

Literatürde hipertansif rahatsızlıklarla plasenta dekolmanı gelişimi arasında çelişkili ifadeler vardır. Bunlardan Hibbard ve Jeffcoate kronik hipertansiyonun dekolman oranını az miktarda arttırdığını (odds ratio (OR) 1,8; %95 CI 1,2 - 2,6) ve preeklampsinin böyle bir etkisinin olmadığını (OR 1,1; %95 CI 0,6 -1,9) ileri sürmüş ve benzer sonuçlar başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir (3,4,5). Son zamanlarda yapılan çalışmalar hem kronik hipertansiyonun hem de preeklampsinin artmış plasenta dekolmanı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Abdella ve arkadaşları normotansif gebelere göre kronik hipertansiyonlu vakalarda 10 kat, preeklampsi de ise 2,5 kat artmış plasenta dekolmanı riskinin bulunduğunu saptamışlar (6). Bu çalışmaların ortaya koyduğu teori hipertansiyonun plasenta dekolmanına neden olabileceği ve predispozan risk faktörü olduğudur.

Plasenta dekolmanı için çalışmalarda ileri sürülen bir diğer risk faktörü gebelik esnasında içilen sigaradır (7-9). Williams ve arkadaşları kronik hipertansiyon ve sigara içimi ile plasenta dekolmanı arasında kuvvetli bir ilişki ortaya koymuşlardır (10). Sigara içenlerdeki patofizyolojik değişikliklerin yüksek rakımda yaşayanlarda da görüldüğünü bu durumlarda hipoksinin indüklediği utero-

plasental sirkülasyondaki değişikliklerin plasenta dekolmanına neden olabileceği ileri sürülmüştür (11,12).

Bu çalışmada plasenta dekolmanı gelişiminin hipertansif rahatsızlıklar, maternal özellikler ve sigara içimiyle ilişkisinin kantitatif, olarak ortaya konması amaçlandı.

Materyel ve Metod

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalına Kasım 1994 - Temmuz 2000 tarihleri arasında başvuran, 500 gr. üstünde fetus doğuran 2900 gebe çalışmaya dahil edildi. Plasenta previa olguları çalışma dışı bırakıldı.

Plasenta dekolmanı tamamen veya parsiyel olarak normal yerleşimli plasentanın doğumdan önce ayrılması olarak tanımlandı. Genellikle abdominal ağrı ve uterin kanamayla tanı kondu. Doğumdan sonra retroplasental kanama veya pıhtının görülmesiyle tanı kesinleştirildi.

Kronik hipertansiyon kan basıncının >140/90 mm Hg olarak gebelik öncesi veya erken gebelikte tespit edilmesiyle tanımlandı. Preeklampsi tanısı daha öncesinde normotansif olan olguda gebeliğin ikinci yarısında 6 saat arayla diastolik kan basıncının >140/90 mm Hg olarak en az iki kere ölçülmesi ve/veya ödem, proteinüri varlığı olarak tanımlandı. Eklampsi bunlara toniklonik nöbetlerin eklenmesi ve daha önce kronik hipertansiyon olduğu bilinen olgularda preeklampsi gelişmesi halinde superempoze preeklampsi olarak tanımlandı.

İstatistiksel değerlendirmede Crude Relative Risk (cRR) %95 güvenlik aralığıyla hesaplanıp plasenta dekol-

Tablo 1. Gebelerin demografik özellikleri ve plasenta dekolmanı (PD) gelişme oranları

Gruplarının	Toplam Sayı	PD Gelişen PD olgularının	
		Olgu sayısı	yüzdesi
Gebeler	2900	96	%3.3
20 yaş ve altı gebeler	368	17	%4.6
20-35 yaş arası gebeler	2090	58	%2.7
35 yaş üstü gebeler	442	21	%4.7
Sigara içen gebeler	271	15	%5.5
Sigara içmeyen gebeler	2629	81	%3.0
Nullipar gebeler	596	32	%5.8
Multipar gebeler	2304	64	%2.7

manın hipertansif hastalık gruplarıyla ilişkisi araştırıldı. Adjusted Odds ratiolar (aRR); lojistik regresyon analiz modelinde diğer değişkenlerde göz önünde tutulup elde edildi. Potansiyel değişkenler olarak; anne yaşı, gebelik öncesi kilo, parite, sigara içimi değerlendirilmeye katıldı. Plasenta dekolmanı gelişen ve gelişmeyen olguların yaş, parite, sigara içimi oranı, sezaryen oranı, fetal distress oranı, preterm fetus sayısı ve preterm eylem oranlarının karşılaştırılmasında Z testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $Z > 1,64$ oranı anlamlı ($p < 0,05$), $Z > 2,33$ oranı ileri anlamlı ($p < 0,01$) kabul edildi.

Bulgular

Plasenta dekolmanı oranı (96 gebe) %3.3 'idi. Gebelerin demografik özelliklerine göre dağılımı ve plasenta dekolmanı gelişim oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. Maternal yaş ile plasenta dekolmanı ilişkisi incelendiğinde 20 yaş altı ve 35 yaş üstü gebelerdeki plasenta dekolmanı oranları 20-35 yaş grubundaki gebelerdeki

oranlarla kıyaslandığında 20 yaş altı ve 35 yaş üstü gebelerde daha yüksek oranlar çıkmasına karşın istatistiksel değerlendirmede Z değeri sırasıyla 0.44 ve 0.39 bulunmuştur ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir (Tablo 1). Sigara içen ve içmeyen gebelerde sırasıyla plasenta dekolmanı oranı %5.5 ve %3.0'dür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($Z=1.76$). Nullipar gebelerde multipar gebelere göre daha yüksek oranda plasenta dekolmanı gelişmiş olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($Z=0.75$) (Tablo 1). Plasenta dekolmanı gelişen olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranlarda daha yüksek sezaryenle doğum, fetal distress, prematür fetus sayısı ve preterm eylem görülmüştür ($z=5.02$, $z=3.72$, $z=6.98$, $z=6.78$) (Tablo 2).

Normal gebelerde %2.6, eklampsi gelişen olgularda %17,6, kronik hipertansiyonlu olgularda %14.2, superempoze preeklampsi gelişen olgularda %10, preeklampsi gelişen olgularda %6.6 oranında plasenta dekolmanı gelişmiş olup lojistik regresyon analiz modelinde değerlendirme yapıldığında normotansif gebelere göre sırasıyla eklampside (aRR=8.7: 95% CI=7.2-10.0), kronik hipertansiyonda (aRR=7.9: 95% CI=6.6-9.2), superempoze preeklampside (aRR=4,1: 95% CI=3.3-4.7) ve preeklampside (aRR=2.7: 95% CI=2.2-3.2) 8.7; 7.9; 4.1; 2.7 kat artmış oranlarda plasenta dekolmanı tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tartışma

Plasenta dekolmanı genellikle desidua basalis içine kanama ve bunu takip eden plasentanın implantasyon yerinden ayrılmasıyla gerçekleşir. Bu durum tüm gebeliklerin %0.5 ile 2'sinde görülür ve artmış neonatal ve perinatal mortalite ile birliktedir (3,13,14).

Plasenta dekolmanı etiopatogenezini anlamak için bir çok çalışma yapılmış olmasına rağmen bilgilerimiz hala yetersizdir. Travma, ani uterin dekompresyon, uterin tümörler, uterin anomaliler, kısa umbilikal kordon, büyümüş

Tablo 2. Normal ve PD gelişmiş gebelerin özellikleri

Grup	Normal Gebeler		PD'li gebeler		Z değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Toplam Sayı	2804	%96.7	96	%3.3	
Sezaryen ile doğum oranı	532	%18.9	48	%50	5.02
Fetal Distress Gelişen Olguların Oranı	290	%10.3	32	%33.3	3.72
Prematür Fetus Sayısı	140	%4.9	46	%47.9	6.98
Preterm Eylem Gelişim Oranı	220	%7.8	45	%46.8	6.78

Tablo 3. Hipertansif hastalıklarda görülen PD'li olgular ve rölatif riskleri

Hipertansif Hastalık	Toplam Sayı	AP		CRR	%95 CI	ARR	%95 CI
		Sayı	Yüzde				
Normal Gebe	2576	69	%2.6	1.0	Referans	1.0	Referans
Kronik Hipertansiyon	14	2	%14.2	8.0	6.4 - 9.8	7.9	6.6 - 9.2
Eklampsi	34	6	%17.6	8.9	7.0 - 10.1	8.7	7.2- 10.0
Süperempoze Preeklampsi	10	1	%10	4.3	3.2 - 4.9	4.1	3.3 - 4.7
Preeklampsi	266	16	%6.6	2.8	2.1 - 3.2	2.7	2.2 - 3.2

uterusun inferior vena cava'ya basısı, maternal hipertansiyon, uzamış membran rüptürü ve beslenme eksikliği gibi faktörler sorumlu tutulmuştur. Ananth CV ve arkadaşlarının (15) 1997 yılında yapmış oldukları bir çalışma ile kronik hipertansiyonda plasenta dekolmanı riskinin artmadığı ancak şiddetli preeklampsi veya süperempoze preeklampside riskin arttığını ve sigara içmenin özellikle gebelikteki hipertansif hastalıklarla beraber bu riski belirgin bir şekilde arttırdığını ifade etmişlerdir. Sigara içenlerle içmeyenlerin plasentaları mikroskopik olarak incelenmiş ve sigara içenlerde perfüzyon azalmasına bağlı hipoksi neticesinde artmış kapiller frajilite, arter vasokonstriksiyonu, vasospazm ile beraber uterusun perfüzyonundaki değişikliklerin arteriel duvar yırtılmasına dolayısıyla plasenta dekolmanına yol açtığı ileri sürülmüştür (9,12). Yine 1999 yılında yayınlanan bir metaanalizin sonuçlarında plasenta dekolmanı riskinin sigara içme alışkanlığı ile 2 kat arttığını göstermişler (16). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bilgilere uygun olarak sigara içenlerde plasenta dekolmanı oranı %5.5 ve sigara içmeyenlerde bu oran %3.0 bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürde %0.5-2 olarak belirtilen plasenta dekolmanı oranı bizim çalışma popülasyonunda %3.3 bulunmuştur. Bu yüksek oranın referans hastanesi olmamızdan ve yüksek rakımda yaşamamızdan kaynaklandığı kanaatindeyiz. Gebelikte görülen hipertansif hastalıkların risk faktörleri arasında yüksek rakımda yaşamak da yer almaktadır (17,18). Bu faktörün bir yandan hipertansif hastalıkların oranını artırarak öte yandan yol açtığı hipoksik ortam ile plasenta dekolmanı oranını yükselttiğini düşünmekteyiz.

Nulliplarlardaki plasenta dekolmanı oranı multiparlarla kıyaslandığında nulliplarlardaki oran daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 20 yaş altı gebeler ile 35 yaş üstü gebelerdeki plasenta dekolmanı oranları 20-35 yaşları arasındaki gebelerle kıyaslandığında Ananth CV ve arkadaşlarının (16) yapmış oldukları çalışmanın sonuçları ile uyumlu olarak daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildir. Gebelikteki hipertansif hastalıklarla plasenta dekolmanı ilişkisinin incelenmesinde normal gebelerle kıyaslandığında çalışma grubumuzda sırayla eklampside 8.7 kronik hipertansiyonda 7.9 süperempoze preeklampside 4.1 ve preeklampsi olgularında 2.7 kat artmış plasenta dekolmanı riski tespit edilmiştir. Sezaryenle doğum, fetal distress, prematür fetus sayısı ve preterm eylem oranı plasenta dekolmanı gelişen vakalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunması nedeniyle perinatal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğunu tahmin etmek zor değildir.

Sonuç olarak plasenta dekolmanı yüksek perinatal ve maternal morbidite ve mortalite oranları ile karakterize bir klinik tablo olup bu sorunun çözümü için öncelikle etiolojide bilinen faktörlerin ortadan kaldırılması gerekir. Bunlardan sigara içme alışkanlığına karşı yürütülecek başarılı mücadele, adolesan ve ileri yaş gebeliklerin iyi bir

antenatal takip ile izlenmesi, gebelikteki hipertansif hastalıkların erken tanı ve tedavisi plasenta dekolmanı görülme oranlarını azaltabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Jouppila P. Vaginal bleeding in the last two trimesters of pregnancy: Clinical ultrasonic study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 58:461-7.
2. Harris BA Jr. Peripheral placental separation: a review. *Obstet Gynecol Survey* 1989; 43:577-81.
3. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 309-18.
4. Hibbard BM, Jeffcoate TNA. Abruptio placenta. *Obstet Gynecol* 1966; 27: 155-67.
5. Paterson MEL. The etiology and outcome of abruptio placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 58: 31-5.
6. Abdella TN, Sibai BH, Hays JM, Anderson GD. Relationship of hypertensive disease to abruptio placenta. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 365-70.
7. Williams MA, Lieberman E, Mittendorf R, Monson RR, Schoenbaum SC. Risk factors for abruptio placenta. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 965-72.
8. Raymond EG, Mills JL. Placental abruption: maternal risk factors and associated fetal conditions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 72:633-9.
9. Naeye RL. Abruptio placenta and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 701-4.
10. Williams MA, Mittendorf R, Monson RR. Chronic hypertension, cigarette smoking, and abruptio placenta. *Epidemiology* 1991; 2: 450-3.
11. Spira A, Philippe E, Spira N, Dreyfus J, Schwartz D. Smoking during pregnancy and placental pathology. *Biomedicine* 1977; 27: 266-70.
12. Christianson RE. Gross differences observed in the placentas of smokers and nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1987; 110: 178-87.
13. Naeye RL, Harkness WL, Utts J. Abruptio placenta and perinatal death: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 740-6.
14. Krohn M, Vogit L, McKnight B, Daling JR, Starzyk P, Benedetti TJ. Correlates of placental abruption. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 333-40.
15. Ananth CV, Savitz DA, Bowes Jr WA, Luther ER. Influence of hypertensive disorders and cigarette smoking on placental abruption and uterine bleeding during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:572-8.
16. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: A meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* 1999; 93:622-8.
17. Mahfouz AA, el-Said MM, Alakija W, al-Erian RA. Altitude and socio-biological determinants of pregnancy associated hypertension. *Int J Gynaecol Obstet*. 1994; 44:135-8.
18. Palmer SK, Moore LG, Young D, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1161-68.

