

16. Gebelikte Pulmoner Hipertansiyon Yönetimi

Doç. Dr. Mahşuk TAYLAN

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

ÖZET

Gebelikte pulmoner hipertansiyon (PH)'un anne ve fetus için morbiditesi ve mortalitesi yüksektir. Bu nedenle PH tanılı kadınlarda gebelik önerilmez. Ancak konjenital kalp hastalığına bağlı PAH'ın dörtte biri ve idiyopatik PAH'ın %16'sında tanı gebelikte konur. Gebeliğe özgün fizyolojik değişiklikler nedeniyle görülen dispne ve periferik ödem gibi semptomlar PH'ı maskeleyebilir. PH gebelerde akut hemodinamik değişikliklere pulmoner vasküler uyumun düşük olması, dekompanasyon riskini ve mortaliteyi arttırır. Bu nedenle ilk iki trimesterde aylık, son trimesterdeyse haftalık takipler önerilir. Bu dönemde endotelin reseptör blokerleri gibi teratojen etkili ilaçlardan sakınılmalıdır. Ağır olarak prostanlandinler ve PDE5i önerilir. Doğum multidisipliner bir merkezde ve sezaryen olarak planlanır. Kardiyotoksiteden kaçınmak için epidural anestezi önerilir. Atoni varsa ergometrin ve prostaglandin yerine dikkatli bir takiple oksitosin kullanılabilir. Doğum sonrası endotelin reseptör blokerleri tekrar başlanabilir. Hastanın gebelik öncesinden almakta olduğu standart PAH tedavisine devam edilebilir.

Gebelikte Pulmoner Hipertansiyon Epidemiyolojisi

Gebe kadınlarda pulmoner hipertansiyon (PH) hem anne hem de fetus için ciddi ölüm riskine sahiptir. Bazı veriler anne ölüm oranının %30-56 arasında olduğunu göstermektedir (1). Son yıllarda, pulmoner hipertansiyonun iyi bir kontrol ve bir tedavi yönetimine sahip gebelerde mortalitenin %9-25 civarına kadar düştüğü bildirilmiştir (2,3). Primer pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) en yaygın olanıdır (4). PAH tipik olarak erişkin yaşta fertil çağdaki kadınlarda görülür ve kadınlarda erkeklere göre iki-dört kat daha siktir (4). Tedavi edilmeyen hamile olmayan kadınlarda medyan sağkalım 2.8 yıldır (4,5). Toplumsal kılavuzlar yüksek maternal mortalite nedeniyle PH'lı hastalarda gebe kalınmamasını önermektedir (6). Bu önerilere rağmen, bazı PH'lı kadınlar hamile kalmaya karar verirken, diğerleri hamilelik sırasında ilk kez PH tanısı alabilmektedir. Bir çalışmada, kon-

jenital kalp hastalığı (KKH) ile ilişkili PH'si olan dört kadından biri ve idiyopatik PAH'ın %16'sının ilk kez gebelik sırasında teşhis edildiği saptanmıştır(7). Bir metaanalizde konjenital kalp defektlerine sekonder gelişen PH (%64) en sık olup bunların %30'unda Eisenmenger sendromu gelişmiştir. PAH ikinci sıklıkta (%22) bulunmuştur (8). Valvuler kalp hastalıklarının ve idiyopatik PAH'ın aksine tedavi edilmemiş konjenital kalp defektleri özellikle gelişmekte olan ülkelerde gebelerdeki en önemli PH sebebidir (9).

Gebelikte Pulmoner Hipertansiyon Patofizyolojisi

Hamilelik sırasında, fizyolojik olarak sistemik ve pulmoner kan akımı önemli ölçüde artar (Tablo 1) (10). Bununla birlikte, hormonal değişiklikler ve PVR'de bir azalmaya yol açan pulmoner mikrovasküler ağda genişleme nedeniyle pulmoner arter basıncı (PAB) değişmeden stabil kalır. Hamilelik sırasında ikisi de

Tablo 1. Nonkardiyak cerrahi uygulanan pulmoner hipertansiyon hastaları ile ilgili yapılan çalışmalar.

Değişiklik	Antepartum	Peripartum	Postpartum
Kan volümü	↑	↑	↓
Sistolik kan basıncı	↓	↑	↑
Diastolik kan basıncı	↓	↑	↑
Sistemik vasküler direnç	↓	↑	↑
Nabız	↑	↑	↓
Strok volüm	↑	↑	↓
Kardiak Debi	↑	↑	↓

vazilatör etkili olan progesteron ve östrojen seviyelerindeki artış, sistemik vasküler dirençteki (SVR) azalmaya sebep olarak diyastolik kan basıncında önemli bir düşüşe neden olur (11). Özellikle gebeliğin 24-26. haftasından itibaren uterusun vena kava inferiora mekanik basının etkisiyle venöz akımın kısıtlanması, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna ve buna sekonder tuz ve su tutulumunun artmasına neden olur (12). Böylece plasma volümü artar. Gebelerde artan plasma volümü, stroke volümün (ventriküllerin bir atımda pompaladığı kan miktarı) bazale göre %20-30 civarında artışına neden olur (13). Akciğerlerdeki mikrokapiller ağın açılması ve genişlemesi bu volüm artışını kompanse eder. Özetle pulmoner dolaşımın düşük basınçlı ve yüksek komplianslı özelliği gebelikte pulmoner arter basıncının stabil seyretmesini sağlar.

Ancak bu fizyolojik değişiklikler gebe PH hastalarında iyi tolere edilemez. PH'da, artan kardiyak output ve pulmoner kan akımına, hastalığa bağlı vasküler remodeling ve histopatolojik değişiklikler nedeniyle mikrovasküler uyum sağlanamaz (14). Bu, sağ ventrikül (RV) ard yükünde ve diyastol sonu hacminde artışa ve sonuçta RV disfonksiyonuna neden olur. Sağ ventrikül duvar stresinde artış myokard oksijenasyonunu bozarak kardiyak iskemiye ve anjinal yakınmalara neden olur. PH hastalarında RV ejeksiyon fraksiyonundaki azalma, sağkalımın en önemli belirleyicisi olarak kabul edilir (15). Normalde gebe olmayan hastalarda PAB'daki kademeli artış, RV'nin uyum sağlamasına izin verir ve RV hipertrofisine yol açar. Ancak hamilelik sırasındaki hemodinamik değişikliklerin hamileliğin altıncı-sekezinci haftalarında erken başlaması (bu süre içinde plasma volümü neredeyse %50 artar) kompensatuvar mekanizma olarak sağ ventrikül hipertrofisine yeterli zamanı sağlayamaz ve bu nedenle RV işlevinde bozulma olur (16).

Gebelerde doğum sürecinde de akut hemodinamik değişiklikler görülür. Bu dönemde ilişkili stres ve

efor, kan basıncında, kalp hızında ve kalp debisinde değişikliklere neden olur (Tablo 1). Doğum sırasında 300-500 mL kan plasentadan sistemik dolaşıma geri döner (17). Doğumdan sonra, atım hacmi ve kalp debisi, vücuttan yapılan ototransfüzyon nedeniyle artar. Uteroplantal ve aortokaval kompresyonda da azalma olur (11). Tüm bu değişiklikler hemodinamik instabilite ve kardiyojenik şok riskini artırır.

Sağdan sola şant ile kalp debisinin desaturasyona rağmen korunma yeteneğinin devam etmesi nedeniyle KKH'ye sekonder PAH, diğer alt tiplere göre daha iyi prognoza sahiptir (18). Gebelikte ayrıca (faktör IX ve XIII hariç) koagülan faktörlerin neredeyse %50 oranında artması ve antikoagülan faktörlerin (antitrombin 3 ve protein S) azalması tromboembolik olaylara yatkınlığı artırır (19). Gebelikte ayrıca kollajen vasküler hastalıkla ilişkili PAH'ın bulunması artan preeklampsi riskine ve bu da RV sistolik basıncının artmasına bağlı olarak RV diyastolik yetmezliğine neden olur (20).

Gebelikte PH Tanısı ve Risk Değerlendirmesi

Normal gebelikte ortaya çıkabilecek yorgunluk ve nefes darlığı gibi nonspesifik semptomlar PH hastalarında sık görülen belirtilerdir ve tanıda gecikmeye neden olabilir. Gebelikte uterin bası nedeniyle meydana gelen senkop PH'deki RV yetmezlik bulgusu olan düşük kalp debisine sekonder senkopla karışabilir. RV yetmezliğinin belirtileri olan hepatomegali, asit ve ayak bileği ödemi de normal gebelikte sıvı retansiyonu nedeniyle görülebilir (21).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fonksiyonel sınıflaması (Tablo 2) (22), gebelerde doğrulanmamış olsada PH tanısı, tedavi yönetimi ve prognozunu göstermede, yardımcı bir araçtır (23).

Gebelerde iyi kontrol edildiğinde fonksiyonel sınıf I ve II'nin çoğunluğu olumlu sonuçlara sahipken kötüleşen bir fonksiyonel sınıf, hastalığın ilerlemesinin

Tablo 2. DSÖ-NYHA Pulmoner hipertansiyon fonksiyonel değerlendirme (kaynak 22'den alıntıdır).

I	Olağan fiziksel aktivitede sınırlanma yok: Sıradan fiziksel aktivitede dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkopa neden olmaz.
II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma: İstirahatte rahatsızlık yok ancak normal aktivitede nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkopta artışa neden olur.
III	Belirgin aktivite sınırlanması: İstirahatte rahatsızlık yok, ancak hafif fiziksel aktivitede nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkop.
IV	Dinlenirken bile fiziksel aktivitede kısıtlanma; RV yetmezliği belirtileri olabilir, hemen hemen her fiziksel aktivite ile artan semptomlar.

bir işareti olarak kabul edilir (24). Yapılan bir çalışmada hastaların %3.6'nda meydana gelen ölümlerin tümünün fonksiyonel sınıfı IV olan grupta olduğu gösterilmiştir (25). Bu nedenle ilk ve ikinci trimesterde semptomlar ve fonksiyonel durum aylık olarak ve sonrasında üçüncü trimesterdeyse haftalık olarak izlenmelidir (11). Dekompansasyon riski altındaki hastalarda takipler daha da özelleştirilebilir.

REVEAL risk skoru gibi risk değerlendirme araçları gebelerde prognozu değerlendirmek için kullanılabilir. Yine de; bu araçlar gebelikte valide edilmemiştir. Bu skorda demografik veriler, DSÖ fonksiyonel sınıfı, vital bulgular, altı dakika yürüme testi, ekokardiyografi, BNP, solunum fonksiyon testi (SFT) ve kateterizasyon bulgularının kombinasyonu ile hesaplanmaktadır.

Ekokardiyografi, doppler görüntüleme, tepe sistolik hızın ölçülmesine olanak sağlayan, invazif olmayan bir araçtır. Gebelik sırasında PAB tespiti ve RV ejeksiyon fraksiyonunun izlenmesine olanak sağlar. PH'de RV ejeksiyon fraksiyonu RV fonksiyonunun göstergesidir, ancak ölçmek zor olabilir. EKO ile sağ ventrikül kontraksiyonunu gösteren TAPSE bileşeni değerlendirilebilir (26).

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK), fetus için biraz radyasyon riski taşıyan ve genellikle hamilelik sırasında önerilmeyen bir prosedürdür (27). BNP/NT-proBNP seviyeleri ile myokard disfonksiyonunun göstergesi olduğundan, hem tanı anında hem de takip sırasında prognostik bilgi sağlayabilir. Bu testler PH'a özgü olmadığından klinik bağlamda yorumlanmalıdır. Ayrıca, laboratuvar izlemi olarak kreatinin ve bilirubin seviyeleri gibi uç organ hasarını gösteren testler takip sırasında yardımcı olabilir.

Pulmoner Hipertansif Gebelerde Danışmanlık

Güncel verilere paralel olarak ESC 2022 rehberi, ciddi mortalitesi nedeniyle PH'li kadınlarda gebeliği önermemektedir(28). Bu öneri her hangi PH subgrubuna sahip Eisenmenger sendromu gelişmiş tüm kadın hastalar için de yapılmıştır. PH'li kadınlara uygun doğum kontrol yöntemleri konusunda danışılmalıdır. PAH'lı çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara tanı anında riskler ve hamile kalmayla ilgili belirsizlikler aydınlatılmalı, danışmanlık hizmeti hamile kalmaya karşı tavsiyeleri ve psikolojik destek tedavisi için ilgili uzmana sevki de içermelidir. Oral kontraseptiflerin kontrasepsiyonda başarısız kalabileceği unutulmalıdır (28).

Kötü kontrol edilen hastalığı olan kadınlar, orta veya yüksek risk profili ve RV işlev bozukluğu belirtileri, olumsuz sonuç riski yüksek; hamilelik durumunda, dikkatli bir şekilde danışılmalı ve erken sonlandırma önerilmelidir (28). İyi kontrol edilen hastalığı olan hastalar için düşük risk profili ve normal veya normale yakın istirahat hemodinamiklerini dikkate alan hamile kalma, bireysel danışmanlık ve ortak karar alma önerilir. Bu gibi durumlarda evlat edinme ve taşıyıcı annelik gibi alternatifler de araştırılabilir. Gebelik öncesinde Hereditör PAH'da genetik danışmanlık düşünülmelidir (28).

Kardiyovasküler hastalığı olan kadınlarda, intrauterin cihazlar ve sadece progesterin içeren subkutan implantlar gibi uzun etkili geri dönüşümlü kontraseptifler güvenli ve etkili olup genellikle düşük bir tromboembolizm riski taşır (29). Tüp ligasyonu kalıcı bir prosedürdür, ancak bazı riskleri vardır. Önerilere rağmen hamile kalmak isteyen kadınların multidisipliner bir ekiple üçüncü basamak bir bakım merkezinde yakın izleme planları ile takip edilmelidir.

Bazı ilaçların teratojenitesi konusunda danışmanlık da önemlidir. Gebelikte saptanan PAH tedavisinde hamileliğin erken dönemlerinde teratojen etkisi nedeniyle Endotelin reseptör antagonistleri ve riociguat önerilmemektedir (28). Bosentan yerine sildenafil veya prostaglandin analoglarının ön plana çıkarılması önerilmektedir (30). İzlemede kardiyopulmoner egzersiz testleri, hamilelik öncesi sürecin bir parçası olarak temel anatomik ve fonksiyonel durumu belirlemede faydalıdır.

Doğrulanmış veya şüphelenilen kalıtsal PAH'ı olan hastalar için genetik danışmanlık düşünülebilir. KKH ile ilişkili PAH'ın bazı tipleri de genetik bozukluklarla bağlantılıdır.

Her ne kadar kılavuzlar, ilk üç aylık dönemde ortak karar verildikten sonra hamileliğin sonlandırılmasını önermekten de veriler, PH'li hastalarda anne ölümünün daha önce gözlemlenenden daha düşük olduğunu göstermektedir (11). Anne ölüm oranı kısmen PH'nin altta yatan etiyojisi ve ayrıca temel fonksiyonel kapasite ile ilgilidir. Erken klinik bozulma, şiddetli sağ ventrikül disfonksiyonu, yüksek BNP ve fonksiyonel sınıf III veya IV daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (11). Hamileliği devam ettirecek gebelerin, potansiyel riskler hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Pulmoner Hipertansif Gebelerde Tedavi ve İzlem

Gebeliğe devam etmeye karar veren kadınlar için genel tedavi stratejisi ve takibi, multidisipliner bir ekip yaklaşımını gerekli kılmaktadır. Teratojeniteden kaçınmak, övolemiyi korumak, sistemik hipotansiyonu ve hipoksemiyi engellemek temel hedeflerdir (31). Vena kava inferiora obstrüksiyonu en aza indirmek için mümkün olduğunca hastaların yan yatmaları tavsiye edilmektedir. Gebelik döneminde Endotelin reseptör antagonistleri ve riociguat için klinik öncesi modellerde teratojenik potansiyel bildirildiğinden, bu ilaçlar hamilelik sırasında önerilmez (28).

Farmakolojik tedaviler genel olarak antikoagülasyon ve spesifik PH tedavisi olarak kategorize edilir. Antikoagülan tedavide idiyopatik, kalıtsal PAH ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) için düşük moleküler ağırlıklı heparin veya unfraksiyone heparin önerilir (32). Preeklampsi riskini azaltmak amacıyla bunların yanısıra düşük doz aspirin de düşünülebilir (33).

Vazodilatör testi pozitif olan hastalarda yüksek doz ile uzun süreli tedavide kalsiyum kanal blokerleri (CCB), sürekli bir hemodinamik yanıt ve iyileştirilmiş sağkalım ile ilişkilidir (34). KKB'ler hamilelik sırasında genellikle iyi tolere edilir ve teratojenik bir riskle ilişkili değildir. Spesifik tedaviler, aşağıdaki yollardan birini hedeflemeye odaklanır: prostasiklinler, endotelin-reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri (PDE5i) ve guanilat siklaz stimülatörleri. Ancak diğer ikisinin teratojenitesi nedeniyle sadece prostasiklinler ve PDE5i hamilelik sırasında düşünülebilir (35). Hamilelikten önce potansiyel teratojenik etkileri olan ilaç kullananlar kronik PAH tanılı hastaların gebe kaldıklarında farklı bir ilaca geçmeleri tavsiye edilir. Prostaglandinler, WHO fonksiyonel sınıf III veya IV için, düşük RV fonksiyonlu hastalarda endikedir. Vazodilatör etki ile RV fonksiyonunu iyileştirebilir. Parenteral prostaglandinler DSÖ fonksiyonel sınıf IV ve şiddetli RV disfonksiyonu olan hamile kadınlar için önerilir. İntravenöz epoprostenol kullanımı hamile kadınlarda araştırılmamıştır, birkaç vaka raporu bu tedavinin başarıyla kullanılabileceğini göstermiştir (36). İnhalasyonlu iloprost ve intravenöz treprostinil sildenafil ile kombine edilerek kullanılabilir (37). Bazı vaka serilerinde prostaglandinlerin sildenafil ile kombinasyonu da önerilmektedir (37). Doğum sonrası endotelin reseptör blokerleri tekrar başlanabilir.

Pulmoner Hipertansif Gebelerde Doğum ve Postpartum Bakım

ESC 2022 klavuzu ve mevcut güncel yaklaşıma göre PAH tanılı gebeler için ideal olan, ciddi komplikasyon olasılığına karşın ECMO ve organ transplantasyonu imkanlarının da olduğu multidisipliner bir

Tablo 3. Gebelikte PH tedavisinde kullanılan ilaçlar (kaynak 34'den alıntıdır).

İnhale Vasodilatörler	İntravenöz prostasiklin	Oral prostasiklin	Kalsiyum Kanal blokerleri	İnotropik Ajanlar
Nitric oxide Epoprostenol Treprostinil	IV Epoprostenol IV Treprostinil Remodulin	Orenitram (Treprostinil Oral) Selexipag PDE-5 Sildenafil Tadalafil	Nifedipine Amlodipine	Dobutamine Digoxin Dopamine
Antiarritmik	Antikoagülanlar	Diüretikler	Diğer	
Diltiazem Amiodarone Digoxin	DMAH	Furosemide Torsemide Bumetanide	Potassium chloride Magnesium	

Teratojenite nedeniyle gebelikte önerilmeyen ilaçlar: SGC ilaçları (Adempas) ERA ilaçları (Letaris, Macitentan, Tracleer). ERA: Endotelin reseptör antagonistleri, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, SGC: Çözünür guanilat siklaz.

PAH merkezinde doğumun gerçekleştirilmesidir (28). Multidisipliner ekip, kadın doğum, yenidoğan yoğun bakım, göğüs hastalıkları, kardiyoloji, anesteziistlerden oluşmalıdır. Doğum planlı gerçekleştirilmelidir. Elektif doğum zamanı için 34-36. gebelik haftaları ve doğum şekli olarak sezaryen önerilmektedir (38). KHK ilişkili PH bir kısmında vajinal doğum da yapılabilir. Vajinal doğum spontan yerine yardımcı doğum şeklinde olmalıdır. Sezaryen düşünülürse, spinal ve genel anestezinin miyokard fonksiyonu üzerine olumsuz etkileri nedeniyle epidural anestezi tercih edilmektedir (7). RV disfonksiyonu ve herhangi bir noktada hemodinamik instabilite durumunda, acil doğum düşünülmelidir. Doğum sırasında ve sonrasında vital bulgular, nabız oksimetrisi, EKG önemli izlem parametreleridir. Doğum sırasında aritmiler, kalp yetmezliği, preeklampsi, eklampsi, erken doğumun yanı sıra fetal ölüm, obstetrik ve doğum sonrası kanama olabilecek komplikasyonlardır. RV yetmezliği durumunda vazopressörler ve pozitif inotropolar düşünülebilir. Doğum sonrası kanamanın önlenmesi için kullanılan oksitosine bağlı artmış PVR ve azalmış sistemik vasküler rezistansa bağlı olarak belirgin sistemik hipotansiyonlu pulmoner hipertansif kriz gelişebilir. Bu nedenle hemostazı sağlamada yavaş ve düşük doz oksitosin intravenöz infüzyonu veya intrauterin enjeksiyon önerilir. Ergometrin veya vazokonstriktör prostaglandinler gibi diğer ajanlar pulmoner vazokonstriktif özellikleri nedeniyle kontrendikedirler (39).

Doğum sonrası dönemin ilk 24-36 saati, en yüksek maternal morbidite ve mortalite riskini taşıyan kritik bir zamandır (40). Antikoagülasyon, özellikle PH hastalarında, özellikle doğum sonrası ilk haftada yatan hastalarda tercih edilir. Rutin antikoagülan tedavi alanlardaysa hemostaz sağlandıktan sonra tedaviye devam etmelidir. Doğumdan hemen sonra uygunsu, endotelin-reseptör antagonistleri gibi potansiyel teratojenik etkileri olan ilaçlar tekrar başlanabilir. Doğum sonrası dönemde emzirme teşvik edilir. Emzirme sildenafil, treprostinil ve bosentan alan hastalarda anekdot olarak önerilmekle beraber, güçlü güvenlik verilerine sahip değildir (41). Taburculuk sonrası hastaların standart takiplerinin, gebe olmayan hastalar gibi standart PH uzmanları ile yapılması önerilmektedir (42).

KAYNAKLAR

1. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: A systematic overview from 1978 through 1996. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(7):1650-7.
2. Kiely D, Condliffe R, Webster V, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2010;117(5):565-74.
3. Corbach N, Berlier C, Lichtblau M, et al. Favorable pregnancy outcomes in women with well-controlled pulmonary arterial hypertension. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
4. Thomas E, Yang J, Xu J, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: insights from the national inpatient sample. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(10):e006144.
5. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Annals of internal medicine*. 1991;115(5):343-9.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2016;37(1):67-119.
7. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *European heart journal*. 2009;30(3):256-65.
8. Low T-T, Guron N, Ducas R, et al. Pulmonary arterial hypertension in pregnancy—A systematic review of outcomes in the modern era. *Pulmonary Circulation*. 2021;11(2):20458940211013671.
9. Hasan B, Hansmann G, Budts W, et al. Challenges and special aspects of pulmonary hypertension in middle-to low-income regions: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(19):2463-77.
10. Oakley C, Warnes CA. *Heart disease in pregnancy: John Wiley & Sons*; 2008.
11. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulmonary circulation*. 2015;5(3):435-65.
12. Lopes van Balen V, van Ganswinkel TA, de Haas S, et al. Maternal kidney function during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019;54(3):297-307.
13. Duvekot JJ, Peeters LL. *Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy*. 1994.
14. Thenappan T, Prins KW, Pritzker MR, et al. The critical role of pulmonary arterial compliance in pulmonary hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13:276-84.

15. Huston JH, Maron BA, French J, et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. *JAMA cardiology*. 2019;4(11):1112-21.
16. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130(12):1003-8.
17. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiology clinics*. 2012;30(3):317-29.
18. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *European Respiratory Review*. 2012;21(126):328-37.
19. Rodger M, Sheppard D, Gándara E, Timmouth A. Haematological problems in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015;29(5):671-84.
20. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, et al. Acute cardiac effects of severe pre-eclampsia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(1):1-11.
21. Pieper P, Hoendermis E. Pregnancy in women with pulmonary hypertension. *Netherlands heart journal*. 2011;19(12):504-8.
22. Levin R, Dolgin M, Fox C, Gorlin R. *The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. LWW Handbooks. 1994;9:344.
23. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006;114(13):1417-31.
24. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*. 2013;144(1):160-8.
25. Suwanrath C, Thongphanang P, Pinjaroen S, Suwanugsorn S. Validation of modified World Health Organization classification for pregnant women with heart disease in a tertiary care center in southern Thailand. *International Journal of Women's Health*. 2018;10:47.
26. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2018;5(3):G11-G24.
27. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(12):e81-e192.
28. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2022.
29. Apter D, Briggs P, Tuppurainen M, et al. A 12-month multicenter, randomized study comparing the levonorgestrel intrauterine system with the etonogestrel subdermal implant. *Fertility and sterility*. 2016;106(1):151-7. e5.
30. Hsu CH, Gomberg-Maitland M, Glassner C, Chen JH. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;65:6-14.
31. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(34):3165-241.
32. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on expert consensus documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *Journal of the American college of cardiology*. 2009;53(17):1573-619.
33. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):613-22.
34. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(2):76-81.
35. Elkayam U. *Cardiac problems in pregnancy*: John Wiley & Sons; 2019.
36. Garabedian M, Hansen W, Gianferrari E, et al. Epoprostenol treatment for idiopathic pulmonary arterial hypertension in pregnancy. *Journal of Perinatology*. 2010;30(9):628-31.
37. Wang T, Lu J, Li Q, et al. Rapid titration of intravenous treprostinil to treat severe pulmonary arterial hypertension postpartum: a retrospective observational case series study. *Anesthesia & Analgesia*. 2019;129(6):1607-12.
38. Kiely DG, Condliffe R, Wilson VJ, et al. *Pregnancy and pulmonary hypertension: A practical approach to management*. *Obstetric Medicine*. 2013;6(4):144-54.
39. Wang J, Lu J. Anesthesia for pregnant women with pulmonary hypertension. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021;35(7):2201-11.
40. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: Data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2016;18(9):1119-28.
41. Ballard W, Dixon B, McEvoy CA, Verma AK. Pulmonary arterial hypertension in pregnancy. *Cardiology clinics*. 2021;39(1):109-18.
42. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(8):e50-e87.