

9. Pulmoner Hipertansiyon ve Gebelik

Prof. Dr. Nagihan DURMUŞ KOÇAK

SBÜ, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Pulmoner hipertansiyon (PH), gebelik sırasında anne ve fetus açısından yüksek risk taşıyan, yönetimi multidisipliner yaklaşım gerektiren ciddi bir klinik durumdur. Gebelik sırasındaki artan kan hacmi, kardiyak debi artışı ve pulmoner vasküler dirençteki değişimler PH hastalarında sağ ventrikül yükünü artırarak klinik kötüleşmeye yol açabilir. Bu nedenle PH'lu kadınlarda gebelik, özellikle şiddetli PH varlığında kontrendike kabul edilmekte ve gebelik planlaması öncesinde ayrıntılı risk değerlendirmesi yapılması önerilmektedir. Semptomlar gebeliğin normal fizyolojik değişiklikleri ile benzerlik gösterebileceğinden erken dönemde tanısı güçtür. Noninvaziv bir yöntem olan ekokardiyografi tanıda ve izlemede önemli bir görüntüleme yöntemidir. Erken tanı ve uygun tedavinin başlanması, PH ile ilişkili maternal ve fetal mortalitenin azaltılmasında kritik öneme sahiptir. Gebelik sonuçları, PH'un tipi ve şiddetine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Özellikle ciddi PH'lu hastalarda maternal morbidite ve mortalite belirgin olarak daha yüksektir. Anne ölümlerinin başlıca nedenleri arasında pulmoner hipertansiyon krizi, sağ kalp yetmezliği, pulmoner emboli, kardiyak ve solunumsal yetmezlik yer almaktadır. Olumsuz fetal sonuçlar ise; intrauterin ölüm, erken doğum, fetal büyüme kısıtlılığı ve gebeliğin sonlandırılmasını içermektedir. PH'lu gebelerde doğum zamanlaması, doğum şekli ve anestezi yöntemi halen tartışmalı konular arasındadır. Annenin hemodinamik durumu, hastalığın şiddeti ve fetal iyilik hali göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Hafif PH'lu olan, term gebeliğe ulaşmış ve çok yakın izlem altında olan seçilmiş hastalarda vajinal doğum düşünülebilir. Bununla birlikte, çoğu olguda anne ve fetusun hemodinamik güvenliğini sağlamak amacıyla planlı sezaryen doğum tercih edilmektedir. Postpartum dönem; sağ kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon krizi ve kanama açısından kritik bir dönemdir ve yakın takip gerektirir. Günümüzde PH'lu gebelerde klinik kötüleşmeyi veya pulmoner hipertansiyon krizi gelişimini öngörebilecek kesin prediktörler henüz tam olarak belirlenmemiştir. Sotatercept gibi yeni tedavi ajanlarının gebelikteki güvenliği konusunda ise kanıt yoktur. Bu nedenle, PH'lu gebelerde optimal yönetim stratejilerinin daha iyi belirlenebilmesi için ileri klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

1. Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PH), tanı ve yönetiminde multidisipliner yaklaşımın gerektiği karmaşık bir klinik durumdur. Pulmoner arter basıncının (PAB) artışı ile karakterizedir ve tek bir hastalık olmayıp, heterojen bir hastalık grubunu içerir. Etkilenen olgularda yaşam kalitesini bozar ve tedavi edilmediğinde erken mortalite ile sonuçlanır (1). Kesin

tanı için sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile yapılan invaziv hemodinamik ölçümler gereklidir. Ekokardiyografi (EKO) veya kardiyak magnetik rezonans gibi noninvaziv yöntemler pulmoner hemodinamiği değerlendirmede yeterli duyarlılığa sahip değildir. Buna göre en son yedincisi düzenlenen Dünya PH Sempozyumunda, SKK ile saptanan ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) değerinin > 20 mmHg olması PH olarak tanımlanmıştır. Hemodinamik kriterlere göre

$\text{oPAB} > 20 \text{ mmHg}$ iken; pulmoner vasküler rezistans (PVR) > 2 wood ünitesi (WU) ve pulmoner arteriyel kama basıncı (PAKB) $\leq 15 \text{ mmHg}$ ise prekapiller PH; PAKB $> 15 \text{ mmHg}$ ve PVR $\leq 2 \text{ WU}$ ise postkapiller PH; PAKB $> 15 \text{ mmHg}$ ve PVR $> 2 \text{ WU}$ ise de kombine post ve prekapiller PH olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1) (2).

PH, benzer fizyopatolojik mekanizmalar, klinik tablo, hemodinamik özellikler ve tedavi yönetimine göre ise; klinik olarak beş alt gruba ayrılır. Grup 1 pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), Grup 2 sol kalp hastalıkları ile ilişkili PH, Grup 3 akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili PH, Grup 4 pulmoner arter obstrüksiyonları ile ilişkili PH ve Grup 5 mekanizması belirsiz ve/veya çok faktörlü PH (Tablo 2) (2,3).

Hemodinamik ve klinik sınıflandırmalardan bağımsız olarak PH hastalarında gebelik varlığında, yüksek anne ölüm oranı ve fetal kaybı da içeren önemli riskler söz konusudur. Eski çalışmalarda PH'lu gebelerde altta yatan patoloji ile de ilişkili olarak %30-56 arasında maternal mortalite oranları bildirilmektedir (4). Buna karşın son çalışmalarda, özellikle multidisipliner hasta yönetiminin ve PAH spesifik tedavilerin uygulanmasına bağlı olarak, mortalite oranlarında göreceli bir iyileşme olduğu öne sürülmektedir (5-7). Ancak PH'lu kadınlarda gebelik hala önemli bir ölüm riskiyle ilişkilidir. Yedinci Dünya PH Sempozyumunda son çalışmaların ışığında, düşük-orta gelirli ülkeler ile yüksek gelirli ülkeler arasında mevcut kaynaklara bağlı olarak, maternal ve fetal riskler arasında farklılıklar olduğu, bu hastalar için dikkatli ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektiği belirtilmektedir. Son Avrupa PH Rehberinde de artık genel olarak gebeliğin caydırılmadığı, hamile olan veya hamilelik planlayan kadınlar için ortak karar alma sürecine odaklanıldığı görülmektedir. Kişiselleştirilmiş yaklaşım kapsamında, hasta ve ailesi, kadın doğum uzmanları, anestezi uzmanları, kardiyologlar, pulmonologlar, neonatologlar ve diğer uzman sağlık hizmeti sağlayıcılarından oluşan multidisipliner bir ekip takibinin gerekliliği vurgulanmaktadır (3,8).

II. GEBELİKTE PULMONER HİPERTANSİYON FİZYOPATOLOJİSİ

Anne ve fetus dokularına oksijen iletimini en üst düzeye çıkarmak için gebeliğin beşinci haftasından itibaren bir dizi karmaşık fizyolojik adaptasyon mekanizmasının devreye girmesi ile beraber, sistemik ve pulmoner kan akımı artar ve bu da annenin kardiyovasküler sistemine önemli oranda bir yük getirir. Gebelik sırasında, sol ventrikül (SV) kütlesi, kırmızı kan hücresi kütlesi, kan hacmi ve kalp debisi artarken, sistemik vasküler direnç (SVD) ve kan basıncı tipik olarak azalır. Kan hacmi, gebeliğin 28 ile 34. haftaları arasında normalin %40-100'ünden fazla artarken, kırmızı kan hücresi kütlesi %25'e kadar artar; bu da gebelik sırasındaki fizyolojik anemiye neden olur (9,10). Özellikle gebeliğin 24-26. haftalarından itibaren renal kan akımı ve glomeruler filtrasyon hızı artarken; uterusun vena kava inferiora mekanik bası yapması nedeniyle renin-angiotensin seviyelerindeki yükselme, su ve tuz tutulumuna neden olur. Böylece plazma volümü ve stroke volüm artar. Kalp debisindeki artıştan esas olarak sorumlu faktör, stroke volümdeki %30-50 oranındaki artıştır. Kalp atış hızı ise gebeliğin ilerleyen dönemlerine kadar tipik olarak artmaz. Oksijen tüketimi de artar, ancak solunum hızı nispeten değişmeden kalır. Periferik vasküler dirençte başta progesteron olmak üzere hormonların ve endojen vazodilatörlerin etkisiyle azalma, diastolik kan basıncında yaklaşık %10'luk bir düşüşe neden olur; bu da üçüncü trimesterde normale döner. Eisenmenger sendromunda (ES), gebelik sırasında SVD'deki azalma, sağdan sola şantın artmasına, hipoksi ve siyanozun kötüleşmesine yol açabilir (11).

Vajinal doğum sırasında, uterusun kasılması nedeniyle uterustan venöz sisteme yaklaşık 500 mL kan geçer ve bu da kalp debisinde, sistemik ve diastolik kan basıncında artışa neden olur. Doğum sırasındaki maternal hemodinamik değişiklikler sağlıklı vajinal doğum yapan 20 kadında izlenmiş ve ikinci evre kasılmalar sırasında hemodinamik stresin en belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu aşamada kalp debisinde

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyon hemodinamik sınıflaması (2 no'lu kaynaktan derlenmiştir).

	Prekapiller	Postkapiller	Kombine pre-post kapiller
oPAB	$> 20 \text{ mmHg}$	$> 20 \text{ mmHg}$	$> 20 \text{ mmHg}$
PVR	$> 2 \text{ WU}$	$\leq 2 \text{ WU}$	$> 2 \text{ WU}$
PAKB	$\leq 15 \text{ mmHg}$	$> 15 \text{ mmHg}$	$> 15 \text{ mmHg}$

PAKB: Pulmoner arteriyel kama basıncı, PVR: Pulmoner vasküler rezistans, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, WU: Wood ünitesi.

Tablo 2. Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflaması (2 ve 3 no'lu kaynaktan derlenmiştir).

Grup 1: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) 1.1 İdiyopatik 1.1.1 Vazoreaktivite testine yanıt vermeyenler 1.1.2. Vazoreaktivite testine akut yanıt verenler 1.2 Kalıtsal 1.3 İlaç ve toksinle ilişkili 1.4 İlişkili durumlar 1.4.1 Konnektif doku hastalığı 1.4.2 HIV enfeksiyonu 1.4.3 Portal hipertansiyon 1.4.4 Konjenital kalp hastalığı 1.4.5 Şistozomiazis 1.5 Venöz/kapiller tutulum (PVOH/PKH) özellikleri ile PAH 1.6 Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu Grup 2: Sol kalp hastalığı ilişkili PH 2.1 Kalp yetmezliği 2.1.1 Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu 2.2.2 Düşük veya hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu 2.2.3 Spesifik etyolojili kardiyomiyopatiler 2.2 Kalp kapak hastalığı 2.2.1 Aortik kapak hastalığı 2.2.2 Mitral kapak hastalığı 2.2.3 Miks kapak hastalığı	Grup 3: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili PH 3.1 Obstrüktif akciğer hastalığı veya amfizem 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı 3.3 Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem 3.4 Diğer parenkimal akciğer hastalıkları 3.5 Nonparenkimal restriktif hastalıklar 3.5.1 Hipoventilasyon sendromları 3.5.2 Pnömonektomi Grup 4: Pulmoner arter obstrüksiyonları ile ilişkili PH 4.1 Kronik tromboembolik PH 4.2 Diğer pulmoner arter obstrüksiyonları Grup 5: Belirsiz ve/veya multifaktöryel mekanizmalı PH 5.1 Hematolojik bozukluklar 5.2 Sistemik bozukluklar: Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositozis, nörofibromatozis Tip 1 5.3 Metabolik bozukluklar 5.4 Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik renal yetmezlik 5.5 Pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopati 5.6 Fibrozan mediastinit 5.7 Kompleks konjenital kalp hastalığı
--	--

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH: Pulmoner hipertansiyon, PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis, PVOH: Pulmoner venooklüziv hastalık.

%32, atım hacminde %44 oranında azalma; buna karşılık kalp hızında %52, sistolik arter basıncında ise %36 oranında artış saptanmıştır (12).

Gebelik ayrıca protein S seviyelerinde azalma, protein C'ye karşı kazanılmış direnç ve trombin seviyelerinde artış nedeniyle hiperkoagülasyona eğilimle de ilişkilidir ve pulmoner emboli riskini artırır. Hamilelikte oluşan fizyolojik değişiklikler oksijen tüketimi ve koagülasyon riskinin artmasına yol açar. PH hastalarında pulmoner vazodilatasyon bozukluğu ve bu değişikliklere karşı tolerans düşüklüğü nedeniyle, sağ ventrikül (SaV) ard yükünde ve diyastol sonu hacminde artış olur. PAB'daki artışa karşın kompensasyon mekanizmalarının yetersiz kalışı sonucunda da sağkalımın en önemli belirleyicisi olarak kabul edilen SaV disfonksiyonu gelişir. Risk özellikle ağrı, hipoksemi, hızlı sıvı değişimleri ve hormonal düzenlenmelerin en fazla olduğu doğum ve doğum sonrası erken dönemde belirgindir (13,14). Sonuç olarak tüm bu değişiklikler hemodinamik instabilite ve kardiyogenik şok riskini arttırır.

III. GEBELİKTE PULMONER HİPERTANSİYON VARLIĞININ ANNE VE FETÜS ÜZERİNE ETKİSİ

PH'nun eşlik ettiği gebeliklerde hem anne hem de bebek açısından önemli riskler söz konusudur ve dikkatle ele alınması gerekmektedir. Tedavi ve hasta yönetimindeki gelişmeler sayesinde maternal mortalite oranları azalmış olsa da halen %6-25 arasında olarak bildirilmektedir (5-7).

Konjenital kalp hastalıklarının (KKH) gebelik sırasında görülen PH'nun en sık nedeni olduğuna dair veriler mevcuttur (15,16). Geçtiğimiz yıl yayınlanan, Asya, Kuzey Amerika, Güney Amerika, Afrika, Avustralya ve Çin'den 51 çalışma ve toplam 4583 gebe hastayı içeren bir sistematik derleme ve meta-analizde, ortalama gebelik yaşı 28 ve EKO ile ölçülen sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) 65mmHg saptanmıştır. Hastaların yarısına yakınında PH tanısı gebelik sırasında konmuştur. KKH etyolojide başlıca PH nedeni (%65) iken; sol taraflı kalp kapak hastalığı %16, idiyopatik PAH %7, kalp yetmezliği/kardiyomiyopati %5, bağ dokusu hastalıkları ise %4 oranında tespit

edilmiştir. ES tüm kohortun %1'inde görülmüş ve bu olgularda ortalama sPAB değeri de 107mmHg bulunmuştur. Genel anne ölüm oranı %6 olup, ölümlerin %93'ü postpartum dönemdedir. Pulmoner hipertansif kriz (PHK) ve kalp yetmezliği (KY) en sık ölüm nedenleri iken; altta yatan etyoloji açısından en yüksek mortalite oranı ile ilişkili durumlar ES (%18) ve idiopatik PAH (%17) olarak tesbit edilmiştir. Ayrıca, şiddetli PH, hafif-orta PH'na göre yaklaşık 5.5 kat artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Perinatal sonuçlar açısından, yenidoğan ölüm oranı %5, erken doğum oranı ise %36'dır. Fetüs ölümlerinin %22'sini gebelik veya doğum sırasında anne ölümü ile birlikte meydana gelen ölümler oluşturmaktadır. ES ve şiddetli PH varlığının daha yüksek oranda erken doğum ve yenidoğan ölüm oranı ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir (17).

Literatüre baktığımızda çalışmaların önemli bir kısmında gebelikte PH tanısı için EKO kullanıldığını görmekteyiz. Bu çalışmalardan birinde Çin'de 2009-2022 yılları arasında hamilelik sırasında veya doğum sonrasında PH tanısı almış ve hayatını kaybeden 54 gebe kadının klinik verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Kırkdört hastanın grup 1 PAH olduğu ve bu grup içinde de en sık KKH'na özellikle ventriküler septal defekte bağlı PAH geliştiği saptanmıştır. Mortalite sıklıkla doğumdan sonraki ilk hafta içinde gelişmiş ve PHK, KY, multiple organ yetmezliği ve ES varlığı başlıca mortalite nedenleri olarak tesbit edilmiştir (18). Gebelikte PAH tanısının EKO'da sPAB > 20 mmHg oluşu ile tanımlandığı 12 olguluk bir seride ise maternal mortalite oranı %36.4, fetal büyüme geriliği %71.4, ölü doğum oranı ise %14.3 olarak bildirilmektedir (19). On yıllık bir süreci içeren bir diğer retrospektif kayıt çalışmasında ise PH şiddeti sPAB değerlerine göre ≥ 80 mmHg ise şiddetli; 50-79mmHg arasında ise orta ve 30-49 mmHg arasında ise hafif olarak sınıflandırılmıştır. Hafif PH grubunda anne ölümü görülmezken, şiddetli PH grubunda maternal mortalite oranı %5.7, fetal doğum ağırlığı anlamlı oranda daha düşük ve neonatal yoğun bakım ihtiyacı da daha yüksek oranda saptanmıştır (20). Yine EKO'da ölçülen sPAB (istirahat halinde ≥ 30 mmHg) düzeylerine göre PH şiddeti belirlenen 125 gebe kadında etyolojide, KKH ve idiopatik PAH'un öne çıktığı görülmektedir. Olgularda PH şiddeti arttıkça, preterm doğum, neonatal asfiksi, maternal ölüm, perinatal ölüm ve uzamış postoperatif hastane yatışı şeklinde tanımlanan istenmeyen olayların sıklığında da artış izlenmektedir (21). Yaklaşık 30 yıllık bir dönemin verilerini içeren retrospektif bir kohort

çalışmada PH'u olan ve gebelik süresi 20 haftayı aşan toplam 65 gebelik incelenmiştir. Bu çalışmada, PH tanısı için EKO'da sPAB > 37 mmHg veya SKK ile oPAB ≥ 25 mmHg kriterleri kullanılmıştır. Maternal mortalite oranının %3 olduğu ve ölümlerin 2000 yılından önce meydana geldiği tesbit edilmiştir. Ayrıca, PAB artışı, uzamış hastanede yatış süresi ve yoğun bakım ünitesine yatış ile de ilişkili bulunmuştur (22). Yine PH tanısının EKO ile konduğu ve şantla ilişkili KKH kaynaklı PH'u olan daha spesifik bir hasta grubunda, hafif-orta PH'u olan kadınların şiddetli PH'u olan kadınlara göre daha iyi sonuçlar sergilediği gösterilmiştir. Buna göre anne ölüm oranı (%0.68'e karşı %11.11) ve postoperatif vazoaktif ilaç tedavisi ihtiyacı anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (11).

Perinatal sonlanım noktaları açısından araştırılan 116 PAH hastasının 26'sında perinatal komplikasyon geliştiği görülmüştür. Bu komplikasyonlar: perinatal pulmoner enfeksiyonlar, KY, neonatal asfiksi, yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm olarak tanımlanmıştır. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre orta derecede PAH varlığı yaklaşık 15 kat, KKH varlığı da yaklaşık 2.5 kat perinatal komplikasyon riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (23). Yine KKH olan 429 gebe kadın incelendiğinde, 242'sinde PAH (EKO ile sPAB > 40 mmHg) saptanmış ve şiddetli PAH olan grupta anlamlı düzeyde daha fazla oranlarda, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ve neonatal asfiksi izlenmiştir (24). Ülkemizde yapılan, gebelik öncesi PH tanısı olan veya gebelikte PH tanısı almış 13 hastanın retrospektif incelemesinde, sekiz hastanın idiopatik PAH olduğu görülmektedir. Bu olgularda klinik kötüleşme riski PH'nun diğer formlarına göre daha yüksek olup, 30 günlük mortalite oranı %46 olarak saptanmıştır. Geçikmiş hospitalizasyon, genel anestezi uygulanması ve PH'un şiddeti, maternal mortalite için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (25).

Sonuç olarak merkezler arasında PH ve gebelik ile ilgili sonuçlarda belirgin farklılıklar olduğu görülmektedir. Hastalığın etyolojisi ve şiddeti yanında merkezlerin tıbbi kaynakları, tedaviye erişim ve multidisipliner değerlendirme olanaklarının varlığının da bu farklılıkta rol oynayacağı düşünülmektedir (23).

IV. TANI VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

PH hastalarında, hastalığın başlangıç dönemlerinden itibaren yorgunluk ve nefes darlığı sık görülen semptomlardır. Ancak bu semptomlar erken gebelik belirtileriyle örtüştüğü için tanı genellikle gecikir ve gebeliğin orta-ileri dönemlerine kadar PH'un kesin tanısı ilk seferde konulamaz (26). Yine gebelikte

uterin bası nedeniyle gelişen senkop PH'daki düşük kardiyak debi sonucu ortaya çıkan senkop ile karışabilir. Periferik ödem de normalde gebelik döneminde fizyolojik olarak gelişebilir. Hamilelik ilerledikçe, anne dolaşımına binen ek yük ve bunun sonucunda ortaya çıkan fetal hipoksi; fetal büyüme geriliği, erken doğum, fetal distres ve yenidoğan ölümü gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (27). Bu nedenle, bu hastaların prognozunu iyileştirmek için hamilelik riskinin erken ve etkili bir şekilde değerlendirilmesi hayati önem taşımaktadır.

Maternal kardiyovasküler komplikasyon riskini tahmin etmek için çeşitli sınıflamalar geliştirilmiştir. Çok merkezli Cardiac Disease in Pregnancy Study (CARPREG) çalışması, gebeliğin başlangıcındaki doğum öncesi muayene sırasında elde edilen, annenin klinik ve EKO verileri ile maternal kardiyak komplikasyon olasılığını öngörmek üzere bir risk indeksi geliştiren ilk çalışma olmuştur (28). CARPREG risk indeksi, yaygın

olarak kullanılmış ve bağımsız olarak doğrulanmıştır. Zwangerschap-bij-Aangeboren-HARtAfwijkingen, Pregnancy in Women With Congenital Heart Disease (ZAHARA) risk skoru ise CARPREG risk indeksinin bileşenlerini içeren bir risk skorlaması olup, yalnızca doğuştan kalp hastalığı olan popülasyonu incelemiştir (29). Konsensüs temelli modifiye Dünya Sağlık Örgütü (mDSÖ) sınıflandırması, daha kapsamlı bir risk tabakalaştırma yöntemi olarak önerilmektedir. mDSÖ sınıflaması, altta yatan kalp hastalığı ve diğer komorbiditeler dahil olmak üzere bilinen tüm anne kardiyovasküler risk faktörlerini bir araya getirmektedir. CARPREG ve ZAHARA risk skorlarında yer almayan gebelik kontrendikasyonlarını da içermektedir (Tablo 3) (30).

SKK, PAB'nı ve kalp debisini doğrudan ölçerek doğru hemodinamik veriler sağladığı için PH tanısında altın standarttır. Ancak invaziv bir tetkik olması ve fetüs için potansiyel radyasyon riski nedeniyle kullanım

Tablo 3. Gebelikte pulmoner hipertansiyon risk değerlendirme sınıflamaları (30 no'lu kaynaktan derlenmiştir).

CARPREG prediktörleri	ZAHARA prediktörleri	DSÖ-NYHA fonksiyonel değerlendirme	mDSÖ ilkeleri
Önceki kardiyak olay (KY, geçici iskemik atak, inme veya aritmi)	Aritmi öyküsü	I: Olağan fiziksel aktivitede kısıtlanma yok.	I: Maternal mortalite riskinde saptanabilir bir artış yok ve morbiditede artış yok /hafif artma.
Başlangıçta NYHA-FS>II veya siyanoz	Başlangıç NYHA-FS > II	II: Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma. İstirahatte rahatsızlık yok. Ancak normal aktivite nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkopa neden olur.	II: Maternal mortalite riskinde hafif artış veya morbiditede orta derecede artış.
Sol kalp obstrüksiyonu (mitral kapak alanı < 2 cm ² , aort kapak alanı < 1,5 cm ² ,	Sol kalp obstrüksiyonu (aort kapağı tepe gradyanı > 50 mmHg)	III: Belirgin aktivite kısıtlanması. İstirahatte rahatsızlık yok. Ancak hafif fiziksel aktivite ile nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkop gelişir.	III: Maternal mortalite veya ciddi sağlık sorunları riski önemli ölçüde artar. Uzman danışmanlığı gerekli.
EKO ile SV çıkış yolu tepe gradyanı > 30 mmHg)	Mekanik kapak protezi	IV: İstirahatte bile fiziksel aktivitede kısıtlanma; SaV yetmezliği belirtileri olabilir. Hemen hemen her fiziksel aktivite ile artan semptomlar söz konusudur.	IV: Maternal mortalite veya ciddi komorbidite riski son derece yüksek, gebelik kontrendike.
Azalmış sistemik ventriküler sistolik fonksiyon (EF < %40)	Orta/şiddetli sistemik atriyoventriküler kapak yetmezliği		Gebelik halinde, sonlandırılması görüşülmeli. Gebelik devam ederse, Sınıf III'e uygun bakım uygulanmalı.
	Orta/şiddetli subpulmoner atriyoventriküler kapak yetmezliği		
	Hamilelik öncesinde kardiyak ilaç kullanımı		
	Tamir edilmiş veya edilmemiş siyanotik kalp hastalığı		

CARPREG: Cardiac Disease in Pregnancy Study, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, EKO: Ekokardiyografi, FS: Fonksiyonel sınıf, KY: Kalp yetmezliği, NYHA: New York Health Association, SaV: Sağ ventrikül, SV: Sol ventrikül, ZAHARA: Zwangerschap-bij-Aangeboren-HARtAfwijkingen, Pregnancy in Women With Congenital Heart Disease.

oranı düşük olup, esas olarak ağır vakaların doğrulanması ve değerlendirilmesiyle sınırlıdır. PH'lu hamile kadınlarda EKO, noninvaziv ve kullanımı kolay bir görüntüleme yöntemi olarak hem birincil tarama aracı olarak hem de tanı sonrası takipte kullanılmaktadır (20). EKO'da triküspit yoluyla sPAB dolaylı olarak değerlendirilir. Genellikle sPAB ≥ 30 mmHg değeri, PH için tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (31-33). Ancak EKO özellikle gebeliğin ilerleyen aşamalarında, PH'un ciddiyetini olduğundan daha az gösterebilir. Araştırmalar, ultrasonun kan akış oranlarını abartabileceğini ve artan kan hacmi gibi gebelik sırasında oluşan fizyolojik değişikliklerin yorumlanmasını etkileyebileceğini göstermiştir (3). Bu nedenle, EKO sonuçları klinik değerlendirmelerle birlikte yorumlanmalıdır.

V. GEBELİK ÖNCESİ DANIŞMANLIK

PH'lu olan kadınlarda anne ölüm oranının hâlâ yüksek olduğu göz önüne alındığında, gebelik konusu tartışmalı olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, gebelik sonuçları, PH'un derecesi farklı olan kadınlar arasında değişiklik göstermektedir. Bu nedenle, PH'lu kadınlar için kişiye özel, riske dayalı bir yaklaşım geliştirilmelidir. PH'lu hamile kadınlar, seçenekleriyle ilişkili gebelik riskleri konusunda bilgilendirilmelidir (26).

PH tanısı kesinleşmiş hastalar için, tedavi sürecinin erken bir aşamasında doğurganlık ve aile planlamasına ilişkin gelecek planlarını görüşmek ve doğum kontrolü hakkında bilgi vermek önemli ve yararlıdır. Hamileliğe başlamanın risklerini ve hamilelik ile PH konusunda yayınlanmış önerileri tartışmak önemlidir (34). Bu kapsamda, perinatal pulmoner enfeksiyon, perinatal kalp yetmezliği, yenidoğan asfiksisi, yoğun bakım ünitesine yatış ve ölüm gibi olumsuz perinatal komplikasyon riskleri, PH'lu hamile kadınlarda erken dönemde değerlendirilmelidir (26).

Gebelik düşünen kadınlarda, fetüsün zarar görmesi (intrauterin büyüme geriliği, spontan abortus) ve ölüm riski, ilaçların olası teratojenik etkileri, preterm doğum riskinin konuşulması, değerlendirmenin ana hatlarını oluşturur. Ayrıca, ilerleyen dönemde gebeliğin sonlandırılması ihtiyacı, şiddetli ve kalıcı sağ KY riski, kötüleşme halinde olası akciğer nakli değerlendirilmesi gerekliliği ve anne ölüm riski konularında hassas bir şekilde bilgi verilmelidir (Tablo 4) (34).

VI. GEBELİKTE PULMONER HİPERTANSİYON YÖNETİMİ

Yeni PH kılavuzları, hamile kalmayı düşünen veya hamile olan PH'lu kadınlar için kişiye özel danışman-

lığın önemini vurgulamakta ve bu konuda bilgilendirilmiş ortak karar verme sürecine odaklanmaktadır. Hafif PH'lu olan kadınlar ile durumu medikal tedavi ile iyi kontrol altına alınmış hastalarda, özellikle uzman multidisipliner bakım desteğiyle, daha düşük anne ölüm riski söz konusudur (34). ES olan veya kontrolü yetersiz ciddi PH'lu olan gebe kadınlarda risk daha yüksektir. Bu grup hastalara hamile kalmamaları şiddetle tavsiye edilmeli, hamilelik durumunda gebeliğin sonlandırılması düşünülmelidir. Hamileliği sürdürmek isteyen kadınlara, mümkünse donanımlı ve deneyimli bir merkezde en yüksek standartta multidisipliner bakım sunulmalıdır (8).

1. Gebelik Sırasında İzlem

PH tanısı konmuş hamile kadınlar, uzman bir PH merkezinde düzenli olarak izlenmelidir. Takip sıklığı, hastalığın ciddiyetine ve gebeliğin evresine göre belirlenir. Stabil hastalar için, ilk iki trimesterde dört haftada bir, üçüncü trimesterde ise iki haftada bir değerlendirme yapılabilir. Rutin izleme genellikle klinik değerlendirme, EKO ile SaV fonksiyonu değerlendirmesini ve N-terminal brain natriüretik peptid (BNP/NT-proBNP) düzeylerinin ölçümlerini içerir. Egzersiz testi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, merkezlerin olanakları ölçüsünde yapılabilir. Durumu stabil olan ve DSÖ fonksiyonel sınıfı I olan gebe PAH hastalarında sıkı ve düzenli takipler ile %80'e varan oranda canlı doğum ile gebelik sonuçları elde edilebileceği de bildirilmektedir (35).

Gebelik süresince sağ kalp fonksiyonunun sık EKO değerlendirmeleri hayati önem taşır. Hamilelikle ilişkili normal fizyolojik değişiklikler nedeniyle sPAB'da ve sağ kalp odacıklarının boyutunda artış görülebileceğinden, SaV fonksiyonu stabil kaldığı sürece bu bulgular hastalığın ilerlediğini göstermez. SaV fonksiyonunu izlemek için anahtar belirteçler arasında triküspid anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE), TAPSE/sPAB oranı, fraksiyonel alan değişimi ve SaV kontraksiyonunun görsel değerlendirmesi yer alır. BNP ve NT-proBNP düzeylerinin bu konuda oldukça bilgilendirici olduğu ve düzeylerinin komplikasyonsuz bir hamilelik süresince sabit kaldığı ifade edilmektedir. Ancak beklenen değişkenliğin ötesinde herhangi bir artışın, daha ileri tetkikler için uyarıcı olması gerektiği vurgulanmaktadır (36,37).

SKK, gebelik sırasında PH tanısı kesinleşmiş hastalarda, işlemin sonuçlarının tedavi kararlarını etkileme olasılığı bulunmadıkça genellikle gerekli değildir. İnvaziv testlerin küçük ancak kesin bir risk taşıdığı göz önüne alındığında; klinik değerlendirme, EKO ve

kesitsel görüntüleme sonuçlarına göre ciddi hastalık belirtileri açıkça görülen kadınlarda, SKK ertelenebilir. Hamilelik sırasında SKK yapıldığında, komplikasyonlara karşı acil sezaryen imkânları ve yenidoğan resüsitasyon planları hazır bulunmalıdır (34).

2. Destekleyici Önlemler

Diüretikler, gebelik sırasında artmış intravasküler hacmi azaltmak ve SaV yetmezliğine bağlı hepatik konjesyonu hafifletmek için yararlı olabilir. Ancak uterus ve plasenta perfüzyonu üzerinde olumsuz etkileri de olabilir. Loop diüretiklerin tercih edilmesi ve spironolakton kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Hipoksemi varlığında fetal hipoksemiye önlemek için oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Arteriyel oksijen basıncının (PaO_2) < 60 mmHg olması genellikle ek oksijen tedavisinin başlatılması için bir endikasyondur. Hamilelik sırasında PaO_2 'nin > 70 mmHg seviyesinde tutulması önerilmiştir, ancak bunu destekleyen kanıtlar yetersizdir. Efor sırasında satürasyonun %90'ın altına düşmesi de ek oksijen tedavisinin başlatılması için bir eşik değeri olarak kullanılabilir (38).

Demir eksikliği taraması yapılmalı ve gerektiğinde demir takviyesi başlanmalıdır. Antikoagülasyon tedavisi genellikle önerilmese de tromboembolik komplikasyon riski yüksek olan kadınlarda bu tedavi düşünülmelidir. Genel öneriler arasında, gerekirse kalp üzerindeki ekstra yükü en aza indirmek amacıyla fiziksel aktivitenin sınırlandırılması yer alabilir (34).

3. Gebelik Sırasında Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

PAH için hedefe yönelik tedavi, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin (PDE-5i) (sildenafil, tadalafil), guanilat siklaz uyarıcılarının (riociguat), prostasiklinlerin (epoprostenol, treprostinil, iloprost, seleksipag) ve endotelin reseptör antagonistlerinin (ERA) (bosentan, masitentan, ambrisentan) kullanımını içerir.

Günümüzde, PAH'lu hamile kadınların tedavisi ise genellikle hastaların özel durumuna göre şekillenmekte olup, kan hacminin korunmasına, sistemik hipotansiyon, hipoksemi ve asidozun önlenmesine odaklanmaktadır. Teratojenik etkileri nedeniyle ERA'lar, riociguat ve seleksipag gebelik döneminde kontrendikedir. Bu nedenle, PAH hastası kadınların hamile kalması durumunda tedavinin genellikle değiştirilmesi gerekir. Klinik gözlemler, çoğu hasta için hamilelik sırasında ERA'ların ve seleksipagin kullanımına arvermenin genel olarak güvenli olduğunu ve hastanın emzirmemesi koşuluyla bu tedavilerin doğum sonrası yeniden başlatılabileceğini göstermektedir. Gebelik

teyit edildiğinde veya şüphe duyulduğunda ERA tedavisinin kesilmesi yaygın bir uygulamadır. Riociguat kullanan ve hamilelik planlayan hastalarda ise tedavi PDE-5i ile değiştirilir. PDE-5i ve prostasiklin analogları hamilelik sırasında güvenli kabul edilir ve hamile kadınlarda PAH için birincil tedaviler olmaya devam eder. Vazoreaktif olan hastalar ise genellikle kalsiyum kanal blokör tedavisine devam edebilir (5,39).

Tedavi seçimi her hasta için kişiye özel olarak belirlenmelidir. İlk üç aylık dönemden sonra annenin sağlık durumunun kötüleştiği durumlarda, ERA tedavisinin yeniden değerlendirilmesi düşünülebilir, ancak bu kapsamlı bir risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır. İyi yönetilen PAH'lu olan kadınlarda hamilelik seyri genellikle stabildir. Bazı araştırmacılar, PH'lu kadınlarda hormonal değişikliklerin bir ölçüde koruyucu etki gösterebileceğini ve bu sayede gebelik sırasında ciddi klinik kötüleşmeyi önleyebileceğini öne sürmektedir. PH'lu hamile bir kadında görülen herhangi bir klinik kötüleşmenin, yakın zamanda gerçekleşebilecek abortus gibi fetal komplikasyonlara işaret edebileceği unutulmamalıdır. Geri dönüşsüz bir kötüleşmeye karşı hazırlıklı olmak amacıyla da nakil değerlendirmesinden geçmeleri önerilir (3,34).

Aktivin sinyal yolu inhibitörü olan sotatercept PAH tedavisinde yeni bir ajan olarak yakın zamanda onaylanmıştır. Ancak gebe kadınlar klinik çalışmalardan dışlandığı için bu grup hastalar için güvenlik verisi yoktur. Hayvan deneylerine göre, sotatercept kadınlarda doğurganlığı bozabilir ve potansiyel olarak fetüs üzerinde olumsuz sonuçlara yol açabilir. Son dozdan sonra vücutta iki aya kadar saptanabilir. Uzun yarı ömrü nedeniyle bu süre zarfında planlanmamış gebelikler fetüsün ilaca maruz kalmasına sebep olacağından, sotatercept tedavisi gören kadınlara, son dozdan en az dört ay sonrasına kadar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanması tavsiye edilmelidir (34).

VII. DOĞUM VE POSTPARTUM BAKIM

Hemodinamik instabilite ve sağ KY riski doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde en yüksek olma eğilimindedir. Doğum süreci ile beraber doğum sonrası 72 saate kadar yakın izlem ve tedavi hayati önem taşımaktadır. Bu konu hakkında yeterince kanıta dayalı veri olmadığından, öneriler büyük ölçüde klinik deneyime dayanmaktadır.

PH'lu hamile kadınlar için ideal doğum zamanı ve yöntemi henüz kesin olarak belirlenmemiş olmakla birlikte kanıtlar genellikle sezaryenin tercih edildiğini göstermektedir. Vajinal doğum bazı vakalarda, özellikle daha önce doğum yapmış kadınlarda veya

vazoreaktif olgularda mümkündür. Öte yandan sezaryen ile gebeliğin 36-38. haftalarında erken doğum; hem anne ve fetüsün hemodinamik güvenliğinin sağlanabilmesi hem de gerekli tüm kaynakların planlı bir şekilde hazır edilebilmesi nedeniyle, tercih edilmektedir (40,41). Ancak bu olgularda gelişebilen PHK, mortalitenin oldukça yüksek olduğu ve teşhis konduktan sonra hızlı müdahalenin gerekli olduğu önemli bir tablodur. Sezaryen kesi sırasında PHK için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, PAH tanılı 91 gebe kadın, perioperatif dönemde PHK görülme durumuna göre iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Buna göre kateter yerleştirilmesi, düşük SV end-diastolik basıncı ve sildenafil kullanılmaması sezaryen kesi sırasında PHK gelişimi açısından bağımsız etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır (42). Yedi gebeliği inceleyen nisbeten sınırlı bir olgu serisinde ise multidisipliner ortak karar alma süreci ile takip uygulanmış ve tüm hastalara sezaryen yapılmıştır. Beş olgu preterm olup; doğum sonrası bir yıllık dönemde anne ve fetüs için hayatta kalma oranı %100 olarak bildirilmiştir (43). Çin'de PH'u olan 70 gebe hastanın izlem sonuçlarının verildiği çalışmada; çoğunun (%65.7) düzenli obstetrik muayeneleri yaptırdığı, hafif PH'u olan grup ile orta-şiddetli grup arasında BNP düzeyi, SaV diastolik parametreleri ve DSÖ fonksiyonel sınıf düzeylerine göre anlamlı farklılık olduğu tesbit edilmiştir. Olguların %87'sine sezaryen, %70'ine rejjyonel anestezi uygulandığı bildirilmektedir (20). Yine yakın zamanda yapılan ve 65 gebeliği inceleyen retrospektif çalışmada da olguların %56.9'una sezaryen yapıldığı ve epidural anestezi oranının %69.2 olduğu saptanmıştır (22).

Valsalva manevrası sırasında kalp ön yükündeki azalma ve doğumun fizyolojik stresine bağlı katekolamin salınımı, kardiyopulmoner yetmezliğe yol açabilir. Doğum sırasında epidural analjezi, ağrıyı ve oksijen tüketimini azaltmaya yardımcı olur, ototransfüzyon için vazodilatasyonu kontrol eder ve dolayısıyla doğumun hemodinamik sonuçlarını iyileştirir. PH'lu kadınlarda sezaryen için farklı anestezi yaklaşımlarını doğrudan karşılaştıran kontrollü çalışmalar yetersizdir. Hem genel anestezi hem de bölgesel teknikler (spinal veya epidural) kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir, ancak mevcut verilere göre çoğu merkez bu vakalarda bölgesel anesteziyi tercih etmektedir. Bu yaklaşımın hemodinamik instabiliteye daha az yol açtığı düşünülmektedir (34,42).

Sezaryen sonrası gelişebilecek kanama komplikasyonu, PH'lu hastalarda bir diğer endişe kaynağıdır. Doğumdan sonra uterus tonusunu korumak için

genellikle oksitosin verilse de hayvan deneylerinde oksitosinin PVR'ı arttırılabileceğine dair sonuçlar da mevcuttur (34).

Postpartum dönemde orta ve şiddetli PH'u olan kadınların genellikle en az 24-72 saat süresince yoğun bakım ünitesinde izlenmesi önerilir. İzlemede EKO, hemoglobin, NT-proBNP, troponin ve laktat düzeylerinin takibi uygun bulunmaktadır. Sağ KY yönetiminde PH etyolojisi, tetikleyici faktörler, önceki tedavi öyküsü ve mevcut tıbbi kaynaklar gibi faktörlere bağlı olarak farklılıklar olabilir. PH tedavisi durdurulmuşsa yeniden başlanmalı veya doz arttırılmalıdır. İnotrop veya vazopressör ajanlar genelde faydalıdır. Ancak optimal medikal tedaviye rağmen progresif sağ KY varlığında ekstrakorporeal yaşam desteği düşünülebilir.

PH'u olan kadınlarda emzirme konusunda veriler yetersizdir. Doğumdan sonra sıklıkla PAH tedavisinin arttırılması, özellikle ERA'ların yeniden başlanması gerekir. Ancak bu durumda emzirme kontrendikedir ve gebeliğin erken döneminde bu hususlar ele alınmalıdır (34).

VIII. KONTRASEPSİYON

Etkili ve güvenli doğum kontrolü PH'u olan hastalar için kritik önem taşır ve bireysel olarak değerlendirilmelidir. ERA bosentan sitokrom P450 enzim aktivitesini artırabilir ve bu nedenle kontraseptif etkinliğinde azalma olabileceği akılda tutulmalıdır. PH'un tek başına venöz tromboemboli riskini arttırmadığı göz önüne alındığında, östrojen bazlı kontraseptifler veya sadece progestojen içeren kontraseptifler, potansiyel olarak kullanılabilir. Venöz tromboemboli için diğer risk faktörleri de dikkate alınmalıdır. Hormonal implantlar veya rahim içi araçlar ile düşük başarısızlık oranları görülmüştür ve olası alternatiflerdir. Bu araçların yerleştirilmesinin vazovagal reaksiyona yol açabileceğini ve bunun şiddetli PAH'lu kadınlar için zararlı olabileceğini akılda tutmak önemlidir. Cerrahi kısırlaştırma, perioperatif riskler taşımaya rağmen bir seçenek olabilir. Cinsel ilişki sonrası acil hormonal kontrasepsiyon, PH'u olan kadınlar için güvenli kabul edilir (34,44).

KAYNAKLAR

1. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: The burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 621-9.
2. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2024; 64: 2401324.

3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43: 3618-31.
4. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: A systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1650-7.
5. Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, et al. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: Midterm outcomes of mothers and offspring. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 229-33.
6. Chen W, Luo J, Chen J, et al. Effect of multidisciplinary team (MDT) centred on pregnant women with pulmonary hypertension on treatment and outcomes of pregnancy. *BMC Pulm Med* 2023; 23: 62.
7. Zhang Q, Zhu F, Shi G, et al. Maternal outcomes among pregnant women with congenital heart disease associated pulmonary hypertension. *Circulation* 2023; 147: 549-61.
8. Preston IR, Howard LS, Langleben D, et al. Management of pulmonary hypertension in special conditions. *Eur Respir J* 2024; 64: 2401180.
9. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol* 1985; 14: 601-12.
10. Kametas NA, Mc Auliffe F, Hancock J, et al. Maternal left ventricular mass and diastolic function during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 460-6.
11. Sun T, Che H, Zhang J, et al. Maternal outcomes among pregnant women with shunt-related congenital heart disease-associated pulmonary hypertension: a retrospective study. *BMC Anesthesiol* 2025; 25: 299.
12. Kuhn JC, Falk RS, Langesæter E. Haemodynamic changes during labour: continuous minimally invasive monitoring in 20 healthy parturients. *Int J Obstet Anesth* 2017; 31: 74-83.
13. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology in pregnancy. *Circulation* 2014; 16: 130: 1003-8.
14. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012; 40: 881-5.
15. Lv C, Huang Y, Liao G, et al. Pregnancy outcomes in women with pulmonary hypertension: a retrospective study in China. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023; 23:16.
16. Liu Y, Li H, Li Y, et al. Outcomes of pregnancy in women with different types of pulmonary hypertension. *BMC Cardiovas Disord* 2023; 23: 391.
17. El Iskandarani M, Golamari R, Bettinotti BGM, et al. Pregnancy in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis with mega-regression. *J Thorac Dis* 2025; 17: 5108-21.
18. Chen L, Zhou S, Wang J, Hu S, et al. Analysis of clinical characteristics of 54 dead pregnant patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2025; 15: e70123.
19. Chopra S, Kaur A, Sikka P, et al. Outcomes of pulmonary arterial hypertension in pregnancy: a tertiary care retrospective study. *Cureus* 2025; 17: e93463.
20. Chen G, Zhang Z, Zhao X, Huang K. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated with pulmonary hypertension: A retrospective cohort study. *Eur J Med Res* 2025; 30: 717.
21. Shi Y, Wu D, Chen L, Shi Y. Analysis of the clinical characteristics and outcomes of pregnant women with different degrees of pulmonary hypertension. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2025; 38: 2352090.
22. Ahmed S, Liu E, Eberhard B, et al. The obstetric comorbidity index (OB-CMI) and its association with ICU admission and length of hospital stay in pregnant patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study (1996-2025).
23. Wu Y, Zhu Y, Gao G, et al. Identification risk factors for perinatal complications among pregnant women with pulmonary arterial hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2026; 45: 2652977.
24. Lu XT, Chen XR, Jin Q, et al. Maternal and fetal outcomes in patients with congenital heart disease associated with pulmonary arterial hypertension in high-altitude areas: A retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2026 May 28. doi: 10.1186/s12884-026-09340-6. Online ahead of print.
25. Karaca Baysal P, Ürküt N, Girgin Dinç E, et al. Emergency cesarean section in pregnant women with severe pulmonary hypertension: the potential role of extracorporeal life support. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2026; 32: 177-183.
26. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018; 39: 3165-41.
27. Tokgöz HC, Akbal ÖY, Karagöz A, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with pulmonary arterial hypertension: A single-center experience and review of current literature. *Anatol J Cardiol* 2022; 26: 902-13.
28. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al.; Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; 104: 515-21.
29. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al.; ZAHARA Investigators. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 2124-32.
30. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 3147-97.
31. 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. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1119-28.
32. Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, et al. Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2012; 76: 2249-54.
33. Subbaiah M, Kumar S, Roy KK, et al. Pregnancy outcome in women with pulmonary arterial hypertension: single-center experience from India. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 305-9.
34. Park DH, Kamp JC, von Kaisenberg C, et al. Pulmonary hypertension in pregnancy. In: Boucly A, Kovacs G, Condliffe R, eds. *Pulmonary Hypertension (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2025; pp. 172-87.
35. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on precision in pulmonary hypertension from the pulmonary vascular research institute. *Pulm Circ* 2015; 5: 435-65.

36. Olsson KM, Fuge J, Park DH, et al. Right heart function during and after pregnancy in women with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024; 64: 2400179.
37. Bauersachs J, Olsson KM. Targeting pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction: rather static than DYNAMIC development? *Eur Heart J* 2022; 43: 3414-6.
38. Madden BP. Pulmonary hypertension and pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18: 156-64.
39. Kiely DG, Condliffe R, Wilson VJ, et al. Pregnancy and pulmonary hypertension: a practical approach to management. *Obstet Med* 2013; 6: 144-54.
40. Mc Glothlin DP, Granton J, Klepetko W, et al. ISHLT consensus statement: perioperative management of patients with pulmonary hypertension and right heart failure under going surgery. *J Heart Lung Transpl* 2022; 41: 1135-94.
41. Mankar SN, Kshirsagar RA, Karkambar VH. Primary pulmonary hypertension in pregnancy: vaginal delivery with epidural labour analgesia. *Natl J Integr Res Med* 2012; 3: 135-8.
42. Sun Y. The preoperative risks of pulmonary hypertension crisis for the cesarean puerpera with pulmonary artery hypertension. *BMC Pregnancy Childbirth* 2026; 26: 516.
43. Edghill JN, Wasserman E, Cain MA, et al. The multidisciplinary management of pulmonary arterial hypertension patients in pregnancy and postpartum: A case series. *Am Heart J Plus* 2025; 55: 100551.
44. Thorne S, Nelson-Piercy C, Mac Gregor A, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006; 32: 75-81.