

## Άρθρο Ανασκόπησης

## Φυσιολογικές Μεταβολές του Καρδιαγγειακού Συστήματος στην Εγκυμοσύνη

ΤΣΟΥΚΑ ΓΛΥΚΕΡΙΑ, ΚΟΜΝΟΥ ΑΡΕΤΗ, ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΝΑ, ΜΠΡΑΤΣΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ, ΜΑΣΣΙΑΣ ΣΠΥΡΟΣ, ΜΑΚΡΗΣ ΘΩΜΑΣ

Γενικό Νοσοκομείο-Μαιευτήριο «Ελενα Βενιζέλου» Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:  
Νευροορμονικές  
μεταβολές, αύξηση  
καρδιακής  
παροχής.

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
17 Δεκεμβρίου 2007  
Ημερ. αποδοχής:  
24 Ιουνίου 2008

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Γλυκερία Τσούκα

Κασταμονής 35Α-37  
141 21 Νέο Ηράκλειο  
Αθήνα  
e-mail:  
[gltsouka@yahoo.gr](mailto:gltsouka@yahoo.gr)

**Ο**ι φυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στην εγκυμοσύνη διευκολύνουν την προσαρμογή του καρδιαγγειακού συστήματος στις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες της μητέρας, έτσι ώστε να υπάρχει επαρκής παροχή οξυγονωμένου αίματος στους περιφερικούς ιστούς και το έμβρυο. Οι μεταβολές αυτές συμβαίνουν στον κυκλοφορούντα όγκο αίματος επηρεάζοντας το προφύορτιο, στην ενδοτικότητα και την αντίσταση των περιφερικών αγγείων και επομένως επηρεάζουν και το μεταφόρτιο, στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, μερικές φορές στον καρδιακό ρυθμό και στο νευροορμονικό σύστημα (Πίνακας 1).

Οι γυναίκες που δεν έχουν καρδιακή νόσο ανέχονται καλά τις μεταβολές αυτές, αλλά αυτές που λόγω καρδιακής νόσου είχαν μειωμένη καρδιακή εφεδρεία προ της εγκυμοσύνης, μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα ανάλογα της νόσου. Δεν είναι σπάνιο δε, μια λανθάνουσα καρδιολογική νόσος να γίνεται συμπτωματική και να ανακαλύπτεται στην εγκυμοσύνη. Οι φυσιολογικές μεταβολές της εγκυμοσύνης συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της κύησης (antepartum), του τοκετού (peripartum) και στην περίοδο μετά τον τοκετό (postpartum) (Εικόνα 1).

## Μεταβολές κατά την κύηση

Στην κύηση παρατηρείται αύξηση στον

κυκλοφορούντα όγκο αίματος και στην καρδιακή συχνότητα καθώς και μείωση των περιφερικών αντιστάσεων, με αποτέλεσμα την αύξηση της καρδιακής παροχής, πράγμα απαραίτητο για την αντιμετώπιση των αυξημένων μεταβολικών αναγκών και τη διατήρηση της κύησης.

Ο όγκος του αίματος αρχίζει να αυξάνει την 6η εβδομάδα της κύησης και στο τέλος της κύησης είναι κατά 50% περίπου περισσότερο από ό,τι ήταν πριν από την κύηση, αν και σε μερικές μελέτες το ποσοστό κυμαίνεται από 20% έως 100%.<sup>1,2</sup> Όλες οι μελέτες συμφωνούν, ότι ο όγκος του αίματος αυξάνει προοδευτικά τουλάχιστον μέχρι το μέσον της κύησης. Σε μερικές μελέτες φαίνεται ότι η αύξηση γίνεται μέχρι το τρίτο τρίμηνο, με τον όγκο του αίματος να παραμένει σταθερός έκτοτε και μέχρι τον τοκετό, ενώ σε άλλες να συνεχίζει μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης.<sup>3-5</sup> Η ανεπαρκής αύξηση του όγκου του πλάσματος έχει συσχετισθεί με μικρό βάρος γέννησης και με καθυστέρηση στην ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου.<sup>6</sup> Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων αυξάνει κατά 40% συγκριτικά με τα προ της κύησης επίπεδα, αλλά λόγω του ότι η αύξηση του όγκου του πλάσματος είναι δυσανάλογα μεγάλη, προκαλείται τελικά αιμοδιάλυση που εξηγεί και την ονομαζόμενη «φυσιολογική» αναιμία της κύησης.<sup>1,4</sup>

Ποικίλοι μηχανισμοί έχουν αναφερο-

**Πίνακας 1.** Αιμοδυναμικές μεταβολές κατά την κύηση, τον τοκετό και μετά τον τοκετό

	Κύηση	Τοκετός	Μετά τον τοκετό
Όγκος αίματος	↑	↑	↓
Συστολική αρτηριακή πίεση	↓	↑	↑
Διαστολική αρτηριακή πίεση	↓	↑	↑
Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις	↓	↑	↑
Καρδιακή συχνότητα	↑	↑	↓
Όγκος παλμού	↑	↑	↓
Καρδιακή παροχή	↑	↑	↓

θεί με σκοπό να εξηγηθεί η αύξηση του όγκου του αίματος στην κύηση: τα οιστρογόνα αυξάνουν τα επίπεδα της ρενίνης και προκαλούν κατακράτηση νατρίου και αύξηση του όγκου του νερού στον οργανισμό. Άλλες ορμόνες, όπως η προλακτίνη, οι προσταγλανδίνες και η αυξητική ορμόνη αυξάνουν στην κύηση και συμβάλλουν στην κατακράτηση υγρών.

Η αύξηση του όγκου του αίματος προκαλεί αύξηση της τελοδιαστολικής διαμέτρου της αριστερής κοιλίας, η οποία γίνεται αντιληπτή υπερηχογραφικά από την 10η εβδομάδα της κύησης και ολοκληρώνεται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Επίσης, αυξάνει η διαστολική διάμετρος του αριστερού και δεξιού κόλπου καθώς και της δεξιάς κοιλίας. Παρά όμως την αύξηση των διαστάσεων του αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας, οι πιέσεις πλήρωσης (κεντρική φλεβική πίεση και πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών) δεν είναι αυξημένες στην κύηση συγκριτικά με αυτές 11-15 εβδομάδες μετά τον τοκετό, που σημαίνει ότι η ικανότητα της φυσιολογικής καρδιάς να προσαρμόζεται στη χρόνια αύξηση του όγκου του αίματος, εμποδίζει την αύξηση των ενδοκοιλοτικών πιέσεων. Το τελευταίο όμως δεν συμβαίνει σε γυναίκες με παθήσεις όπως διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, στενώσεις των βαλβίδων (π.χ. στένωση της μιτροειδούς) ή πνευμονική υπέρταση, όπου η αύξηση του προφορτίου μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια.

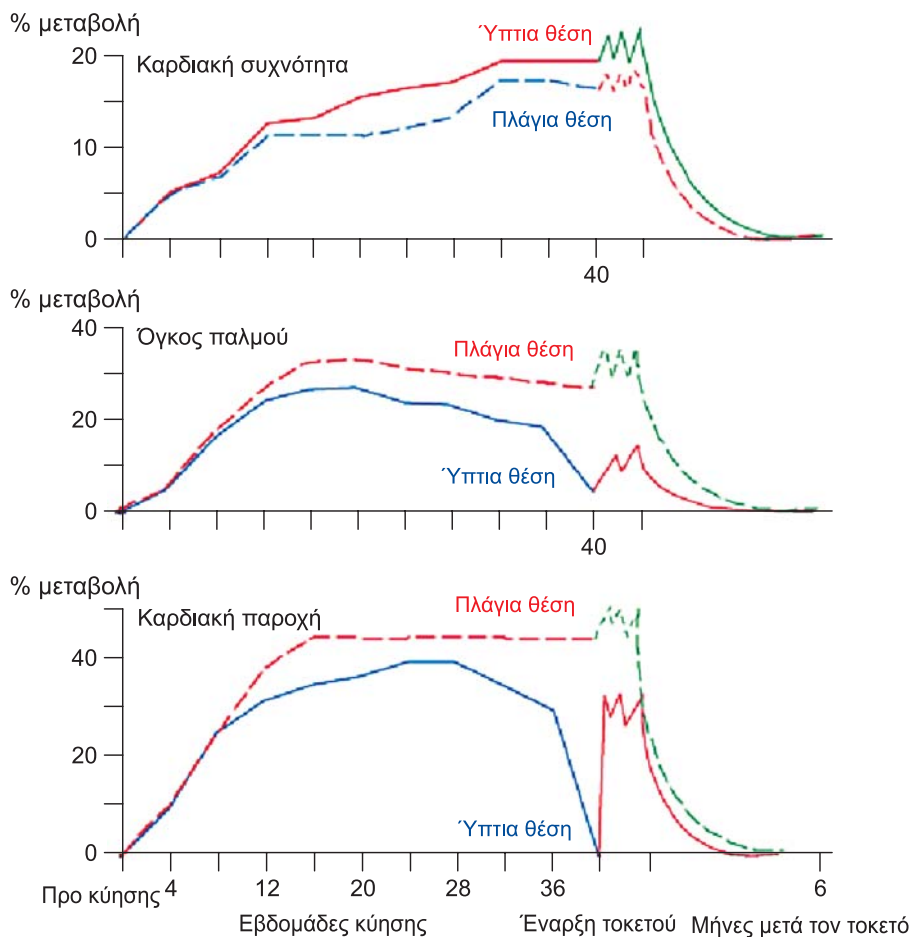
Ο όγκος αίματος- προφόρτιο της αριστερής κοιλίας επηρεάζεται από τη θέση του σώματος της εγκύου: στην ύπτια θέση προκαλείται συμπίεση της κάτω κοιλίας φλέβας με αποτέλεσμα τη μείωση της φλεβικής επιστροφής του αίματος και την μείωση

της καρδιακής παροχής. Η συμπίεση αυτή αίρεται με τη λήψη της αριστερής πλάγιας θέσης. Με την πρόοδο της κύησης αναπτύσσεται παράπλευρη κυκλοφορία μέσω των παρασπονδυλικών αρτηριών, η οποία επιτρέπει στο αίμα να επιστρέφει στην καρδιά παρακάμπτοντας την αποφραγμένη κάτω κοίλη φλέβα. Στην ύπτια θέση εκτός από την κάτω κοίλη φλέβα υπάρχει και πίεση στην κοιλιακή αορτή και στις λαγόνιες αρτηρίες από τη διογκωμένη μήτρα. Η μείωση της καρδιακής παροχής που συμβαίνει στην ύπτια θέση αντirroπείται με αύξηση της καρδιακής συχνότητας και των περιφερικών αντιστάσεων. Αν οι αντirroπιστικοί αυτοί μηχανισμοί είναι ανεπαρκείς, ειδικά όταν η παράπλευρη μέσω των παρασπονδυλικών αρτηριών κυκλοφορία δεν έχει αναπτυχθεί επαρκώς, παρατηρείται το υποτασικό σύνδρομο της κύησης στην ύπτια θέση.<sup>7,8</sup>

Κατά την κύηση παρατηρείται αρχικά μείωση των συστηματικών περιφερικών αντιστάσεων που ξεκινά την 5η εβδομάδα και κορυφώνεται μεταξύ της 20ης και 32ης εβδομάδας, μετά την οποία οι συστηματικές αντιστάσεις βαθμιαία αυξάνουν μέχρι το τέλος της κύησης. Αντίστοιχα η αρτηριακή πίεση αρχίζει να μειώνεται στο πρώτο τρίμηνο και φθάνει στην ελάχιστη τιμή της στο μέσο της κύησης και έκτοτε βαθμιαία αυξάνει φθάνοντας ή ακόμα και ξεπερνώντας τα προ της κύησης επίπεδα. Η συνολική πτώση των αγγειακών αντιστάσεων σχετίζεται με περιοχικές μεταβολές της αντίστασης και της ροής στα διάφορα αγγειακά πεδία. Κατά την κύηση η αιματική ροή αυξάνει στη χαμηλών αντιστάσεων μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, φθάνοντας στο τέλος της κύησης τα 500ml/min. Η ροή στον πλακούντα αυξάνεται μέχρι την 25η εβδομάδα κύησης και μετά παραμένει σταθερή. Επιπλέον υπάρχει πτώση των αγγειακών αντιστάσεων, λόγω των αυξημένων επιπέδων των αγγειοδιασταλτικών ουσιών, κυρίως των προσταγλανδινών.

Η ροή στους νεφρούς αυξάνεται, με τη μέγιστη τιμή που περίπου είναι κατά 60-80% μεγαλύτερη των προ της κύησης επιπέδων, να επιτυγχάνεται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης.<sup>9</sup> Επίσης η ροή στα αγγεία των χεριών και ποδιών αυξάνεται, με αποτέλεσμα την ύπαρξη ερυθρών και θερμών άκρων, ενώ η αυξημένη ροή στο ρινικό βλεννογόνο, προκαλεί ρινική συμφόρηση.

Το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας, που σε απουσία αποφρακτικής νόσου κατά τη δίοδο του αίματος από την αριστερή κοιλία και την αορτή μπορεί να υπολογισθεί κατά προσέγγιση μετρώντας τη συστολική αρτηριακή πίεση ή τις συστηματικές αγ-



**Εικόνα 1.** Ποσοστιαία μεταβολή της καρδιακής συχνότητας, του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής κατά την κύηση, τον τοκετό και μετά τον τοκετό στην ύππια και στην αριστερή πλάγια θέση του σώματος.

Bonica, JJ, McDonald, JS. Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia, 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, p. 60.

### Αιμοδυναμικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής κύησης

γιακές αντιστάσεις, υφίσταται μείωση κατά την κύηση. Η μείωση του μεταφορτίου δεν επιδεινώνει συνήθως κάποια τυχόν συνυπάρχουσα καρδιακή δυσλειτουργία και σε ορισμένες περιπτώσεις όπως στις βαλβιδικές ανεπάρκειες μειώνει το κλάσμα παλινδρόμησης και τη σοβαρότητα της ανεπάρκειας. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις, η μείωση του μεταφορτίου μπορεί να είναι καταστροφική, όπως στο σύνδρομο Eisenmenger και σε άλλες μορφές κυανωτικής καρδιοπάθειας, όπου η μείωση του μεταφορτίου προκαλεί αύξηση διαφυγής (shunt) από δεξιά προς τα αριστερά, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της κυάνωσης και της υποξαιμίας.

Η καρδιακή παροχή είναι ο πιο καλά μελετημένος δείκτης καρδιακής λειτουργικότητας στην κύηση. Εξαρτάται από την καρδιακή συχνότητα και τον όγκο παλμού της αριστερής κοιλίας, τα οποία αυξάνουν στην κύηση. Η καρδιακή παροχή αρχίζει να

αυξάνει μόλις την 5η εβδομάδα, φθάνοντας τη μέγιστη τιμή της, που είναι 30-50% μεγαλύτερη των προ της κύησης τιμών, στο τέλος του δεύτερου τριμήνου κατά μερικούς ή στο τέλος του τρίτου τριμήνου κατ' άλλους.<sup>10,11</sup> Έκτοτε και μέχρι τον τοκετό παραμένει σταθερή ή μπορεί και ελάχιστα να μειωθεί. Η αύξηση της παροχής οφείλεται κυρίως στην αύξηση του όγκου παλμού και λιγότερο στην αύξηση της καρδιακής συχνότητας.<sup>12</sup> Η συμβολή της τελευταίας είναι σημαντικότερη προς το τέλος της κύησης, όπου ο όγκος παλμού παραμένει σταθερός, ενώ η καρδιακή συχνότητα συνεχίζει να αυξάνει. Πράγματι η μέση καρδιακή συχνότητα αυξάνει συνήθως κατά 20-30 σφίξεις το λεπτό, φθάνοντας τη μέγιστη τιμή της στο τέλος του δεύτερου ή στην αρχή του τρίτου τριμήνου.<sup>13</sup> Αν και η μέγιστη αύξηση της καρδιακής παροχής συμβαίνει σχετικά νωρίς στην κύηση, η κατανάλωση οξυγόνου αυξάνει σταδιακά, λόγω της συνε-

χούς αύξησης της ιστικής μάζας του εμβρύου και της μητέρας και του συνεχώς αυξανόμενου καρδιακού και αναπνευστικού έργου, ενώ στο τέλος της κύησης είναι 20-30% μεγαλύτερη της αρχικής τιμής.<sup>14</sup>

Οι περισσότερες γυναίκες διατηρούν το φλεβοκομβικό ρυθμό στην εγκυμοσύνη, αλλά αυξάνεται τόσο η συχνότητα των υπερκοιλιακών και κοιλιακών έκτακτων συστολών, όσο και των υπερκοιλιακών και κοιλιακών ταχυκαρδιών, κυρίως σε άτομα με προηγούμενο ιστορικό αρρυθμιών.

Ένας άλλος τρόπος κατανόησης των αιμοδυναμικών μεταβολών είναι μέσω της μελέτης των νευροορμονικών μεταβολών στην εγκυμοσύνη. Η πτώση των περιφερικών αντιστάσεων και οι αλλαγές στην αιματική ροή στους νεφρούς και τη μήτρα οφείλονται στην αγγειοδιασταλτική δράση των προσταγλανδινών και του NO. Οι αιμοδυναμικές αυτές μεταβολές προκαλούν επιπρόσθετες νευροορμονικές απαντήσεις, μέσω ενεργοποίησης των τασεοϋποδοχέων, στις οποίες περιλαμβάνονται η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και η παραγωγή νατριουρητικών πεπτιδίων.<sup>15</sup> Στην εγκυμοσύνη, παρά την υπάρχουσα αύξηση του εξωκυττάριου όγκου, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων ρενίνης και αγγειοτενσίνης, με αποτέλεσμα την κατακράτηση νατρίου και ύδατος.<sup>16</sup> Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ οφείλεται στη μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης, ενώ ο αυξημένος όγκος του πλάσματος καταστέλλει το ΣΝΣ. Οι δύο αυτές αντίθετες επιδράσεις στο συμπαθητικό συνυπάρχουν στην κύηση και ο συγκερασμός τους καθορίζει κάθε στιγμή τον τόνο του ΣΝΣ.

Το κολπικό (ANP) και το κοιλιακό (BNP) νατριουρητικό πεπτίδιο απελευθερώνονται από τους κόλπους και τις κοιλίες αντίστοιχα, με ερέθισμα τη διάταση των ανωτέρω κοιλοτήτων, εξαιτίας της αύξησης του κυκλοφορούντος όγκου του αίματος στην κύηση.<sup>17</sup>

Η ομοιόσταση των ανωτέρω νευροορμονικών συστημάτων παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της κύησης. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού και του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, σε συνδυασμό με τη μειωμένη παραγωγή ή τη μειωμένη δραστηριότητα των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, όπως του NO και της PGI2 εμπλέκονται στην παθογένεση της προεκλαμψίας.

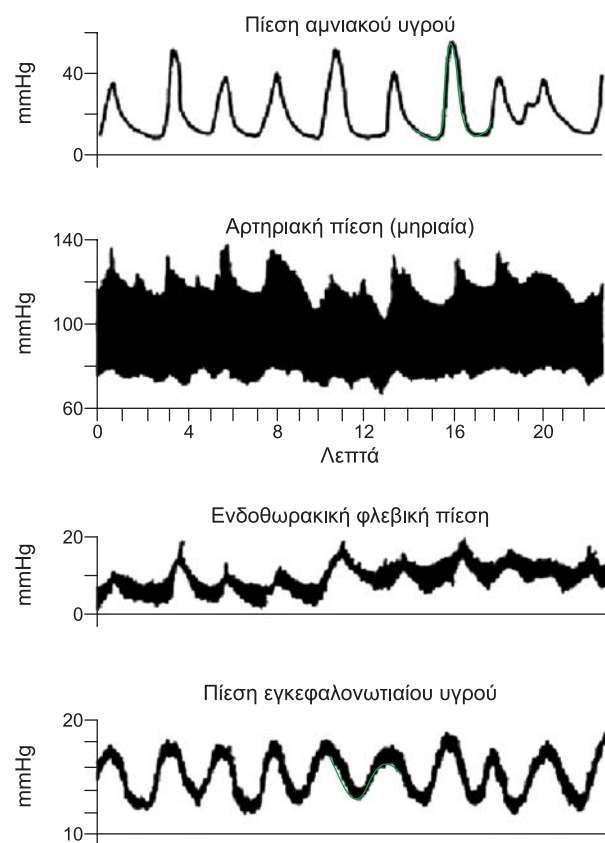
### Μεταβολές κατά τον τοκετό

Κατά τη διάρκεια του τοκετού, ο πόνος, η ανησυχία και οι συσπάσεις της μήτρας προκαλούν ταχυκαρ-

δία, αύξηση της καρδιακής παροχής και υπέρταση.

Στο πρώτο στάδιο του τοκετού οι συσπάσεις της μήτρας προκαλούν την αποκαλούμενη «αυτομετάγγιση», δηλαδή μετακίνηση ποσότητας αίματος, περί τα 500 ml περίπου, από τη μήτρα προς την κεντρική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα η ήδη αυξημένη αρτηριακή πίεση κατά τον τοκετό να αυξάνει περισσότερο, με κάθε σύσπαση της μήτρας. Επιπλέον η συμπίεση των αγγείων των κάτω άκρων, που συμβαίνει κατά τον τοκετό, προκαλεί ανακατανομή του αίματος προς τα άνω άκρα, με αύξηση της πίεσης στα αγγεία του άνω μέρους του σώματος. Η αφαίρεση του πλάκοντα δεν προκαλεί σημαντικές μεταβολές στην κυκλοφορία. Η βασική καρδιακή παροχή αυξάνει κατά 10% περίπου στον τοκετό, με μια επιπρόσθετη αύξηση της τάξεως του 7-15% με κάθε σύσπαση της μήτρας (Εικόνα 2).<sup>18</sup>

Η αύξηση της καρδιακής παροχής είναι μεγαλύτερη στο δεύτερο στάδιο του τοκετού κυρίως στην



Bonica, JJ, McDonald, JS. Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia, 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, p. 60.

Αιμοδυναμικές μεταβολές από τις συσπάσεις της μήτρας

**Εικόνα 2.** Σε κάθε σύσπαση της μήτρας παρατηρείται αύξηση της πίεσης του αμνιακού υγρού καθώς και αύξηση της αρτηριακής και ενδοθωρακικής φλεβικής πίεσης και της πίεσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού της μητέρας.



αριστερή πλάγια θέση του σώματος. Αμέσως μετά τον τοκετό η καρδιακή παροχή αυξάνεται έως και 80% συγκριτικά με τις προ του τοκετού τιμές, ως αποτέλεσμα της άρσης της συμπίεσης της κάτω κοίλης φλέβας και της αυτομετάγγισης από τον πλακούντα, για να επανέλθει στα προ του τοκετού επίπεδα μία ώρα μετά τον τοκετό.

Σημαντική είναι η επίδραση της αναισθησίας και των χορηγούμενων αναλγητικών στις αιμοδυναμικές παραμέτρους. Η επισκληρίδια αναισθησία μετριάζει τον πόνο και την ανησυχία της επιτόκου και παρεμποδίζει την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης, μπορεί όμως να προκαλέσει σοβαρή υπόταση, ως αποτέλεσμα της λίμνασης του αίματος στις φλέβες και της μείωσης της φλεβικής επιστροφής.<sup>19</sup> Συγκριτικά με την αιδοϊκή ή την παρατραχηλική αναισθησία, η ραχιαία αναισθησία έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη αύξηση της καρδιακής παροχής κατά τη διάρκεια του τοκετού. Η χορήγηση γενικής αναισθησίας μπορεί να επιδεινώσει την ταχυκαρδία και την αρτηριακή υπέρταση.

### Μεταβολές στην περίοδο μετά τον τοκετό

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι σταδιακά επιστρέφουν στα προ της εγκυμοσύνης επίπεδα, μια διαδικασία που διαρκεί έως και έξι μήνες. Ο όγκος του αίματος αυξάνει κατά 10% μέσα στις τρεις πρώτες ημέρες από τον τοκετό, ενώ η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης αυξάνουν σταδιακά τις δύο πρώτες εβδομάδες και σταθεροποιούνται έκτοτε. Η συστολική και διαστολική πίεση παραμένουν στα επίπεδα που είχαν στο τέλος της κύησης, τις πρώτες 12 περίπου εβδομάδες μετά τον τοκετό και κατόπιν αυξάνουν. Εντός δύο εβδομάδων από τον τοκετό οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις αυξάνουν κατά 30%.<sup>20</sup> Αναφορικά με την καρδιακή συχνότητα, μετά την αρχική αύξηση που υφίσταται κατά τον τοκετό, συχνά αναπτύσσεται βραδυκαρδία στην αρχή της λοχείας και τελικά η συχνότητα επιστρέφει στα προ της εγκυμοσύνης επίπεδα, στις επόμενες δύο εβδομάδες.

Η καρδιακή παροχή τέλος, μετά από μια αύξηση της τάξεως του 80% που συμβαίνει εντός μιας ώρας μετά τον τοκετό, υφίσταται μείωση τις επόμενες 24 εβδομάδες.

### Βιβλιογραφία

1. Pirani BB, Campbell DM, MacGillivray I. Plasma volume in

- normal first pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1973; 80: 884-887.
2. Pritchard JA, Rowland RC. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. III. Whole body and large vessel hematocrits in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1964; 88: 391-395.
  3. Rovinsky JJ, Jaffin H. Cardiovascular hemodynamics in pregnancy. I. Blood and plasma volumes in multiple pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1965; 93: 1-15.
  4. Taylor DJ, Lind T. Red cell mass during and after normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 364-370.
  5. Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynecol.* 1967; 98: 394-403.
  6. Salas SP, Rosso P, Espinoza R, Robert JA, Valdes G, Donoso E. Maternal plasma volume expansion and hormonal changes in women with idiopathic fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 1029-1033.
  7. Kinsella, SM, Lohmann, G. Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 774.
  8. Howard, BK, Goodson, JH, Mengert, WF. Supine hypotensive syndrome in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1953; 1: 371.
  9. Davison, JM, Dunlop, W. Renal haemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18: 152.
  10. Katz, R, Karliner, JS, Resnik, R. Effect of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* 1978; 58: 434.
  11. Desai DK, Moodley J, Naidoo DP. Echocardiographic assessment of cardiovascular hemodynamics in normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004 Jul; 104(1): 20-29.
  12. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. Capless EL; Clapp JF. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Dec; 161(6 Pt 1): 1449-1453.
  13. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. Robson SC; Hunter S; Boys RJ; Dunlop W. *Am J Physiol* 1989 Apr; 256(4 Pt 2): H1060-1065.
  14. Elkus R, Popovich J Jr. Respiratory physiology in pregnancy *Clin Chest Med.* 1992 Dec; 13(4): 555-565.
  15. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med.* 2006 Jul; 119(7 Suppl 1): S47-53.
  16. August P, Lenz T, Ales KL, et al. Longitudinal study of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive pregnant women: deviations related to the superimposed preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1612-1621.
  17. Yoshimura T, Yoshimura M, Yasue H. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide during normal human pregnancy and the postpartum period. *J Endocrinol.* 1994 Mar; 140: 393-397.
  18. Robson SC, Dunlop W, Boys RJ, Hunter S. Cardiac output during labour. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295: 1169-1172.
  19. Farragher R, Datta S. Recent advances in obstetric anaesthesia. *J Anesth.* 2003; 17(1): 30-41.
  20. Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1028-1039.