









■ Orijinal Makale

İlk Trimesterde Bradikardik Olan Fetüsler Terme Ulaşıyor Mu?

Do Fetuses Who Are Bradycardic in The First Trimester Reach Term?

Seval Yılmaz Ergani* , Yıldız Akdaş Reis , Susam Çelik , Müjde Can İbanoğlu , Okan Aytekin ,
Metin Altay , Leyla Mollamahmutoglu , Can Tekin İskender 

Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İlk trimesterde bradikardi saptanan fetüslerin kontrol grubu ile kıyaslanarak obstetrik ve perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort dizayn edilen bu çalışmayla hastanemizde takip ve tedavisi yapılmış ilk trimesterde bradikardi tespit edilen 58 gebe ve 276 normal gebe kontrol grubu olarak alınarak çalışmaya dahil edildi. Her hasta için fetal kalp hızı, yaş, parite, abortus sayısı, gebelik haftası, vücut kitle indeksi (VKİ), yardımcı üreme teknikleri kullanılıp kullanılmadığı, 11-14 hafta arası ölçülen nukal translusensi (NT) değeri, gebeliğin nasıl sonuçlandığı, doğum haftası, doğum şekli, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaç gün yatış olduğu, fetal cinsiyet not alındı ve bu iki grubun perinatal sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama yaş bradikardik grupta 27.8 ± 6.1 olup, kontrol grubunda 28.2 ± 6.0 idi. İlk trimester NT ortalaması bradikardik grupta 1.56 ± 0.61 olup, kontrol grubunda 1.26 ± 0.34 ölçüldü. Bradikardik grubun NT'si istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kontrol grubundan daha fazla idi ($p < 0.001$). Yine haftasına göre NT değerleri kıyaslandığında 95 persantilin üzerinde NT ölçülen hasta sayısı bradikardik grupta %13.8 (n=8) olup, kontrol grubunda %1.8 (n=5) ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Bradikardik grubun %81'i (n=47) 20. haftadan önce intrauterin exitus olmuş, %12.1'i (n=7) abortus ile hastaneye başvurmuş, %6.9'u (n=4) ise canlı doğumla sonuçlanmıştır. Kontrol grubunun %2.4'ü (n=5) 20. haftadan önce intrauterin exitus olmuş, %1.4'ü (n=3) abortus ile hastaneye başvurmuş, %94.7'si (n=197) canlı doğumla sonuçlanmış ve %1.4'ü (n=3) 20. haftadan sonra intrauterin exitus olmuştur.

Sonuç: İlk trimesterde bradikardik olan fetüslerde abortus, intrauterin exitus, yüksek NT değeri gibi kötü gebelik sonuçların normal gebelerden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Abortus; fetal bradikardi; ilk trimester

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate the obstetric and perinatal outcomes of fetuses diagnosed with bradycardia in the first trimester by comparing them with the control group.

Material and Method: In this study, which was designed as a retrospective cohort study, 58 pregnant women who were followed up and treated in our hospital and diagnosed with bradycardia in the first trimester were included as the study group. 276 normal pregnant women were included in the study as a control group. For each patient, fetal heart rate, age, parity, number of abortions, gestational week, body mass index (BMI), whether assisted reproductive techniques were used, NT value measured between 11-14 weeks, type of abortion, week of delivery, type of delivery, neonatal intensive care unit admission, number of hospital days, and fetal sex were noted, and the perinatal outcomes of these two groups were compared.

Results: The mean age was 27.8 ± 6.1 years in the bradycardic group and 28.2 ± 6.0 years in the control group. The mean value of NT in the first trimester was 1.56 ± 0.61 in the bradycardic group and 1.26 ± 0.34 in the control group, and the NT of the bradycardic group was statistically significantly higher than that of the control group ($p < 0.001$). Also, when comparing NT values by week, the number of patients with NT above the 95th percentile was 13.8% ($n=8$) in the bradycardic group and was statistically significantly higher than 1.8% ($n=5$) in the control group ($p < 0.001$). In the bradycardic group, 81% ($n=47$) had an intrauterine exitus before 20 weeks, 12.1% ($n=7$) were hospitalized with an abortion, and 6.9% ($n=4$) resulted in a live birth. 2.4% ($n=5$) of the control group had an intrauterine exitus before the 20th week, 1.4% ($n=3$) were hospitalized with an abortion, 94.7% ($n=197$) resulted in a live birth, and 1.4% ($n=3$) had an intrauterine exit after the 20th week.

Conclusion: Worse pregnancy outcomes were found such as abortion, intrauterine exitus, and high NT scores in fetuses who were bradycardic in the first trimester than in normal pregnant women.

Keywords: Abortion; fetal bradycardia; first trimester

1. Giriş

İmplant olmuş gebeliklerin %30-40'ının ilk trimester boyunca spontan abortusla sonuçlandığı tahmin edilmektedir (1). Bunların %2-5'inde embriyonik kalp aktivitesine ulaşıldığında spontan abort gerçekleşirken çoğu gebelik kayıpları genellikle daha erken olur (2). Vajinal ultrasonografide gözlenen ilerlemeler, erken gebelik dönemindeki embriyo ve fetusun sağlıklı gelişimini öngörebilecek değişkenlerin daha kapsamlı şekilde incelenmesini mümkün kılmıştır. Gebelik kesesinin, içindeki embriyonun ve ek özelliklerinin gelişim haftasına göre belirlenmiş normlara uygun şekilde değişip değişmediğinin prognostik önem oluşturduğu eskiden beri kabul edilmektedir. Fakat gebelik sonucunu öngörebilecek kesin bir prognostik belirteç henüz bulunamamıştır.

Yapılan çalışmalarda 5. gebelik haftasından 9. haftaya doğru ortalama kalp hızının, hızla 110'dan 175'e çıktığı, daha sonra 160-170 seviyesine kadar yavaşça düştüğü gözlenmiştir (3-5). Bu çalışmalarda 6'dan 8'inci haftaya kadar kalp atım hızındaki dereceli artışın embriyonik kalp ve dolaşım sisteminin gelişimiyle ilişkili fizyolojik bir fenomen olduğu açıklanmıştır. Bu durum, erken gebelikte normalden daha immatür sinoatrial nod aktivitesinden kaynaklanıyor olabilir (6). 9'uncu haftadan sonra

kalp atım hızındaki dereceli düşüşün arkasındaki sebep, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik komponentlerinin dengesindeki farklılık olabilir (7). Fetal kalp hızı 80'in altında olan gebelikler kendiliğinden abortusla sonuçlanmış olup kötü gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (8).

Bu çalışmada ilk trimesterde bradikardi saptanan fetüsler kontrol grubu ile kıyaslanarak obstetrik ve perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütülen bir retrospektif kohort çalışmasıdır. Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 206/13/25.03.2016). Ocak 2013 ile Ocak 2016 tarihleri arasında 3 yıllık zaman diliminde erken gebelik servisine abortus imminens, hiperemesis gravidarum vb. tanılarla yatan ve fetal bradikardi saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Fetal kalp atımı <90 /dk olan hastalar fetal bradikardi kabul edilmiştir. Çoğul gebelikler, pregestasyonel diabetes mellitusu olan gebeler, ilk trimesterden itibaren hastanemizde takip olmayan veya ilk trimesterden takibi olup doğumunu hastanemizde yapmayan

gebeler, özellikle SLE gibi fetal kardiyak blok yapabilecek hastalığı olan gebeler ve diğer maternal sistemik hastalığı olan gebeler, fetal kardiyak blok yapabilecek ilaç kullanımı olan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. İlk trimesterde fetal bradikardi saptanmayan ve takibini hastanemizde tamamlayan hastalar sistematik randomizasyon tekniği ile seçilerek kontrol grubu olarak alınmıştır.

Her hasta için fetal kalp hızı, yaş, parite, abortus sayısı, gebelik haftası, vücut kitle indeksi (VKİ), yardımcı üreme teknikleri kullanılıp kullanılmadığı, 11-14 hafta arası ölçülen nukal translüsensi (NT) değeri, gebeliğin nasıl sonuçlandığı, doğum haftası, doğum şekli, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaç gün yatış olduğu, fetal cinsiyet not alınmıştır. Gebelik yaşı, son adet tarihinin ilk günü kullanılarak belirlenmiş ve ilk trimester sagittal planda baş-popo mesafesi ölçümü ile ultrasonografi ile doğrulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 IBM istatistik paket programı kullanıldı. Sağlanan tanımlayıcı istatistikler arasında ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler, frekanslar ve yüzde değerleri yer aldı. Kategorik değişkenler Ki-kare ve Fisher Exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametrik değişkenler normal dağıldığında ikili gruplar student-t testi ve normal dağılım göstermeyen ikili değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Değişkenlerin normal dağılımı, görsel (histogram ve Q-Q Plots) ve istatistiksel yöntemler (Kolmogorov-Smirnov tests) kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya ilk trimesterde fetal bradikardisi olan 58 gebe ve 276 normal gebe kontrol grubu olarak dahil edildi. Ortalama yaş bradikardik grupta 27.8 ± 6.1 olup, kontrol grubunda 28.2 ± 6.0 idi. Ortalama VKİ bradikardik grupta 26.9 ± 4.6 olup, kontrol grubunda 28.6 ± 3.9 idi. Bradikardik grubun %56.7'sinin ($n=33$) ve kontrol grubunun %68.4'ünün ($n=189$) paritesi 1-2 arasında idi. Bradikardik grubun %72.4'ü ($n=42$) ve kontrol grubunun %82.1'i ($n=228$) daha önceden hiç abortus yaşamamıştı. Her iki grupta da 1'er hasta yardımcı üreme teknikleri ile gebelik sahibi olmuş idi. İlk trimester NT ortalaması bradikardik grupta 1.56 ± 0.61 olup, kontrol grubunda 1.26 ± 0.34 ölçüldü, bradikardik grubun NT'si istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kontrol grubundan daha fazla idi ($p < 0.001$). Yine haftasına göre NT değerleri kıyaslandığında 95 persantilin üzerinde NT ölçülen hasta sayısı bradikardik grupta %13.8 ($n=8$) olup, kontrol grubunda

%1.8 ($n=5$) ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). 20. haftayı aşan ilk trimesterde bradikardik olan 4 gebenin fetal ekokardiyografi sonuçlarının normal olduğu gözlenmiş ve NT değeri yüksek tespit edilen hastaların hiçbiri invaziv tanı testini kabul etmemiştir. Tablo 1'de gebelerin demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

Gebelik sonuçlarına bakıldığında bradikardik grubun %81'i ($n=47$) 20. haftadan önce intrauterin exitus olmuş, %12.1'i ($n=7$) abortus ile hastaneye başvurmuş, %6.9'u ($n=4$) ise canlı doğumla sonuçlanmıştır. Bu 4 gebenin doğum haftaları 32,34,37 ve 38 hafta idi. Bu grupta 20 haftadan sonra intrauterin exitus olan gebe yoktu. Kontrol grubunun %2.4'ü ($n=5$) 20. haftadan önce intrauterin exitus olmuş, %1.4'ü ($n=3$) abortus ile hastaneye başvurmuş, %94.7'si ($n=197$) canlı doğumla sonuçlanmış ve %1.4'ü ($n=3$) 20. haftadan sonra intrauterin exitus olmuştu. Ortalama doğum haftası bradikardik grupta 35.25 ± 2.7 olup, kontrol grubunda $38,4 \pm 1,85$ ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p=0.001$). Doğum şekli, fetal cinsiyet ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış günü süresi arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. Tablo 2'de grupların obstetrik ve yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 1. Gebelerin demografik ve klinik özellikleri			
	Bradikardi (n=58)	Kontrol (n=276)	p
Yaş (yıl)	27.8 ± 6.1	28.2 ± 6.0	0.703
VKİ (kg/m ²)	26.9 ± 4.6	28.6 ± 3.9	0.488
Parite			0.229
0 (%)	22 (37.9)	75 (38.8)	
1-2 (%)	33 (56.7)	189 (68.4)	
> 2 (%)	3 (5.1)	12 (4.3)	
Abortus sayısı			0.182
0 (%)	42 (72.4)	228 (82.1)	
1 (%)	13 (22.0)	44 (15.9)	
≥2 (%)	3 (5.2)	6 (2.0)	
YÜT (%)	1 (3.3)	1 (0.4)	0.187
NT Mean ± SS, (mm)	1.56 ± 0.61	1.26 ± 0.34	<0.001
NT > 95 persantil (%)	8 (13.8)	5 (1.8)	<0.001

NT, nukal translüsensi; VKİ, vücut kitle indeksi; YÜT, yardımcı üreme teknikleri.

Tablo 2. Grupların obstetrik ve yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması			
	Bradikardi (n=58)	Kontrol (n=276)	p
Gebelik sonuçları			
Abortus	7 (12.1)	3(1.4)	<0.001
20 haftadan önce iuex	47 (81)	5 (2.4)	
20 haftadan sonra iuex	0	3 (1.4)	
Canlı doğum	4 (6.9)	197 (94.7)	
Doğum haftası	35.25 ± 2.7	38,4 ± 1,85	0.001
Doğum şekli (%)			1.0
C/S	2 (50)	28 (51.5)	
NSD	2 (50)	172 (48.5)	
Fetal cinsiyet (%)			0.970
Kız	2 (50)	102 (51)	
Erkek	2 (50)	98 (49)	
YDYBÜ yatış (gün)	22.5 ± 3.53	20.37 ± 20.20	0.891
YDYBÜ, yenidoğan yoğun bakım ünitesi; iuex, intrauterin ölüm; C/S, sezaryen ile doğum; NSD, vajinal doğum.			

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda ilk trimesterde bradikardik fetüslerle normal grubu karşılaştırdık ve ilk trimesterde bradikardik olan fetuslarda abortus, intrauterin exitus, yüksek NT değeri gibi kötü gebelik sonuçlarının normal gebelerden daha fazla görüldüğünü bulduk. Bradikardik fetusların çok azının canlı doğuma ulaşması, ilk trimester bradikardisinin gebelik prognozu açısından önemli bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Ersoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre embriyonal kalp atım hızının gebelik haftası ilerledikçe artması ve bu artışın altında kalan embriyolarda abortus riskinin arttığının gözlenmesi, gebeliğin ilk trimesteri için embriyonal kalp atım hızının değerli olduğunu ve prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini göstermiştir (7). Bizim çalışmamız da bu çalışma ile uyumlu olarak bradikardik fetüslerin intrauterin ex ve abortusa daha yatkın olduğu bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmaya göre terme doğru progresif olarak kalp atımları üzerinde parasempatik etkinin arttığını ve sempatik sistem stimülasyonunun azaldığı görülmüştür (9). Kalp atım hızının anormal gelişimsel paterni ve/veya bradikardi takip eden

abortusla ilişkili bulunmuştur (10, 11). Özellikle 6-8 haftadaki yavaş kalp atım hızı, takip eden fetal kayıpla ilişkili bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda bradikardik fetusların %81'i (n=47) 20. haftadan önce intrauterin exitus olmuştur %12.1'i (n=7) ise abortus ile sonuçlanmıştır. Literatürde bunun ayırımıdan ziyade sadece abortus sayısı olarak veri bildirilmiş olması hastaların exitus olduktan belli bir süre geçmesinden sonra yani abortus kaskadı başladıktan sonra hastaneye başvurmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Spontan abortus erken gebelik döneminin en sık görülen komplikasyonudur. Dünyada tüm konsepsiyonların yaklaşık %13-26'sı, klinik olarak tanısı konulmuş gebeliklerin ise yaklaşık %8-20'si abortus ile sonuçlanmaktadır (13). Bizim çalışmamızda abortus oranı her iki grupta da literatürden düşük olmakla beraber bu durum intrauterin exitusları abortustan ayrı değerlendirdiğimiz için olabilir.

Yapılan bir çalışmaya göre atriyal ektopek atımların ilk trimesterde fetal bradikardi ile ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Yine bu hastalarda supraventriküler taşikardiye bağlı hidrops fetalis gelişebileceği bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda bradikardik hastaların 20 hafta üzerinde yapılan fetal ekokardiyografilerinde herhangi bir bulgu yoktu, fakat ilk trimesterde fetal bradikardik hastalarda ilerleyen haftalarda fetal ekokardiyografi yapılması büyük önem taşımaktadır.

Liao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre trizomi 21, trizomi 13 ve Turner sendromu ilk trimesterde fetal taşikardi ile, trizomi 18 ve triploidi ise fetal bradikardi ile ilişkili bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirini invaziv prenatal testi kabul etmediği için genetik sonuçları bilinmemektedir. Fakat sebat eden bradikardi ve taşikardi durumlarında kromozom anormalliklerinin de mevcut olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Yine ilk trimesterde anormal fetal kalp hızı ve artan NT kalp malformasyonları için bir öngörü oluşturmuş olup bu hastalara mutlaka uygun haftalarda fetal ekokardiyografi yapılması önerilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak bradikardik fetüslerin normal gruba göre NT değerleri daha yüksek bulunmuş olup 20. haftayı aşan 4 gebenin fetal ekokardiyografi sonuçlarının normal olduğu gözlenmiştir.

Hasta sayısının az olması ve retrospektif dizayn çalışmayı sınırlandırmıştır. Hastaların hiçbirinin invaziv tanı testini kabul etmemesi yine çalışmanın sınırlılıklarındandır. Çalışmanın güçlü yanları ise hastaların tersiyer merkezde tedavi ve takiplerinin yapılması ve bilgilerinin veri sisteminde tam ve ulaşılabilir olmasıdır.

Sonuç olarak gebelik sonucunu öngörecektir kesin bir prognostik belirteç henüz bulunmamakla beraber bu çalışma ilk trimester bradikardisinin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: YAR, SYE; veri toplama: YAR, SÇ, OA; sonuçların analizi ve yorumlanması: SYE, CTİ; araştırma metnini hazırlama: SYE, YAR, MCİ, MA, LM, CTİ. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 206/13/25.03.2016).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: YAR, SYE; data collection: YAR, SÇ, OA; analysis and interpretation of results: SYE, CTİ; draft manuscript preparation: YE, YAR, MCİ, MA, LM, CTİ. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital SUAM Medical Specialization Education Board (Protocol no. 206/13/25.03.2016).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1991;39(1):31-6.
2. Mackenzie WE, Holmes DS, Newton JR. Spontaneous abortion rate in ultrasonographically viable pregnancies. *Obstetrics and gynecology*. 1988;71(1):81-3.

3. Doubilet PM, Benson CB. Outcome of first-trimester pregnancies with slow embryonic heart rate at 6–7 weeks gestation and normal heart rate by 8 weeks at US. *Radiology*. 2005;236(2):643-6.
4. Yapar EG, Ekici E, Gökmen O. First trimester fetal heart rate measurements by transvaginal ultrasound combined with pulsed Doppler: an evaluation of 1331 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1995;60(2):133-7.
5. Hanprasertpong T, Phupong V. First trimester embryonic/fetal heart rate in normal pregnant women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2006;274(5):257-60.
6. Shenker L, Astle C, Reed K, Anderson C. Embryonic heart rates before the seventh week of pregnancy. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1986;31(5):333-5.
7. Ersoy E, Ersoy AÖ, Çelik EY, Özler S, Altay M, Gelişen O. Ultrasonografik Belirteçlerin İlk Trimester Gebelik Sonuçlarını Öngörmedeki Rolü. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2015;12(2):75-9.
8. Laboda L, Estroff J, Benacerraf B. First trimester bradycardia. A sign of impending fetal loss. *Journal of ultrasound in medicine*. 1989;8(10):561-3.
9. Walker AM, Cannata J, Dowling MH, Ritchie B, Maloney JE. Sympathetic and parasympathetic control of heart rate in unanaesthetized fetal and newborn lambs. *Neonatology*. 1978;33(3-4):135-43.
10. Qasim SM, Sachdev R, Trias A, Senkowski K, Kemmann E. The predictive value of first-trimester embryonic heart rates in infertility patients. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;89(6):934-6.
11. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 1999;14(11):2868-71.
12. Chittacharoen A, Herabutya Y. Slow fetal heart rate may predict pregnancy outcome in first-trimester threatened abortion. *Fertility and sterility*. 2004;82(1):227-9.
13. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(4):189-94.
14. Wong S, Chau K, Ho L. Fetal bradycardia in the first trimester: an unusual presentation of atrial extrasystoles. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2002;22(11):976-8.
15. Liao A, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaidis K. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;16(7):610-3.
16. Sciarone A, Masturzo B, Botta G, Bastonero S, Campogrande M, Viora E. First-trimester fetal heart block and increased nuchal translucency: an indication for early fetal echocardiography. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2005;25(12):1129-32.