

Ursodeoksikolik asit tedavisinin gebelik kolestazlı olgularda miyokardiyal performans indeksi üzerine etkisi

Ertuğrul Karahanoğlu 

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği, Balıkesir

Özet

Amaç: Gebelik kolestazı olgularında ani fetal kaybın nedeni safra asitlerinin fetal kardiyak iletiyi bozması olarak öne sürülmektedir. Biz çalışmamızda ursodeoksikolik asit tedavisinin fetal kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisini incelemeyi planladık.

Yöntem: Prospektif kohort çalışması üçüncü basamak bir merkezde planlandı. Çalışmaya gebelik kolestazı tanısı almış olgular dahil edildi. Fetal kardiyak fonksiyonlar ursodeoksikolik asit tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirildi. Fetal miyokardiyal performans indeksi (MPI), AV ileti zamanı (mekanik PR aralığı) ve E/A oranları incelendi.

Bulgular: Ursodeoksikolik asit tedavisi sağ ve sol ventrikül miyokardiyal performans indeksinde düzelmeye neden olmaktadır. Tedavi öncesi sağ ventrikül MPI 0.44 ± 0.02 ms iken tedavi sonrası 0.43 ± 0.01 ms olarak bulundu. Tedavi öncesi sol ventrikül MPI 0.45 ± 0.02 ms iken tedavi sonrası 0.43 ± 0.02 ms olarak bulundu. AV ileti zamanının ursodeoksikolik asit tedavisi sonrası kısalacağını tespit edildi (116.4 ± 4.1 'e karşı 112.2 ± 4.1). E/A oranları, periferik ve santral Doppler dirençleri tedaviden etkilenmemektedir.

Sonuç: Ursodeoksikolik asit tedavisi sonrası MPI düzelmektedir. Bu düzelmenin klinik olarak perinatal morbidite ve mortalite üzerine etkisi ancak daha fazla hasta ile prospektif çalışmalar yapılarak gösterilebilir.

Anahtar sözcükler: Gebelik kolestazı, miyokardiyal performans indeksi.

Abstract: The impact of ursodeoxycholic acid treatment on myocardial performance index in the obstetric cholestasis cases

Objective: It is asserted that the reason of sudden fetal death in obstetric cholestasis cases is the disruption of fetal cardiac conduction by bile acids. In our study, we aimed to investigate the impact of ursodeoxycholic acid treatment on fetal cardiac functions.

Methods: The prospective cohort study was planned in a tertiary center. The cases diagnosed with obstetric cholestasis were included in the study. Fetal cardiac functions were assessed before and after ursodeoxycholic acid treatment. Fetal myocardial performance index (MPI), AV conduction time (mechanical PR interval), and E/A ratios were evaluated.

Results: Ursodeoxycholic acid treatment provides an improvement in the myocardial performance index of right and left ventricles. While the MPI of right ventricle was 0.44 ± 0.02 ms before the treatment, it was 0.43 ± 0.01 ms after the treatment. These values were 0.45 ± 0.02 ms and 0.43 ± 0.02 ms, respectively for the MPI of left ventricle. It was found that AV conduction time was shortened after ursodeoxycholic acid treatment (116.4 ± 4.1 vs. 112.2 ± 4.1). E/A ratios and peripheral and central Doppler resistance indices are affected by the treatment.

Conclusion: The MPI improves after ursodeoxycholic acid treatment. The clinical impact of this improvement on perinatal morbidity and mortality can only be shown by conducting prospective studies with more cases.

Keywords: Obstetric cholestasis, myocardial performance index.

Giriş

Gebelik kolestazının insidansı çalışılan toplumlar arasında farklılık göstermekle beraber %0.3–10 arasında değişmektedir.^[1] Ani fetal kayıp en önemli komplikasyon-

lardan biridir.^[2] Tam patofizyoloji bilinmemekle beraber artmış safra asidi, komplikasyonların nedeni olarak öngörülmektedir.^[3,4] Safra asitleri kardiyak ileti sisteminde birikmekte ve ileti bozukluklarına neden olmaktadır.^[5]

Yazışma adresi: Dr. Ertuğrul Karahanoğlu, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği, Balıkesir.

e-posta: ertugrulkarahanoglu1@yahoo.com.tr / **Geliş tarihi:** 28 Ocak 2019; **Kabul tarihi:** 15 Mayıs 2019

Bu yazının atfı künyesi: Karahanoğlu E. The impact of ursodeoxycholic acid treatment on myocardial performance index in the obstetric cholestasis cases. Perinatal Journal 2019;27(1):32–37.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20190271005 / doi:10.2399/prn.19.0271005

ORCID ID: E. Karahanoğlu 0000-0003-1874-9506

Gebelik kolestazında standart tedavi ursodeoksikolik asittir (UDK). Safra asitlerinin aritmik etkisi vardır ve UDK bu etkiyi antagone etmektedir.^[3,6] Gebelik kolestazında fetal dolaşım değişiklikleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Periferik ve santral Doppler çalışmalarında ani fetal kayıp öncesi bir değişiklik tespit edilmemiştir.^[7] Son çalışmalarda kolestazlı olgularda fetal kardiyak AV ileti zamanı uzamış olarak tespit edilmiştir.^[8] Fetal iyilik hali göstergelerinden biri de miyokardiyal performans indeksidir (MPI).^[9] MPI kalbin sistol boyunca ejeksiyon için harcadığı sürenin dışında kalan zamanın ejeksiyon zamanına oranıdır.^[10] Kalp fonksiyonları bozuldukça kalp kası kontraksiyon gücü azalacağı için sistol süresinde ejeksiyon için geçen süre de azalacaktır. MPI gebelik kolestazı olgularında bozulmaktadır.^[11] UDK tedavisi karaciğer fonksiyon testlerini düzeltmekle beraber kalp fonksiyonlarına bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Biz bu çalışmamızda UDK tedavisinin MPI üzerine etkisini incelemeyi planladık.

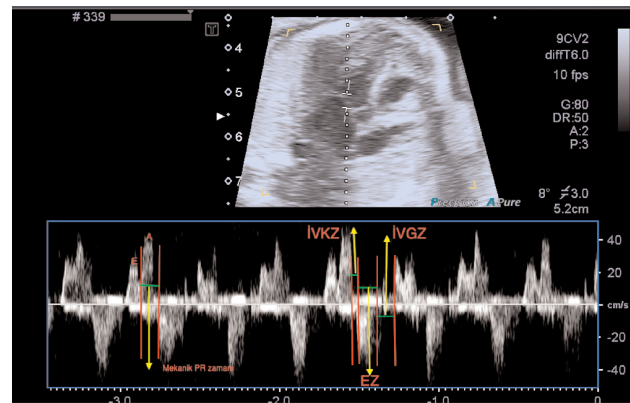
Yöntem

Çalışma etik komite onayı alındıktan sonra Nisan 2018 ile Aralık 2018 tarihleri arasında prospektif kohort çalışması olarak tasarlandı. Gebelik kolestazı olan olgular çalışma kapsamına alındı. Gebelik kolestazının tanısı klinik ve laboratuvar olarak yapıldı. Kaşıntı şikayeti ile başvuran hastaların fizik muayenesinde döküntü veya diğer dermatolojik hastalık bulgularına rastlanmaması, kaşıntının ellerde ve ayaklarda olması, gece artması, karaciğer fonksiyon testlerinde ALT ve AST değerlerinde 2 kat veya daha fazla artış ve aklık safra asitleri artmış (>10 mmlol/dl) olgular gebelik kolestazı olarak kabul edildi. Büyüme gelişme geriliği, gestasyonel hipertansiyon, etkilenmiş alloimmünizasyon, pre-eklampsi, gestasyonel diyabet, fetal kardiyak anomalisi olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Sol MPI, Doppler körsürünün beş oda kesitinde mitral kapak iç yaprağı ile aort kapakçığını alacak şekilde yerleştirilmesi ile elde edilen pulse Doppler akım zaman grafiği üzerinden hesaplandı. Açık düzeltmesi 20 derece altında tutularak ölçümler yapıldı. Sağ ventrikül çıkım hız zaman grafiği Doppler körsürü sağ ventrikül çıkım planına konarak yapıldı. İzovolümetrik kasılma zamanı mitral kapaktaki pulse Doppler akımının bitip aort ejeksiyonun başladığı ana kadar geçen süre olarak kabul edildi. Ejeksiyon zamanı pulse Doppler'de aort kapakçığında ejeksiyon akımının başlayıp bitimine kadar olan süre olarak kabul edildi. İzovolümetrik gevşeme zamanı aort

ejeksiyonunun bitip mitral kapak açılana kadar geçen süre olarak hesaplandı (**Şekil 1**).^[10] Ölçümler bir araştırmacı tarafından Toshiba Aplio 500 (Canon Medical Systems USA, Inc., Tustin, CA, ABD), 4.5–6 Hz'lik 3D özellikli prob kullanılarak yapıldı. Hatayı azaltmak için cihaz ayarlarında pulse imajı maksimum genişlikte gösteren cihaz ayarı 5'te (*speed-5*) yapıldı. Dalga fazları arasındaki ölçümler yapılırken kapak açılma klikleri göz ardı edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. günü ölçümleri yapıldı. Her hasta için tek araştırmacı olması sebebi ile en az 5 farklı ölçüm yapıp ortalama değer hesaplandı. AV ileti zamanını ölçmek için Doppler körsürü sol ventrikül çıkışı ile mitral kapak ön yaprağı arasına konuldu. E ve A dalgası mitral kapak pulse Doppler'de elde edilen hız zaman imajı ile hesaplandı. İlk dalganın maksimum piki E dalgası ikinci dalganın maksimum piki A dalgası olarak hesaplandı. AV ileti zamanı mitral kapak A dalgasının başından ventriküler sistolün başlangıcına kadar geçen süre olarak kabul edildi (**Şekil 1**).^[12] Umbilikal ve orta serebral arter pulsatilite indeksleri periferik ve santral Doppler akım çalışması için kullanıldı.

İstatistiksel hesaplamalar The Statistics Package for Social Sciences, 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı ile yapıldı. Verilerin dağılımını tespit etmek için Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri ve Q-Q plot grafiği kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası bağımlı değişkenlerin değişimi *paired sample* t testi ile değerlendirildi. Anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Parametrik test koşullarını sağlamayan veriler için Wilcoxon *signed-rank* testi kullanıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi.



Şekil 1. MPI ölçümünde kullanılan fetal kardiyak parametrelerin pulse doppler ile ölçülmesi. EZ: Ejeksiyon zamanı; IVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı; IVKZ: İzovolümetrik kasılma zamanı.

Bulgular

Çalışma süresi boyunca 12 hasta çalışma kapsamına alındı. Demografik özellikler **Tablo 1**'de verildi. Çalışma grubunun ortalama yaşı 26.4 olarak bulundu. Ortalama doğum haftası 37 hafta idi. Çalışma grubunun vücut kitle indeksi 25.8 ± 3.2 olarak tespit edildi. Sezaryen doğum oranı %66 bulundu, bu değer çalışmanın yapıldığı hastanenin sezaryen oranı olan %30'un oldukça üstünde idi. Çalışma grubunun açlık safra asidi seviyesi 22.1 mmol/l olarak saptandı.

UDK tedavisi öncesi ve sonrası kardiyak fonksiyonlar **Tablo 2**'de verildi. UDK tedavisi sonrası izovolümetrik kasılma zamanının kıaldığı, ejeksiyon zamanının uzadığı, izovolümetrik gevşeme zamanının kıaldığı tespit edildi. UDK tedavisinin MPI'yi azalttığı saptandı (sağ ventrikül 0.44 ± 0.02 ms'ye karşı 0.43 ± 0.01 ms, sol ventrikül 0.45 ± 0.02 ms'ye karşı 0.43 ± 0.02 ms).

Sağ ventrikül E/A oranı tedavi öncesi 0.72 ± 0.15 , tedavi sonrası 0.73 ± 0.14 ; sol ventrikül E/A oranı tedavi öncesi 0.74 ± 0.19 , tedavi sonrası 0.73 ± 0.18 olarak bulundu. E/A oranının tedavi sonrası değişmediği tespit edildi. AV ileti zamanı tedavi öncesi 116.4 ± 4.1 ms iken tedavi sonrası 112.2 ± 4.1 ms olarak bulundu. AV ileti zamanının tedavi sonrası kıaldığı tespit edildi.

Periferik ve santral Doppler dirençlerinde tedavi ile bir değişiklik tespit edilmedi. Umbilikal arter pulsatilite

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri.

Yaş (yıl)	26 $\pm$ 4.3
Doğum haftası	37 $\pm$ 3.2
VKI (kg/m ²)	25.8 $\pm$ 3.2
C/S oranı (%)	66.6
Doğum ağırlığı (g)	3045 $\pm$ 346
Açlık safra asidi (mmol/dl)	21.2 $\pm$ 8.5
ALT (IU/L)	74.8 $\pm$ 32.5
AST (IU/l)	65.6 $\pm$ 29.4

C/S: Sezaryen; VKI: Vücut kitle indeksi.

indeksi tedavi öncesi 0.81 ± 0.09 iken tedavi sonrası 0.82 ± 0.07 ; MCA arter pulsatilite indeksi tedavi öncesi 1.71 ± 0.22 iken tedavi sonrası 1.72 ± 0.23 olarak bulundu.

Tartışma

Gebelik kolestazi klinik olarak karaciğer enzimlerinde artış (ALT ve AST değerlerinde 2 kat veya daha fazla), açlık safra asitlerinde artış ve vücutta özellikle ellerde ve ayaklarda gece olan kaşıntı şeklinde kendisini gösterir. Gebelik kolestazının en önemli komplikasyonu ani fetal kayıptır. Fetal kayıp riski özellikle 37. haftadan sonra artar ve güncel tedavi protokolleri 37. hafta sonrası doğumun yaptırılmasını önermektedir.^[13] Fakat bu yaklaşım güçlü bir bilimsel kanıta dayanmamaktadır.^[13] Ani fetal kaybın nedeni tam olarak bilinmemekle bera-

Tablo 2. Ursodeoksikolik asit tedavisi öncesi ve sonrası fetal kardiyak fonksiyonlar.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim Δt , Δ IU/dl*	p değeri
SVIVK (ms)	34.5 $\pm$ 2.5	33.2 $\pm$ 2.3	-1.3 $\pm$ 1.07	0.00
SVEZ (ms)	168.7 $\pm$ 1.5	169.1 $\pm$ 2.5	0.6 $\pm$ 1.9	0.03
SVIVG (ms)	41.2 $\pm$ 2.6	39.5 $\pm$ 1.37	-1.6 $\pm$ 1.8	0.04
SVMPI	0.44 $\pm$ 0.02	0.43 $\pm$ 0.01	-0.015 $\pm$ 0.013	0.02
SLVIVK (ms)	35.08 $\pm$ 3.8	34.41 $\pm$ 2.3	-0.6 $\pm$ 1.8	0.02
SLVEZ (ms)	169.75 $\pm$ 2.66	170.25 $\pm$ 2.3	0.5 $\pm$ 2.2	0.02
SLVIVGZ (ms)	42.25 $\pm$ 2.09	40.8 $\pm$ 2.06	-0.5 $\pm$ 2.2	0.02
SLVMPI	0.45 $\pm$ 0.02	0.43 $\pm$ 0.02	-0.015 $\pm$ 0.014	0.01
SV E/A oranı	0.72 $\pm$ 0.15	0.73 $\pm$ 0.14	0.01 $\pm$ 0.01	0.78
SLV E/A oranı	0.74 $\pm$ 0.19	0.73 $\pm$ 0.18	0.01 $\pm$ 0.01	0.82
Mekanik PR aralığı	116.4 $\pm$ 4.1	112.2 $\pm$ 4.1	-4.1 $\pm$ 3.2	0.01
UMA PI	0.81 $\pm$ 0.09	0.82 $\pm$ 0.07	0.01 $\pm$ 0.01	0.76
MCA PI	1.71 $\pm$ 0.22	1.72 $\pm$ 0.23	0.010.001	0.89

* Δt değeri *paired sample* testte elde edilen ortalama fark olarak verilmiştir. Ölçümlerin milisaniye olduğu parametrelerde ms, oran olduğu parametrelerde oran olarak verilmiştir. MCA: Orta serebral arter; PI: Pulsatilite indeksi; SLV: Sol ventrikül; SLVEZ: Sol ventrikül ejeksiyon zamanı; SLVIVGZ: Sol ventrikül izovolümetrik gevşeme zamanı; SLVIVK: Sol ventrikül izovolümetrik kasılma zamanı; SLVMPI: Sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi; SV: Sağ ventrikül; SVEZ: Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı; SVIVG: Sağ ventrikül izovolümetrik gevşeme zamanı; SVIVK: Sağ ventrikül izovolümetrik kasılma zamanı; SVMPI: Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi; UMA: Umbilikal arter.

ber birtakım hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan en çok kabul göreni kardiyak ileti sisteminin safra asitleri tarafından bloke edilmesidir. Önceki çalışmalarda gebelik kolestazlı olgularda fetal kardiyak iletide uzama tespit edilmiştir.^[8] Otopsi çalışmalarında fetal kardiyak ileti sisteminde safra asidi birikimi gösterilmiştir.^[3,14] Moleküler çalışmalar gebelik kolestazlı olgularda ileti bloğunun temel nedeninin safra asitleri olduğu göstermiştir.^[15] Gebelik kolestazlı olgularda plazma taurinik asit seviyesi artmaktadır. Taurinik asit L ve T tipi Ca^{++} kanallarının çalışmasını bloke etmekte, bununla beraber $Na^{+}-Ca^{++}$ değişimini sağlayan kanalları aktive etmektedir. Bu durum kardiyak miyositlerde kontraksiyonda bozulmayla beraber kardiyak ileti yavaşlaması ve reentran taşikardilere neden olmaktadır.^[6,16] Safra asitleri kalsiyum aracılı iletiyi bloke etmektedir ve UDK tedavisi bu etkiyi erişkin hastalarda önlemektedir.^[17] UDK tedavisi serum safra asitlerini düşürmekte ve hepatik fonksiyonları düzeltmektedir. L-tipi Ca^{++} kanallarında depolarizasyonu arttırmakta ve kardiyak iletiyi düzeltmektedir.^[14,17] Bununla beraber ileti dışında kardiyak miyositlerdeki hipoksi sırasındaki doku hasarından sorumlu faktörler olan p53 ve HIF-1-alfa aktivasyonunu azaltarak etki etmektedir.^[18] Biz çalışmamızda güncel literatürle uyumlu olarak gebelik kolestazına bağlı olarak uzamış olan fetal AV ileti zamanının UDK tedavisi ile kısaltıldığını bulduk.^[15]

MPI hem sistolik hem de diyastolik kardiyak fonksiyonları göstermektedir. MPI fetal iyilik halindeki bozulmaya ikincil gelişen kardiyak disfonksiyonları tespit etmek için kullanılmaktadır.^[19] Fetal iyilik halindeki bozulmaya neden olan durumlarda artış göstermektedir.^[20-22] Gebelik kolestazında MPI artmış olarak bulunmuştur.^[11] Fakat yapılan bu çalışmada medikal tedavinin fetal kardiyak fonksiyonlarda bir iyileşmeye neden olup olmadığı araştırılmamıştır. Biz çalışmamızda medikal tedavinin fetal kardiyak fonksiyonlarda iyileşmeye neden olduğu bulduk. UDK tedavisi fetal kardiyak fonksiyonların hem sistolik hem de diyastolik kısmında iyileşmeye neden olmaktadır. Tedavinin sistolik ejeksiyon süresini uzattığı, izovolümetrik relaksasyon zamanını da kısalttığını bulduk. İzovolümetrik kasılma ventriküllerin diyastolik fonksiyonunun bir göstergesidir ve UDK tedavisi bu fonksiyonda düzelmeye neden olmaktadır. Çalışmamızda E/A oranlarında bir değişme tespit etmedik. E/A oranı atriyum fonksiyonunu göstermekte ve şiddetli asfiksi durumunda bozulma göster-

mektedir. Önceki çalışmalarda gebelik kolestazlı olgularda E/A oranının değişmediği gösterilmiştir.^[23] Hipoksi ve asfiksini bir bulgusu olan periferik Doppler dirençlerindeki artışın gebelik kolestazlı olgularda bozulmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgular gebelik kolestazında bir kardiyak disfonksiyonun olduğunu fakat bu disfonksiyonun prenatal bir asfiksi veya hipoksiye neden olmadığını göstermektedir. Gebelik kolestazında prenatal kaybın primer hipoksi ve asfiksiden kaynaklanmadığı düşünülebilir. Beklenen ilk anormallik kardiyak ileti bozukluğu olabilir. İleti bozukluğu takip eden süreçte diyastolik disfonksiyona ardından sistolik disfonksiyona neden olmuş olabilir. Fetal kardiyak ileti bozukluğu kardiyak disfonksiyonla beraber ani fetal kayba neden olmuş olabilir.

Bulduğumuz düzelmenin anlamlılığının birtakım limitasyonları vardır. Yapılan çalışmalarda MPI'nin optimal ölçümünü etkileyen birçok faktör bulunmuştur.^[24] Bu faktörler çalışmanın sonucunu etkileyebilecek ölçümler arası ve intraobserver varyasyonlara neden olmaktadır.^[22-25] Çalışmalarda MPI için sınıflar arası güvenilirlik değeri (*interclass correlation coefficient*) 0.7-0.9 olarak bulunmuştur.^[24-27] Aynı şekilde AV ileti zamanında kısalma tespit etmemize rağmen bu bulgunun dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. AV ileti zamanı belirgin interobserver variabilite göstermekte ve gerçek PR mesafesini yansıtmamaktadır.^[28-30] Bulduğumuz ortalama farkların çok az olması sonucun dikkatli değerlendirilmesini gerektirmektedir. Ölçüm farkının çok az olduğu çalışmamızda sınıflar arası güvenilirlik değeri düşük olan bir parametre ile çalışmış olmak sonuçları anlamlı şekilde etkilemiş olabilir. Daha keskin ve daha doğru sonuç elde etmek için aynı ölçüm farklı araştırmacılar tarafından da yapılmalı, sınıflar arası güvenilirlik değeri verilmeli ve daha fazla hasta ile çalışma yapılmalıdır.

Sonuç

Ursodeoksikolik asit tedavisi sonrası fetal MPI düzeltilmektedir. Fakat sonografik iyileşmenin klinik iyileşmeye neden olacağını kestirmek zordur. Bu soruya cevap verebilmek için daha çok hasta ile klinik değişkenlerin de incelendiği prospektif çalışmalar yapmak gerekmektedir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049–66.
2. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976;1(6014):870–2.
3. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:363–9.
4. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 2002;1:20–8.
5. Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, Moshkov AV, Xie Q, Keitel V, et al. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *PLoS One* 2010;5:e9689.
6. Schultz F, Hasan A, Alvarez-Laviada A, Miragoli M, Bhogal N, Wells S, et al. The protective effect of ursodeoxycholic acid in an in vitro model of the human fetal heart occurs via targeting cardiac fibroblasts. *Prog Biophys Mol Biol* 2016;120:149–63.
7. Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, Ranta T. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med* 1991;19:351–5.
8. Rodriguez M, Moreno J, Marquez R, Eltit R, Martinez F, Sepulveda-Martinez A, et al. Increased PR interval in fetuses of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2016;40:298–302.
9. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pellers MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:254.e1–8.
10. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, Illanes S, Arraztoa J, Acosta-Rojas R, et al. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:321–5.
11. Henry A, Welsh AW. Monitoring intrahepatic cholestasis of pregnancy using the fetal myocardial performance index: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:571–8.
12. Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM, Perez BM, Ebrahimi M, Lee RH. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:455.e1–5.
13. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;231:180–7.
14. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399–405.
15. Adeyemi O, Alvarez-Laviada A, Schultz F, Ibrahim E, Trauner M, Williamson C, et al. Ursodeoxycholic acid prevents ventricular conduction slowing and arrhythmia by restoring T-type calcium current in fetuses during cholestasis. *PLoS One* 2017;12:e0183167.
16. Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M, Lab M, Korchev Y, Williamson C. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG* 2004;111:867–70.
17. Miragoli M, Kadir SH, Sheppard MN, Salvarani N, Virta M, Wells S, et al. A protective antiarrhythmic role of ursodeoxycholic acid in an in vitro rat model of the cholestatic fetal heart. *Hepatology* 2011;54:1282–92.
18. Mohamed AS, Hanafi NI, Sheikh Abdul Kadir SH, Md Noor J, Abdul Hamid Hasani N, Ab Rahim S, et al. Ursodeoxycholic acid protects cardiomyocytes against cobalt chloride induced hypoxia by regulating transcriptional mediator of cells stress hypoxia inducible factor 1alpha and p53 protein. *Cell Biochem Funct* 2017;35:453–63.
19. Aoki M, Harada K, Ogawa M, Tanaka T. Quantitative assessment of right ventricular function using Doppler tissue imaging in fetuses with and without heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:28–35.
20. Van Mieghem T, Gucciardo L, Done E, Van Schoubroeck D, Graatsma EM, Visser GH, et al. Left ventricular cardiac function in fetuses with congenital diaphragmatic hernia and the effect of fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:424–9.
21. Wong ML, Wong WH, Cheung YF. Fetal myocardial performance in pregnancies complicated by gestational impaired glucose tolerance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:395–400.
22. Hassan WA, Brockelsby J, Alberry M, Fanelli T, Wladimiroff J, Lees CC. Cardiac function in early onset small for gestational age and growth restricted fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;171:262–5.
23. Kurtulmuş S, Gür EB, Öztekin D, Güleç EŞ, Okyay D, Gülhan I. The impact of intrahepatic cholestasis of pregnancy on fetal cardiac and peripheral circulation. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2015;16:74–9.
24. Lobmaier SM, Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, Ortiz JU, Martinez JM, Gratacos E, et al. Influence of equipment and settings on myocardial performance index repeatability and definition of settings to achieve optimal reproducibility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:632–9.
25. Welsh AW, Maheshwari P, Wang J, Henry A, Chang D, Crispi F, et al. Evaluation of an automated fetal myocardial performance index. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:496–503.
26. Meriki N, Welsh AW. Development of Australian reference ranges for the left fetal modified myocardial performance index and the influence of caliper location on time interval measurement. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:87–95.

27. Meriki N, Izurieta A, Welsh A. Reproducibility of constituent time intervals of right and left fetal modified myocardial performance indices on pulsed Doppler echocardiography: a short report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:654–8.
28. Glickstein J, Buyon J, Kim M, Friedman D; PRIDE investigators. The fetal Doppler mechanical PR interval: a validation study. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:31–4.
29. Kato Y, Takahashi-Igari M, Inaba T, Sumazaki R, Horigome H. Comparison of PR intervals determined by fetal magnetocardiography and pulsed Doppler echocardiography. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:109–15.
30. Mosimann B, Arampatzis G, Amylidi-Mohr S, Bessire A, Spinelli M, Koumoutsakos P, et al. Reference ranges for fetal atrioventricular and ventriculoatrial time intervals and their ratios during normal pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2018;44:228–35.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.