

Klinik Araştırma

β-Talasemi Taşıyıcılarında Ventriküler Depolarizasyon ve Repolarizasyon Farklı mıdır?

Saadet AKARSU^{1,a}, Taner KASAR², Erdal YILMAZ³

¹Fırat Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Mehmet Akif Ersoy Toraks ve Kardiyovasküler Cerrahi Hastanesi, Toraks ve Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Ülkemizde β-talasemi taşıyıcılığı (TM) görülme sıklığı %2.1'dir. Demir eksikliği anemisi (DEA) ve β-talasemi majörde ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon değişimleri ile kardiyak otonomik disfonksiyon belirtilerine ait elektrokardiyografi (EKG)'de farklı değişiklikler saptanmıştır. Literatürde TM olan olgularda EKG değişiklikleri ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Bizde, DEA ve β-talasemi majör arasında bir tablo gösteren TM olgularındaki düzeltilmiş QT (QTc) ve QTc dispersiyonu (QTcd)'nu araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubu Grup 1. (TM; n: 15), Grup 2. (DEA; n: 17), Grup 3. (Sağlıklı kontrol; n: 13)'den oluşturuldu. Ortalama yaş Grup 1'de 10.2±17.4 ay, Grup 2'de 13.2±14.5 ay ve Grup 3'de 13.5±2.5 ay olarak saptandı. Tüm olgulardan kan sayımı, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, hemoglobin elektroforezi alındı ve 12 yüzeyli EKG ile kalp tepe atımı, RR, PR, QRS, QT, QTc ve QTcd hesaplandı. Üç gruptaki olgular tüm EKG değişkenleri yönüyle karşılaştırıldı.

Bulgular: QTc TM 400 (200-450), DEA 410 (360-420) ve sağlam grupta 400 (380-440) msn saptandı. QTc, TM tanılı olgularda; sağlam gruba göre daha az saptandı. TM ve sağlam grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p <0.05). QTd, TM 40 (20-80) msn'de; DEA olgulardan 40 (20-70) msn anlamlı farklı saptandı (p <0.05).

Sonuç: EKG değişiklikleri, sadece kalp hastalıklarından değil; miyokardial iskeminin bir işareti olarak anemiden dolayı da meydana gelebilir. TM tanılı olgularda, miyokardiyal iskemi ve demir birikimi dışında nedenlerin sebep olduğu; bazı EKG değişikliklerini açıklayabilmek için daha fazla olgulu ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Beta Talasemi Minör, Demir Eksikliği Anemisi, Elektrokardiyografi.

ABSTRACT

Is Ventricular Depolarization and Repolarization Different in β-Talasemi Carriers?

Objective: In our country the incidence of β-thalassemia minor (TM) is 2.1 percent. In cases with IDA, and β-thalassemia major, electrocardiographic (ECG) signs reflecting cardiac autonomic dysfunction, and changes in depolarization, and repolarization differ widely. We haven't encountered any study related to changes in ECG signs in the literature. So we wanted to investigate corrected QT (QTc), and QTc dispersion (QTcd) in cases with TM which demonstrate clinical manifestations in between IDA, and β-thalassemia major.

Material and Method: Study population consisted of Group 1 (TM; n: 15), Group 2 (IDA; n: 17), and Group 3 (healthy control; n:13). Mean ages of Groups 1, 2 and 3 were 10.2±17.4, 13.2±14.5, and 13.5±2.5 months, respectively. In all cases whole blood cell counts, levels of serum iron, iron binding capacity, and ferritin were evaluated, and hemoglobin electrophoresis was performed. Peak heart rate, RR, PR, QRS, QT, QTc and QTcd were calculated using 12-lead ECG. Groups in all 3 groups were compared as for all ECG variables.

Results: QTc intervals were estimated for TM 400 (200-450), IDA 410 (360-420), and healthy control groups 400 (380-440) msn as indicated. QTc intervals in cases diagnosed as TM were shorter relative to IDA, and healthy control groups. A statistically significant difference was detected between TM, and healthy control groups (p <0.05). QTc interval was statistically significantly difference in cases diagnosed as TM 40 (20-80) ms when compared with cases with IDA 40 (20-70) ms (p <0.05).

Conclusion: Changes in ECG tracings may occur not only in heart diseases, but also it may become manifest as a sign of myocardial ischemia due to anemia. In order to be able to explain some electrocardiographic changes in cases diagnosed as TM caused by etiological factors other than myocardial ischemia, and accumulation of iron, further studies should be carried out with greater number of patients.

Keywords: Beta Thalassemia Minor, Iron Deficiency Anaemia, Electrocardiography.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Akarsu S, Kasar T, Yılmaz E. β-Talasemi Taşıyıcılarında Ventriküler Depolarizasyon ve Repolarizasyon Farklı mıdır?. Fırat Tıp Dergisi 2022; 27(1): 6-10.

How to cite this article: Akarsu S, Kasar T, Yılmaz E. Is Ventricular Depolarization and Repolarization Different in β-Talasemi Carriers?. Fırat Med J 2022; 27(1): 6-10.

ORCID IDs: S.A. 0000-0002-2673-8842, T.K. 0000-0002-6741-3323, E.Y. 0000-0001-5551-4285.

Ülkemizde beta talasemi taşıyıcılığı (TM) sıklığı %2.1 dolayındadır. Farklı bölgelerde taşıyıcılık sıklığı %13'e kadar yükselmektedir (Antalya %13, Edirne %6.4, Urfa %6.4, Aydın %5.1, Antakya %4.6, İzmir

%4.8, Muğla %4.5, İstanbul %4.5). Akdeniz, Ege ve Trakya bölgeleri taşıyıcılığın yüksek olduğu bölgelerdir (1). Burada β-zincir sentezi azalmıştır. Bu olgular sık olarak demir eksikliği anemisi (DEA) olarak değer-

^aYazışma Adresi: Saadet AKARSU, Fırat Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0532 442 0467

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2020

e-mail: aksaadet@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted: 23.09.2021

lendirilip demir tedavisi alırlar. Fizik muayeneleri normal olup hemoglobin (Hb) değeri hafif azalmış, eritrosit sayıları normal veya artmış, Hb elektroforezinde Hb A2 %3.5 üzerine artmıştır. Olguların %50'sinde Hb F'de artmıştır. β -talasemi majör tanıli hastalarda ise β -zincir sentezi hiç yapılmaz (2). β -talasemi majör hastaları düzenli transfüzyon alırlar. Tekrarlayan transfüzyonların sonrası demir yüklenmesi meydana gelir. Demirin kalpte depolanması bu hastaların ana ölüm sebebi kardiyak komplikasyonlara yol açar. Üstelik kalp yeterince hasar gördükten sonra klinik belirtiler olur (3). TM hastaları ise az düşük Hb değeri ile seyredip gelişme geriliği izlenirse doku hipoksisi olabileceği için eritrosit süspanasyonu verilebilir. Sağlıklı çocuklarda düşük serum ferritin düzeyinin, uzun süreli düzeltilmiş QT (QTc), QTc dispersiyonu (QTcd) gibi bazı elektrokardiyografik (EKG) parametrelerde değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Aşıkardiyomiopati olmayan β -talasemi majör hastalarında önemli aritmi görülebilir. Ventriküler repolarizasyon ve otonomik imbalans belirteci olarak, QT dispersiyonu (QTd) ve QTcd çalışıldığı erişkin β -talasemi majör hastalarında; ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonda değişimlerin olduğu birkaç değişik EKG anomalileri görülmüştür. Kardiyak otonomik disfonksiyon belirtileri görülmüştür (5). Sağlıklı çocuklarda demir depoları ile QTc ve QTcd arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Düşük serum ferritin (F) düzeyinin, uzun süreli QTc ve QTcd gibi bazı elektrokardiyografik (EKG) parametrelerde değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Literatürde TM olan olgularda EKG değişiklikleri ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Bizde, DEA ve β -talasemi majör arasında bir tablo gösteren TM olgularındaki düzeltilmiş QT (QTc) ve QTc dispersiyonu (QTcd)'nu araştırmak istedik. Düşük eritrosit ve Hb değerlerinin kalpte ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon ile otonomik disfonksiyon etki varlığını araştırmak istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma olguları prospektif olarak, Şubat ile Mayıs 2018 tarihleri arası 3 ay içinde; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran olgulardan oluşturuldu. Olgular 3 grupta değerlendirildi. Grup 1. TM (n: 15 olgu), Grup 2. DEA (n: 17 olgu) ve Grup 3. Sağlıklı kontrol (n: 13 olgu) olarak 45 olgudan meydana getirildi. Bilgilendirilmiş ebeveyn onayı alınmadan önce çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındı (31.05.2018-10-25). Çalışma öncesi çocukların ailelerinden kabul yazısı alındı. Tüm olguların yaş ve cinsiyetleri kaydedildi (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri.

Parametreler	Grup 1 (TM)	Grup 2 (DEA)	Grup 3 (Sağlam)	p
Yaş	7	7	13	
Median (min-max)	(1.5-72 ay)	(4-60 ay)	(10-18 ay)	1-3, 2-3
Cins				
(K/E)	7(22.6)/24(77.4)	12(35.3)/22(64.7)	8(30.8)/18(69.2)	
n (%)				
Sayı	31 (34)	34 (37.4)	26 (28.6)	>0.05
(n, %)				

Tüm olgular çocuk hematoloğu tarafından değerlendirildi. Kan sayımı (eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), ortalama eritrosit volümü (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım aralığı (RDW)), serum demiri (SI), demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin (F) düzeyi ve hemoglobin elektroforezi (HbA, HbA2 ve HbF) alındı. Hb, Hct ve serum F düzeyi için referans değerler belirlenerek altındaki değerler IDA olarak kabul edildi. Yaş gruplarına göre anemi için Hb alt sınırları (4 ay-2 yaş <10.5 g/dl, 2-6 yaş <11.5 g/dl, 6-12 yaş <12 g/dl ve 12-18 yaş <12 g/dl) belirlendi. Altındaki değerler anemi olarak kabul edildi. IDA için azalmış Hb, SI, TS (<16%) ve F (<12 ng/ml) değerleri alındı (6) (Tablo 2).

Tablo 2. Tüm olguların periferik kan sayımı, demir profili ve hemoglobin elektroforezleri.

Parametreler	Grup 1 (TM)	Grup 2 (DEA)	Grup 3 (Sağlam)	p <0.05
Medyan (min-max)				
RBC (/mm ³)	5.7 (4.3-7.2)	4.5 (3-5.2)	4.4 (4-5.3)	1-3, 2-3
Hb (g/dl)	10.7 (8.8-14)	8.9 (6.1-13.2)	11.7 (11.2-14)	1-3, 2-3
Hct (%)	34.5 (29-40.6)	30 (20.5-39)	35.2 (34-42.2)	1-2, 1-3
MCV (fl)	58.5 (51-79.10)	68.2 (55-84)	77.6 (73.2-87.5)	1-2, 1-3, 2-3
MCH (pg)	18 (13.8-67)	21.1 (16.4-27.1)	26.1 (24.7-36.4)	1-3, 2-3
MCHC (%)	30.9 (21.8-37)	30.9 (29-34.4)	33.2 (31-33.9)	1-3, 2-3
RDW (%)	16.4 (13.7-36.8)	18.4 (12.6-25)	13.2 (12-16.1)	1-3, 2-3
SI (µmol/L)	74.4 (43-143)	18.2 (12-27)	69.8 (25-74)	1-2, 2-3
TIBC (µg/dL)	304.6 (155-401)	354.1 (343-542)	299.6 (201-437)	1-2, 2-3
F (µg/L)	67.1 (48-89)	6.6 (0-19)	34.0 (32-56)	1-2, 1-3
HbA (%)	95.4 (90.6-98.2)	97.5 (97-98.2)	98 (97-98.2)	1-2, 2-3, 1-3
HbA ₂ (%)	4.1 (1.8-9.1)	2.5 (1.8-3)	2.0 (1.8-3)	1-2, 2-3, 1-3
HbF (%)	0 (0-6.1)	0 (0-1)	0 (0-1.2)	1-2, 1-3

EKG ölçümleri olgular hakkında herhangi bir bilgiye sahip olmayan bir çocuk kardiyoloğu tarafından Adobe Photoshop programı kullanılarak x400 zoom yapılarak ölçüldü. EKG Nihon-Kohden®, Tokyo, Japan cihazı ile alındı ve tek seferde değerlendirildi.

Tüm olgularda 12 yüzeyle EKG ile kalp hızı, RR aralığı, RR variabilitesi, PR aralığı, P dalgasının amplitüd ve süresi, QRS aralığı, QRS aksisi ve QT aralığı ölçüldü. QTc, QTd ve QTcd hesaplandı. QT aralığı QRS kompleksinin başı ve T dalgasının sonu arası olarak kabul edildi. T dalgasının sonu, T dalgasının maksimum aşağı eğiminde izoelektrik çizginin ve teğet çizgisinin kesişim noktası olduğu tespit edildi. T dalgasının yokluğunda QT intervalinin ölçümü yapılmadı. Herbir derivasyonda en az 3 QT aralığı ve QTc aralığı hesaplandı. QT dispersiyonu her bir derivasyonda en uzun QT aralığı ile her bir derivasyonda en kısa QT aralığı arasındaki fark olarak hesaplandı. QTc dispersiyonu her bir derivasyonda en uzun QTc'den en kısa QTc'yi çıkararak benzer şekilde hesaplandı. QTc hesaplaması için Bazett formülü uygulandı (7). QT intervali, QTc'leri ölçüldü. En uzun ve en kısa QT uzunlukları birbirinden çıkarılarak QTd ve QTcd hesaplandı. QT dispersiyonu, genelde I, II ve V5'nci derivasyonlarını içeren 12 derivasyondan en az 8'inde hesaplandı. Maksimum ve minimum QTc aralıkları arasındaki farklar QTcd olarak tanımlandı (7, 8). En uzun ve en kısa QTc uzunlukları birbirinden çıkarılarak QTcd hesaplandı. Her 3 gruptaki olgular QTc ve QTcd yönüyle karşılaştırıldı (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplar arasında EKG parametrelerinde saptanan farklılıklar.

Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p <0.05
Medyan (min-max)	(TM)	(DEA)	(Sağlam)	
Kalp tepe atımı (hız, /dk)	105.8 (80-115)	137.7 (89-147)	121.8 (84-145)	1-2, 2-3
RR (msn)	600 (350-720)	440 (340-600)	520 (400-620)	1-2, 1-3
PR (msn)	120 (80-160)	140 (100-180)	120 (80-160)	2-3
QRS (msn)	80 (40-160)	40 (40-60)	40 (40-40)	1-2, 1-3, 2-3
QT (msn)	320 (280-360)	300 (280-360)	280 (280-320)	1-2, 1-3
QTd (msn)	40 (20-80)	40 (20-70)	40 (3-60)	1-2
QTc (msn)	400 (200-450)	410 (360-420)	400 (380-440)	1-3
QTcd (msn)	70 (40-120)	50 (30-100)	60 (40-80)	>0.05

İstatistiksel analiz için Kruskal-Wallis, Posthoc Dunn-Bonferroni testi, Chi-Square testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler nicel veriler için median (min-max), nitel değişkenler için sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. p <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verildi. QT TM tanılı çocuklarda 320 (280-360), DEA grubunda 300 (280-360) ve Sağlam grupta ise 280 (280-320) msn idi. TM-DEA ve TM- Sağlam grup arası anlamlı

fark saptandı. QTd TM tanılı çocuklarda 40 (20-80), DEA grubunda 40 (20-70) ve Sağlam grupta ise 40 (3-60) msn idi. TM grubu DEA grubundan anlamlı farklı olarak saptandı (p <0.05). QTc TM grubunda 400 (200-450), DEA grubunda 410 (360-420) ve Sağlam grubunda 400 (380-440) msn olarak saptandı. Sağlam olgular ve TM grubu anlamlı farklı saptandı (p <0.05). QTcd TM tanılı çocuklarda 70 (40-120), DEA grubunda 50 (30-100) ve Sağlam grupta ise 60 (40-80) msn idi. Gruplar arası anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

TARTIŞMA

QT intervali ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyon süresinin ölçümüdür. Uzun QT sendromu ve sağlıklı popülasyonda uzun QT intervali ventriküler aritmileri ve ani ölüm riskini gösterir (8). Kalp kasında demir birikimi aritmi ve QT uzamasına neden olan miyokart heterojenitesine sebep olabilir (9). EKG kullanılarak, QTd ölçülmesi ile; ventrikül miyokard repolarizasyon heterojenitesinin non-invaziv olarak değerlendirilmesi mümkündür. Artmış QTd mitral valv prolapsusu, iskemik kalp hastalıkları, kardiyomyopatiler, ventriküler disritmiye sebep olan iyon kanal defektleri ve renal yetmezliği içeren birçok hastalıkta saptanmıştır (10, 11).

Demir yüklenmesi, miyokardiyal fibroz, yapısal değişimler ve kronik anemiye ikincil gelişen ventriküler hipertrofi atrial ve ventriküler aritmilere neden olabilir (9).

Anemilerde EKG anomalilerin sıklığı farklı çalışmalarda %10-80 arasında değişmektedir (12). Akut izovolemik anemi muhtemelen hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun hafiflemesi yoluyla pulmoner gaz değişiminde bozucu etkiye sahiptir (13). Submaksimal ergometrik testler ile kronik anemilerin değerlendirildiği bir çalışmada P dalgası, PR aralığı, R amplitüdü, R farkı, ST segment depresyonu, T dalgası, QT aralığı ve QTc aralığı saptanmıştır. Anemili %3 olguda istirahatta ST segment depresyonu 1 mm'den daha az olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise hiç bu bulguya rastlanmamıştır. Stress testi süresince istatistiksel önemli farklılık olan %33 olguda ST segment depresyonu saptanırken kontrol grubunda %3 olarak saptanmıştır. İstirahatte negatif T dalgası iki grupta da yok iken, stress testi sonrasında anemili olgularda %10 oranında saptanmıştır. Kontrol grubunda ise gelişmemiştir. T dalgası inversiyonu %23 olarak belirtilmektedir. Uzun QT aralığı istatistiksel önemli olan ve literatürle de uyumlu olan hastaların %27'sinde kontrolün %3'ünde saptanmıştır. Artmış R farkı istatistiksel önemli olarak hasta grubunda %30 olarak saptanmıştır. Kontrolde ise %3 olarak belirlenmiştir. Artmış R farkı daha önceki çalışmalarda %18 olarak saptanmıştır. Artmış R farkı bulgusu miyokardiyal iskemi nedeniyle meydana gelmektedir. İki grup arasında QTc farkı bulunmamıştır. Toplam EKG değişiklikleri %63 oranında saptanmıştır. Bu değişiklikler aneminin daha ağır formlarını içeren hastalarda yapılan çalışmada %79

olarak belirlenmiştir. Hiçbir olguda sinüs taşikardisi ya da sinüs bradikardisi, P dalgasında ve PR aralığında değişiklik saptanmamıştır. Atrial ekstrasistol, atrial taşikardi ve atrial fibrilasyon bildirilmemiştir. Anemili hastalarda EKG anomalileri stress testi sonrası daha yüksek bulunmuştur. EKG değişiklikleri yalnızca kalp hastalıklarından değil hem de miyokardial iskeminin bir işareti olarak anemiden meydana gelebilir (12).

Kardiyovasküler mortalite belirlenmesi için, ventriküler aritmilerin invaziv olmayan bir belirteci olarak QT interval ve QT dispersiyonu kullanılmıştır. Hem QTc hem de QTc dispersiyonları miyokardiyal repolarizasyonun homojenliğini yansıtmakta ve potansiyel ventriküler aritmilerin ve ani kardiyak ölümün göstergesi olarak kabul edilmektedir. Artmış QTc ve QTc dispersiyonları, yapısal olarak normal kalpleri olan çocuklarda prematür ventriküler kasılma insidansı ile korele saptanmıştır (7, 14-16).

QTd ve QTcd'nin çalışıldığı 32-43 yaş arası 47 sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş erişkin β -talasemi majör hastasında; ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonda değişimlerin olduğu birkaç değişik EKG anomalileri görülmüştür. Kardiyak otonomik disfonksiyon belirtileri egzersiz sonrası düzelme fazı yanı sıra 24 saatlik EKG monitorizasyonunda aşırı görülmüştür (5).

QTcd ve QTd β -talasemi majör hastalarında artmış saptanmıştır. β -talasemi majör ve talasemi intermedia hastalarında sağ ve sol kalp bozulmuş olabilir (18). TM hastalarında böyle bir durum genelde beklenmez. Bizim olgularımızda, QTcd gruplar arası anlamlı farklı

olarak saptanmadı. QTd ise, TM grubunda DEA grubundan anlamlı farklı olarak saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 3).

β -talasemi majör hastalarında QT ve QTc uzaması ile QTd artması yüksek serum ferritini olan olgularda saptanmıştır (3). Bizim TM olgularımızda beklediğimiz değişim daha çok DEA'nin etkisi şeklinde idi.

Çalışma grubumuzda QT sağlıklı olgularda 280 (280-320) olarak, DEA'nde 300 (280-360) ve TM'de 320 (280-360) msn şeklinde saptandı. TM-DEA ve TM-Sağlam grup arası anlamlı fark saptandı. QTc; TM grubunda 400 (200-450), DEA grubunda 410 (360-420) ve Sağlam grubunda 400 (380-440) msn olarak saptandı. QTc ise Sağlam olgular ve TM grubu anlamlı farklı saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 3).

TM olgularında kardiyak demir birikimi olmadığı için EKG'nin kardiyak komplikasyonları klinik öncesi tespit etmede etkisi saptanmadı. Sağlıklı çocuklarda QTc ve QTcd demir depoları ile negatif korelasyon gösterirken bizim TM olgularımız normal demir depolarına rağmen sağlıklı gruptan QTc olarak farklılık gösterdiler. QTcd olarak ise gruplar arası fark gözlenmedi.

EKG değişiklikleri yalnızca kalp hastalıklarından değil miyokardial iskeminin bir işareti olarak anemiden dolayı da meydana gelebilir. TM tanılı olgularda, miyokardiyal iskemi ve demir birikimi dışında nedenlerin sebep olduğu; bazı EKG değişikliklerini açıklayabilmek için daha fazla olgunun olduğu ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. www.thd.org.tr/thd_halk/?sayfa=akdeniz_anemisi
2. Philip Lankowsky. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Chapter 8. Hemoglobinopathies. Fifth Ed. Boston 2011; 245.
3. Ahmad SI, Ahmed ST. Evaluation of QT parameters in patients of thalassaemia major with iron overload. J Pak Med Assoc 2016; 66: 799-802.
4. Karadeniz C, Özdemir R, Demirel M et al. Low iron stores in otherwise healthy children affect electrocardiographic markers of important cardiac events. Pediatr Cardiol 2017; 38: 909-14.
5. Kolios M, Korantzopoulos P, Vlahos AP, Kapsali E, Briasoulis E, Goudevenos JA. Electrocardiographic abnormalities and arrhythmic risk markers in adult patients with beta thalassemia major. Int J Cardiol 2016; 221: 932-6.
6. Andrews NC, Bridges KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH (eds) Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 5th edn. Saunders, Philadelphia 1998; 423-61.
7. Bluzaitė I, Brazdionyte J, Zaliunas R, Rickli H, Ammann P. QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease. Med Kaunas 2006; 42: 450-4.
8. Ülger Z, Aydınok Y, Levent E, Gurses D, Ozyurek AR. Evaluation of QT dispersion in beta thalassaemia major patients. Am J Hematol 2006; 81: 901-6.

9. Noori NM, Mahjoubifard M, Mohammadi M, Jahangiri Fard A, Abassi A, Farzanegan B. Comparison of QT dispersion with left ventricular mass index in early diagnosis of cardiac dysfunction in patients with β -thalassemia major. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16: e11698.
10. Anas NG, McBride JT, Boettrich C, McConnochie K, Brooks JG. Ventilatory chemosensitivity in subjects with a history of childhood cyanotic breath-holding spells. *Pediatrics* 1985; 75: 76-9.
11. Higham PD, Campbell RW. QT dispersion. *Br Heart J* 1994; 71: 508-10.
12. Stanojevic M, Stankov S. Electrocardiographic changes in patients with chronic anemia. *Srp Arh Celok Lek* 1998; 126: 461-6.
13. Deem S, Bishop MJ, Alberts MK. Effect of anemia on intrapulmonary shunt during atelectasis in rabbits. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1951-7.
14. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a noninvasive marker of susceptibility to arrhythmias in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994; 71: 511-4.
15. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101: 61-6.
16. Das BB, Sharma J. Repolarization abnormalities in children with a structurally normal heart and ventricular ectopy. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 354-6.