

# GANGGUAN JANTUNG PADA ANAK PENDERITA TALASEMIA MAYOR

Herlina Dimiati dan Silvia Yasmin Lubis

**Abstrak.** Talasemia Mayor (TM) memerlukan transfusi berulang secara teratur akibat sistem eritropoiesis yang tidak efektif. Transfusi kronis menyebabkan penumpukan zat besi pada jantung. Kelebihan besi, peningkatan curah jantung dan faktor lain berupa mekanisme imun dan perubahan pembuluh darah dianggap sebagai faktor pemicu terjadinya gangguan jantung. Gangguan jantung merupakan penentu utama prognosis dan kelangsungan hidup pada anak penderita TM. Deteksi dini gangguan jantung noninvasif berupa EKG, ekokardiografi serta MRI T2 star (T2\*), dapat mencegah terjadinya gagal jantung dengan pemberian kelasi besi adekuat pada anak yang beresiko. (JKS 2014;3: 159-166)

**Kata kunci :** Talasemia mayor, transfusi, gangguan jantung

*Abstrak. Thalassemia Major (TM) require repeated transfusions regularly due eritropoiesis system ineffective. Chronic transfusions lead to a cumulation of iron in the heart. Excess iron, increased cardiac output and other factors such as immune mechanisms and changes in the blood vessels is considered a contributing factor in the occurrence of heart problems. Heart disorders are a major determinant of prognosis and survival in children with TM. Early detection of noninvasive cardiac disorders such as ECG, echocardiography and MRI T2 star (T2 \*), can prevent the occurrence of heart failure in the provision of adequate iron chelation in children who are at risk. (JKS 2014;3: 159-166)*

*Keyword : Thalassemia major, transfusion, heart disorder*

## Pendahuluan

Talasemia merupakan salah satu penyakit genetik bawaan terbanyak di dunia, dimana diperkirakan sebanyak 60.000 bayi lahir setiap tahunnya dengan kelainan ini.<sup>1</sup> Secara klinis Talasemia dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu Talasemia Mayor (TM), Talasemia Minor dan Talasemia Intermedia.<sup>2</sup> Genetik bawaan yang terjadi menyebabkan sistem eritropoiesis yang tidak efektif pada penderita ini.<sup>3</sup> Akibat dari eritropoiesis yang tidak efektif, penderita Talasemia Mayor membutuhkan transfusi yang intensif sepanjang hidupnya.

Transfusi yang baik dan teratur telah meningkatkan harapan hidup pasien Talasemia, walaupun transfusi kronis dan

peningkatan penyerapan besi pada saluran cerna penderita menyebabkan terjadinya penumpukan zat besi di dalam berbagai organ dan jaringan tubuh. Penumpukan zat besi dapat terjadi pada parenkim organ-organ tubuh seperti pada jantung, hati, kelenjar kelamin, pankreas dan sistem endokrin.<sup>4,5</sup> Diperkirakan sebanyak 70% penderita TM mengalami kematian akibat kelainan pada jantung.<sup>6</sup> Penderita TM akan tetap asimtomatik dengan fungsi ventrikel yang normal untuk jangka waktu yang lama, sehingga deteksi awal diperlukan untuk mengubah prognosis pasien dengan meningkatkan optimalisasi penggunaan kelasi besi.<sup>7</sup>

## Talasemia Mayor

Talasemia adalah grup kelainan sintesis hemoglobin yang heterogen akibat pengurangan produksi satu atau lebih rantai globin, sehingga menyebabkan ketidakseimbangan produksi rantai globin.<sup>8</sup> Berdasarkan klinis, apabila Talasemia sangat tergantung dengan transfusi, dikelompokkan menjadi TM.<sup>2</sup>

---

Herlina Dimiati adalah Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh, Silvia Yasmin Lubis adalah Peserta PPDS-I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik Medan

Talasemia Mayor terjadi apabila seorang anak mewarisi dua gen yang bermutasi, satu dari setiap orangtua. TM terdiri dari Talasemia Beta dan Alfa, namun Talasemia Alfa dengan Hb Bart's umumnya mengalami kematian dengan hidrops fetalis dalam rahim.<sup>2,8</sup>

### Persentasi klinis gangguan jantung pada TM

Penderita TM di negara-negara berkembang yang tidak mendapatkan transfusi secara teratur memiliki kualitas hidup yang buruk dan biasanya meninggal pada usia di bawah 12 tahun.<sup>9</sup> Komplikasi pada jantung umumnya muncul pada usia lebih dari 10 tahun.<sup>8</sup> Sebagian besar pasien pada awal gangguan jantung mengeluh sesak nafas saat aktivitas, mudah lelah, penurunan kapasitas latihan, nyeri dada dan palpitasi. Jika menjadi gagal jantung, dijumpai gejala ortopneu, dispneu nokturnal paroksimal dan anoreksia. Pada auskultasi mungkin dijumpai suara jantung ke dua yang mengeras. Sinkop dapat terjadi akibat ventrikular takikardi atau blok jantung komplisit dan efusi perikardium.<sup>10</sup> Suatu penelitian didapatkan sebanyak 38% penderita TM mengalami disfungsi ventrikel kiri akibat ketidakpatuhan menggunakan kelasi besi.<sup>4</sup>

Manifestasi gagal jantung kanan lebih awal dan sering dilaporkan dibandingkan dengan manifestasi gagal jantung kiri. Gejala akut gagal jantung kanan sering dijumpai, namun sulit untuk didiagnosis karena dapat menyerupai gejala abdomen akut. Fibrilasi atrium paroksimal biasanya mencerminkan disfungsi miokardium yang mendasarinya.<sup>9</sup> Frekuensi gagal jantung pada penderita talasemia mayor usia 5 sampai 12 tahun sebanyak 15.6%, dan yang memiliki gambaran kardiomegali pada foto toraks sebanyak 25.5%, walaupun tidak terdapat klinis gagal jantung.<sup>11</sup>

## Mekanisme gangguan jantung pada TM

### a. Gangguan jantung akibat kelebihan besi

Kelebihan besi pada penderita TM diakibatkan oleh dua mekanisme yaitu transfusi sel darah merah yang berulang serta peningkatan penyerapan besi oleh usus. Pada TM kelebihan zat besi lebih sering disebabkan oleh karena transfusi yang berulang.<sup>12,13</sup> Penderita TM mendapatkan besi sebanyak 0.3 sampai 0.5 mg/kg/hari melalui transfusi. Mekanisme fisiologis untuk mereduksi besi di dalam tubuh hanya sedikit sehingga besi tersimpan di dalam tubuh. Pada gambaran histologi jantung penderita TM besi terakumulasi di dalam empat ruang jantung, papiler otot dan sistem konduksi, termasuk nodus sinoatrial dan atrioventrikular.<sup>9,12</sup>

Dalam sirkulasi, besi biasanya diangkut oleh transferin, namun bila terjadi kelebihan besi, transferin menjadi jenuh, dan besi bebas atau *labil cellular iron* (LCI) atau *non transferin bound iron* (NTBI) berada dalam sirkulasi dan memasuki kardiomyosit melalui saluran *dependent L-type Ca<sup>2+</sup>* atau melalui bentuk Fe<sup>2+</sup> (ferous). Dalam miosit besi dimanfaatkan sebagai metabolisme perantara atau tersimpan dalam bentuk feritin dan kemudian diangkut ke lisosom untuk degradasi dan penyimpanan jangka panjang. Besi disimpan di dalam kardiomyosit dalam bentuk feritin, hemosiderin dan besi bebas.<sup>9,10,12</sup>

Apabila LCI berlebihan di dalam miosit besi dapat mengalami siklus reduksi oksidasi akibat kemampuan antioksidan sel terlampaui, sehingga menghasilkan radikal bebas yang berbahaya seperti radikal hidroksil. Radikal hidroksil sangat reaktif menyerang lipid, protein dan DNA yang menyebabkan peroksidasi membran lipid dan memprovokasi kerusakan sel. Pada jantung hal tersebut menyebabkan gangguan fungsi rantai pernafasan

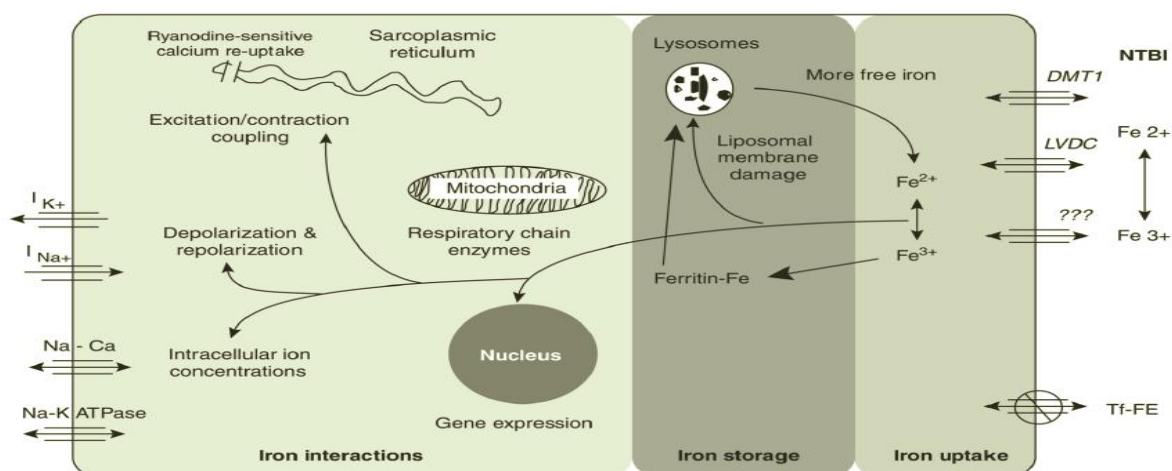
mitokondria dan secara klinis menyebabkan berkurangnya kontraktilitas dan akhirnya menjadi gagal jantung kongestif.<sup>9,14</sup> Hal ini dapat dilihat pada gambar.<sup>14</sup>

Kelebihan besi pada miosit menyebabkan jumlah LCI lebih besar sehingga radikal bebas menekan mekanisme antioksidan dan akhirnya terjadi disfungsi jantung. Penderita TM dapat mempertahankan fungsi jantung yang normal dengan kelebihan besi yang berat, meskipun hanya sementara, hal ini terkait dengan metabolisme intraselularnya, terutama dalam menghadapi oksidan. Saat ini telah terdeteksi 90 gen yang berperan dalam metabolisme besi, dimana setiap individu memiliki jenis yang berbeda. Penderita Talasemia yang memiliki genetik faktor apo-lipoprotein (apo) E4 berisiko lebih besar untuk disfungsi LV, akibat penurunan kemampuan untuk menangani stres oksidatif.<sup>9,12,14</sup>

Penderita TM lebih rentan terinfeksi, karena bakteri siderophore seperti *Yersenia* dan *Klebsiella* membutuhkan besi untuk multiplikasi. Kelebihan besi dianggap faktor etiologi utama mengganggu keseimbangan sistem imun dan mendukung pertumbuhan kuman. Setiap

infeksi secara signifikan dapat menimbulkan gagal jantung terutama apabila telah terjadi patologi jantung.<sup>9,12</sup> Perikarditis dan miokarditis merupakan komplikasi jantung yang berat akibat infeksi virus yang diinduksi oleh kelebihan besi. Hal ini dibuktikan pada penderita yang tidak menggunakan kelasi besi menyebabkan perikarditis yang diakibatkan virus sebanyak 50%, dan yang teratur hanya sebanyak 5%.<sup>9,12</sup> Suatu studi dengan menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR) menunjukkan kardiomiopati dilatasi disebabkan oleh infeksi virus sebanyak 60%, dengan jenis virus berupa entero viral, adenovirus, parvo virus B19 dan human herpes virus tipe 6.<sup>15</sup>

Kelainan endokrin seperti hipotiroidisme dan diabetes melitus yang disebabkan toksisitas besi memiliki dampak terhadap fungsi jantung. Hipotiroidisme dapat memicu efusi perikardium, penurunan fungsi LV, bradikardia dan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer. Penimbunan besi pada pankreas menyebabkan hiperglikemia kronis yang menyebabkan stres oksidatif pada banyak organ, terutama jantung. Hipokalsemia yang disebabkan hipoparatiroidisme dapat memicu disfungsi jantung.<sup>12,14</sup>



Gambar 1. Mekanisme toksisitas besi pada jantung<sup>14</sup>

### **b. Efek Peningkatan Curah Jantung pada TM**

Disfungsi jantung pada TM dapat disebabkan peningkatan beban kerja pada jantung akibat curah jantung yang meningkat. Anemia disertai dengan ekspansi sumsum tulang yang mengarah terjadinya *volume overload* menyebabkan peningkatan kontraktilitas (hukum Starling).<sup>9,12</sup> Pada pasien dengan keadaan curah jantung tinggi, indeks fungsi sistolik dan *ejection fraction* (EF) diharapkan lebih tinggi dibandingkan dengan orang normal. Penderita TM telah direkomendasikan bahwa *left ventricel ejection fraction* (LVEF) normal diatas 60% dan dalam menilai EF harus diperhitungkan setiap kenaikan curah jantung.<sup>12</sup>

Penderita TM yang tidak mendapatkan transfusi secara adekuat menyebabkan terjadinya kompensasi hemopoisis ekstrasplendular sehingga terjadi hepatosplenomegali, yang menyebabkan tingginya curah jantung. Kelebihan besi serta infeksi virus pada hati penyebab sirosis hepatis juga menyebabkan tingginya curah jantung. Walaupun hasil beberapa penelitian, tindakan splenektomi dan peningkatan hemoglobin tidak menurunkan tingginya curah jantung.<sup>9,12</sup>

### **c. Penyebab Lain Gangguan Jantung pada TM**

Peran mekanisme imunogenetik dalam patogenesis talasemia kardiomiopati telah dilaporkan dalam perbedaan profil *human leucocyte antigen* (HLA) antara penderita talasemia dengan dan tanpa gagal jantung. Hasil penelitian ini menunjukkan alel HLA-DRB1\*1401 lebih sering pada TM tanpa gagal jantung, sedangkan alel HLA-DQA1\*0501 lebih sering dengan gagal jantung.<sup>9,12,14</sup>

Peningkatan kekakuan arteri dengan gangguan vasodilatasi nitrit oksida (NO) dependen dapat menyebabkan gangguan kinerja ventrikel kiri.<sup>12</sup> Kelebihan besi dan hasil kerusakan jaringan oksidatif bersama

proses hemolisis menyebabkan penurunan bioavailabilitas NO yang bertanggungjawab pada perubahan pembuluh darah pada penderita Talasemia.<sup>9</sup>

### **Pemeriksaan Gangguan Jantung pada TM**

#### **a. Elektrokardiografi (EKG)**

Pemeriksaan gangguan irama jantung pada penderita TM dapat dilakukan dengan pemeriksaan EKG. Perubahan gambaran EKG memperlihatkan hipertrofi ventrikel kiri, gelombang ST-T abnormal, perpanjangan interval QT, *corrected QT* (QTc) dan bradikardi.<sup>14,16</sup> Beberapa studi melaporkan terjadinya perubahan gambaran EKG pada penderita TM.

Sebuah penelitian melaporkan bahwa pada pasien TM terdapat perubahan EKG sebanyak 33,75% yang terdiri dari *left ventricular hipertrofi* (LVH), *right ventricular hipertrofi* (RVH), *left bundle branch block* (LBBB), *right bundle branch block* (RBBB), perubahan gelombang ST dan T serta perubahan terutama terlihat pada elektroda dada.<sup>17</sup> Penelitian EKG lain pada penderita TM menemukan peningkatan *P-wave dispersion* (PWD) yang berhubungan dengan menurunnya konduksi pada atrium akibat dilatasi atrium<sup>18</sup> serta terjadi perubahan interval QTc dan QTd dibandingkan anak sehat.<sup>19</sup> Perubahan gambaran EKG pada pasien TM dengan gagal jantung berupa aritmia supraventrikular (46%), inversi gelombang T (79%), *low voltages* (43%), deviasi aksis QRS (18%), dan S1Q3 (15%). Namun pada pasien tanpa gagal jantung tidak memperlihatkan gambaran EKG yang abnormal.<sup>20</sup>

#### **b. Ekokardiografi**

Ekokardiografi adalah tehnik noninvasif untuk menilai anatomi dan fungsi jantung dengan gambar dan rekaman yang dihasilkan oleh energi suara yang tersedia luas dan dapat menilai struktur dan kinerja

dari ventrikel.<sup>4</sup> Ekokardiografi juga dapat mendeteksi progresivitas dilatasi biventrikular dengan gangguan sistolik dan gambaran kardiomiopati restriktif.<sup>21</sup> Pada penderita TM yang umum dilihat adalah fungsi sistolik dan diastolik pada ventrikel

kiri. Saat ini dikenal beberapa pemeriksaan ekokardiografi, yaitu M-mode, two dimensional dan Doppler.<sup>4,7,19,22</sup> Penilaian yang dilakukan pada pasien TM terlihat pada tabel 1.<sup>21</sup>

Tabel 1. Penilaian ekokardiografi yang dilakukan pada pasien TM<sup>21</sup>

<b>Pengukuran M-Mode</b>	
Left ventricle Diameter Diastole (LVDd)	Fraction of Shortening (FS)
Left ventricle Diameter Systole (LVDs)	Left Atrial Cavity diameter (LA)
Intraventricular Septum Diastolic diameter (IVSd)	Left Ventricle Mass (Mass)
Intraventricular Septum Systolic diameter (IVSs)	Left Ventricle Mass Index (Mass Index)
Left Ventricular posterior wall thickness in diastole (LVPWd)	
<b>Pengukuran 2D</b>	
Left Ventricle Diastolic Volume (LVD Vol)	Left Ventricular Ejection Fraction (EF)
Left Ventricle Systolic Volume (LVS Vol)	
<b>Pengukuran Doppler</b>	
Peak mitral flow velocity in early diastole (E)	Flow velocity deceleration time (dt)
Peak flow velocity during atrial contraction (A)	Ratio between the early and late peaks of flow velocity (E/A ratio)
Rate of deceleration of flow velocity in early diastole (EF slope)	

Ekokardiografi Doppler dapat mendeteksi secara dini gangguan diastolik sebelum terjadi gangguan sistolik.<sup>23</sup> Hal ini sesuai dengan hasil laporan beberapa studi menunjukkan terdapat peningkatan E, A serta rasio E/A pada pasien TM, hal ini menunjukkan terjadi gangguan pada fungsi diastolik.<sup>6,19</sup> Suatu penelitian pada penderita TM tanpa gejala gagal jantung mendapatkan rasio E/A penderita TM lebih tinggi dari kontrol sedangkan fungsi sistolik tidak ada perbedaan.<sup>24</sup>

Studi ekokardiografi pada anak TM melaporkan fungsi sistolik ventrikel (EF,FS), fungsi diastolik ventrikel (A,E, rasio E/A) lebih rendah dari kontrol, sedangkan ketebalan ventrikel (indek massa ventrikular kiri (LVMi) lebih tinggi dari kontrol.<sup>25</sup> Hasil studi lain menunjukkan gangguan fungsi sistolik yang pertama kali terlihat pada ekokardiografi berupa meningkatnya

pemendekan diameter ventrikel kiri pada saat akhir diastolik (LVEDD) sedangkan ketebalan ventrikel kiri tidak berubah.<sup>17</sup>

Fungsi sistolik dikatakan tidak normal bila EF dibawah 55% dan FS dibawah 27%. EF pada ventrikel kiri yang tidak normal dapat berkembang menjadi gagal jantung setelah tiga setengah tahun, sehingga dibutuhkan waktu yang cukup untuk pemberian kelasi besi berupa deferioxamin untuk mencegah disfungsi jantung yang berat.<sup>6</sup> Pemeriksaan ekokardiografi penderita TM yang mendapatkan transfusi dan terapi kelasi besi secara teratur, tidak memiliki masalah serius pada jantung sampai usia 18 tahun.<sup>19</sup> Suatu penelitian melaporkan pengurangan EF lebih dari sama dengan 7%, dapat memprediksi terjadinya peningkatan kematian akibat jantung pada penderita TM.<sup>1</sup>

### c. Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI merupakan metode noninvasif yang sangat sensitif dalam mendeteksi kelebihan besi dikarenakan penyimpanan besi di intraselular yang berlebihan dapat meningkatkan resonansi magnetik dari jaringan.<sup>26</sup> MRI yang digunakan untuk mendeteksi kelainan di miokardium adalah teknik MRI T2star (MRI T2\*). Teknik ini dikembangkan oleh Anderson di London pada tahun 2001, dari hasil studi dilaporkan semua pasien TM dengan disfungsi ventrikel memiliki miokardium T2\* kurang dari 20 ms.<sup>27</sup>

Klasifikasi pasien dengan nilai T2\* lebih dari 20 ms dianggap tidak ada kelebihan besi di jantung, nilai T2\* 10 sampai 20 ms memiliki kelebihan besi ringan sampai sedang dan nilai T2\* kurang dari 10 ms memiliki kelebihan besi berat.<sup>12</sup> Nilai T2\* yang tidak normal merupakan risiko tinggi untuk terjadinya kelainan pada jantung walaupun fungsi sistolik normal.<sup>27</sup> Penelitian lain menunjukkan risiko gagal jantung sebanyak 160 kali bila nilai T2\* kurang dari 10 ms dan 270 kali bila nilai T2\* kurang dari 6 ms.<sup>28</sup>

Penelitian di Iran melaporkan bahwa terdapat hubungan antara kadar serum feritin terhadap nilai T2\* jantung tetapi tidak ada hubungan terhadap fungsi jantung pada anak penderita TM.<sup>22</sup> Peningkatan nilai T2\* miokardium dapat mendeteksi secara cepat keberhasilan dalam pemberian kelasi besi, dimana dari pemeriksaan EF belum terlihat adanya perubahan.<sup>27</sup> Penilaian T2\* jantung memiliki potensi yang besar untuk mengurangi mortalitas akibat gagal jantung, dengan cara mengidentifikasi secara dini dan memberikan pengobatan adekuat pada pasien TM yang berisiko.<sup>28</sup>

### Ringkasan

Anak dengan TM memerlukan transfusi berulang untuk mengurangi komplikasi anemia dan eritropoiesis yang tidak efektif. Transfusi kronis menyebabkan

penumpukan zat besi pada organ-organ tubuh, dimana salah satunya pada jantung. Kelebihan besi, peningkatan curah jantung dan faktor lain berupa mekanisme imun dan perubahan pembuluh darah pada penderita TM dianggap sebagai faktor pemicu terjadinya gangguan jantung. Gangguan jantung merupakan penentu utama prognosis dan kelangsungan hidup pada anak penderita TM.

Deteksi gangguan jantung noninvasif pada anak TM dapat menggunakan EKG, ekokardiografi serta MRI T2\*. Pada EKG dapat terlihat adanya gangguan hantaran akibat kelebihan besi. Ekokardiografi dapat menilai fungsi jantung, dimana gangguan fungsi diastolik mendahului gangguan fungsi sistolik. Deteksi awal pada gangguan jantung dapat mencegah terjadinya gagal jantung pada anak TM, dengan pemberian kelasi besi yang adekuat pada anak yang berisiko.

### Daftar Pustaka

1. Maggio A, Vitrano A, Calvaruso G, Barone R, Rigano P, Mancuso L, dkk. Serial echocardiographic left ventricular ejection fraction measurements : a tool for detecting thalassemia major patients at risk of cardiac death. *Blood cell, Molecules and Disease*. 2013;50:241-6.
2. Olivieri NF, Weatherall. *Thalassemia*. Dalam : Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, penyunting. *Pediatric hematology*. Edisi ke 3. London : Blackwell Science; 2006. 281-99.
3. Lekawanvijit S, Chattipakorn N. Iron overload thalassemic cardiomyopathy: iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. *Can J Cardiol*. 2009;25:213-8.
4. Hyder SN, Kazmi U, Malik A. An echocardiographic evaluation of left ventricular function in patient with thalassemia major. *J Pak Med Stud*. 2013;3:10-5.
5. Khabori MA, Bhandari S, Huneini MA, Farsi KA, Panjwani V, Daar S. Side effects of deferasirox iron chelation in patients with beta thalassemia major or intermedia. *Qman Med J*. 2013;28:121-4.

6. Arshad MS, Hyder SN. Evidence of abnormal left ventricular function in patients with thalassemia major: an echocardiography based study. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2009;21:37-41.
7. Garadah TS, Kassab S, Mahdi N, Taleb AA, Jamsheer A. Pulsed and tissue doppler echocardiographic changes in patients with thalassemia major. *Clin Med InsBlood Dis*. 2010;3:1-8.
8. Permono B, Ugrasena I. Talasemia. Dalam : Permono B, Sutaryo, Ugrasena I, Windiastuti E, Abdulsalam M, penyunting. *Buku ajar hematologi-onkologi anak*. Edisi ke 3. Jakarta. IDAI; 2010. 64-84.
9. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Hahalis G, Hamodraka E, Tsiapras D, dkk.  $\beta$ -thalassemia cardiomyopathy, history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail*. 2010; 3:451-8.
10. Taksande A, Prabhu S, Venkatesh S. Cardiovascular aspect of beta thalassemia. *Cardiovascular and Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. 2012; 10:25-30.
11. Khan FR, Mahsud MAJ, Ayub T, Khan MH, Shah SH. Frequency of heart failure in patients with beta thalassemia major. *Gomal J of Med Sci*. 2006;4:49-51.
12. Aessopos A, Berdoukas V. Cardiac function and iron chelation in thalassemia major and intermedia : a review of the underlying pathophysiology and approach to chelation management. *Medit J Hemat Infect Dis*. 2009;1:1-11.
13. Oztarhan K, Delibas Y, Salcioglu Z, Kaya G, Bakari S, Bornaun H, dkk. Assessment of cardiac parameters in evaluation of cardiac functions in patients with thalassemia major. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2012;29:220-34.
14. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Ottoduessel M, Aguilar M, Nelson MD, dkk. Physiology and Pathophysiology of Iron Cardiomyopathy in Thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:386-95
15. Kuhl U, Pauschingar M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, dkk. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005;112: 1965-70.
16. Detterich J, Noetzli L, Dorey F, Cohen YB, Harmatz P, Coates T. Electrocardiographic consequences of cardiac iron overload in thalassemia major. *Am J Hematol*. 2012; 87:139-144.
17. Shikhow SK, Alkhero KN, Saleh KA. Cardiac complications of homozygous- $\beta$  thalassaemia. *Duhok Med J*. 2009;3:31-41
18. Nisli K, Yavuz T, Oner N, Salcioglu Z, Karakas Z, Dindar A, dkk. Electrocardiographic markers for the early detection of cardiac disease in patients with beta-thalassemia major. *Jornal de pediatria*. 2010;86:159-62.
19. Garadah TS, Kassab S, Mahdi N, Taleb AA, Jamsheer A. QTc interval and QT dispersion in patients with thalassemia major: electrocardiographic (EKG) and echocardiographic evaluation. *Clinical Medicine Insight: Cardiology*. 2010; 4:31-7.
20. Mancuso L, Mancuso A, Bevacqua E, Rigano P. Electrocardiographic abnormalities in thalassemia patients with heart failure. *Cardiovascular and Hematological Disorders-Drug Targets*. 2009;9:29-35.
21. Legbelou KP, Varlamis SG, Metaxa MA, Karamperis S, Zafirious AM. Full resting echocardiographic study of left ventricle in children with b-thalassemia major. *Cardiologia*. 2009;2-3:17-24.
22. Weerackody RP, Westwood MA. Iron overload cardiomyopathy. *EJCMO*. 2011; 3:25-9.
23. Kayrak M, Acar K, Gul EE, Ozbek O, Abdulhalikov T, Sonmez O, dkk. The association between myocardial iron load and ventricular repolarization parameters in asymptomatic beta thalassemia patients. *Advances in Hematology*. 2012; 170510:1-6.
24. Rodrigues A, Filho FVG, Braga JCF, Rodrigues CSC, Waib P, Junior AF, Tan DM, dkk. Echocardiography in thalassemia patients on blood transfusions and chelation without heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100:75-81.
25. Ali M, Putra ST, Gatot D, Sastroasmoro S. Left ventricular functions and mass of the adolescents and young adult with thalassemia major : an echocardiography study. *Paediatr Indones*. 2006; 46:214-19.
26. Shamsian BS, Esfahani SA, Milani H, Akhlaghpour S, Mojtahedzadeh S, Karimi A, dkk. Magnetic resonance imaging of iron overload: a comparison of MRI,

- echocardiography and serum ferritin level in patients with  $\beta$  thalassemia major. *Clinical Imaging*. 2012;36:483-8.
27. Chu WCW, Au WY, Lam WWM. MRI of cardiac iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36:1052-9.
28. Kirk P, Roughton M, Porter JB, JM Walker, Tanner MA, Patel J, dkk. Cardiac T2\* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009; 120(20):1961-8.