

کاربرد فواصل QT و QOT در نوار قلب نوزادان

در تشخیص هیپوکلسمی

دکتر آناهیتا سنایی دشتی^۱، دکتر نرجس پیشوا^۲

^۱ استادیار بیماری کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۲ دانشیار بیماری های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

چکیده

زمینه: هیپوکلسمی یکی از مباحث مهم طب کودکان است که خصوصاً بدلیل شیوع و بالا بودن عوارض حاصله، در طب نوزادان اهمیت ویژه‌ای دارد. با توجه به اینکه اندازه‌گیری کلسیم سرم یا یونیزه، زمان بر بوده و می‌تواند تشخیص و درمان را به تاخیر اندازد، بکارگیری یک روش تشخیصی غیر تهاجمی، ساده و سریع در جهت تشخیص هیپوکلسمی منطقی است. بدین لحاظ، جهت بررسی کاربرد فواصل QTc و QOTc در نوار قلب در پیش‌بینی هیپوکلسمی این مطالعه طراحی شد.

مواد و روش ها: تعداد ۹۶ نوزاد بیمار و مستعد به هیپوکلسمی بصورت سریال انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه اول، گروه بیماران هیپوکلسمیک (۳۱ نوزاد) و گروه دوم بیماران با کلسیم سرم طبیعی (۶۵ نوزاد). تعداد ۲۹ نوزاد طبیعی با کلسیم طبیعی نیز بعنوان گروه سوم (گروه شاهد طبیعی) انتخاب گردیدند.

یافته ها: فراوانی QTc طولانی در گروه‌های ۱ و ۲ به ترتیب ۶۱/۳، ۷/۷ درصد و QOTc طولانی نیز در همین گروه‌ها به ترتیب ۴۵/۲ و ۱۰/۸ درصد بدست آمد؛ هیچ کدام از نوزادان گروه سوم دارای QTc و QOTc طولانی نبودند ($P < ۰/۰۰۱$). حساسیت و ویژگی QTc به ترتیب ۶۱/۳ و ۹۲/۰ درصد و این مقادیر برای QOTc به ترتیب ۴۵/۰ و ۸۹/۵ درصد بود.

نتیجه گیری: می‌توان اندازه‌گیری فواصل QTc و QOTc را بعنوان یک روش غیر تهاجمی، سریع و دقیق در جهت اثبات کاهش کلسیم سرم و شروع درمان تا آماده شدن پاسخ بیوشیمیایی کلسیم استفاده نمود.

واژگان کلیدی: هیپوکلسمی، نوزادان، کلسیم، نوار قلب

دریافت مقاله: ۸۳/۴/۳ - اصلاحیه: ۸۴/۳/۲ - پذیرش: مقاله ۸۴/۵/۳

مقدمه

کلسیم شایعترین کاتیون و پنجمین عنصر موجود در بدن می باشد. میزان ۹۹ درصد کلسیم بدن در اسکلت و ۱ درصد مابقی در جریان خون، مایعات بین سلولی و خارج سلولی قرار دارد. حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد از کلسیم سرم به شکل یونیزه، ۴۵ درصد به شکل متصل به آلبومین و ۵٪ به شکل شیلاته (Chelated) است. در شرایط قلیائی، اتصال کلسیم به آلبومین افزایش یافته و در نتیجه کلسیم سرم کاهش می یابد و در حالات اسیدی بر عکس این قضیه رخ می دهد. میزان کلسیم سرم در یک دامنه محدود، توسط هورمون پاراتیروئید، کلسی تونین و متابولیت های ویتامین D تنظیم می شود (۱).

در نوزادان رسیده (Term)، سطح کلسیم سرمی زیر ۸ میلی گرم در دسی لیتر و در نارس ها (Preterm) سطح کلسیم سرمی زیر ۷/۵ میلی گرم در دسی لیتر بعنوان هیپوکلسمی تلقی می شود. هیپوکلسمی اولیه نوزادی عموماً در ۲ روز اول زندگی و هیپوکلسمی تأخیری به هیپوکلسمی پس از دو روز اول زندگی اطلاق می گردد. نوع تأخیری معمولاً در هفته اول حیات رخ می دهد و عمدتاً علت بروز آن اشکالات تغذیه ای در زمینه کلسیم و فسفر است (۲).

عوامل خاصی موجب بروز هیپوکلسمی اولیه نوزادی می گردند که عمدتاً شامل نارس بودن، دیابت مادر، آسفیکسی حول زایمان و مصرف داروهای ضد تشنج در مادر می باشد. نارس بودن نوزاد از عوامل مهم ایجاد کننده هیپوکلسمی است. سطح کلسیم سرم نوزادان با سن رحمی آنان ارتباط مستقیم دارد. در بعضی مراجع ذکر گردیده که تا ۸۹ درصد نوزادان VLBW (با وزن تولد زیر ۱۵۰۰ گرم) به هیپوکلسمی مبتلا می شوند (۲). هیپوکلسمی نوزادان نارس تا حدی به عوامل دیگری مانند: کم بودن مصرف کلسیم، بالا بودن فسفر داخل بدن، بالا بودن کلسی تونین سرمی و در بعضی نوزادان، هیپوپاراتیروئیدیسم گذرای نوزادی مربوط می شود (۳ و ۴)؛ گرچه در بعضی نوزادان با وزن تولد خیلی کم (VLBW)، بدلیل مقاومت ارگانهای هدف به ویتامین

D، سطح PTH خون بالاست (۵ و ۶). دیابت مادر می تواند موجب هیپوکلسمی اولیه در نوزادان شود (۷). این مسئله ناشی از پائین بودن سطح منیزیم خون مادران دیابتی است که منجر به هیپومنیزیمی نوزاد و هیپوپاراتیروئیدیسم عملکردی (Functional) ثانویه در آنان می شود (۸ و ۹).

آسفیکسی حول زایمان به دلیل ایجاد عوارضی مانند کاهش مصرف کلسیم (که خود ناشی از دیر شروع کردن تغذیه است)، بالا بودن فسفر بدن، و بالا بودن کلسی تونین سرم به ایجاد هیپوکلسمی اولیه در نوزادان آسفیکس کمک می کند (۱۰).

مصرف داروهای ضد تشنج در مادر موجب افزایش کاتابولسم ویتامین D کبدی و در نتیجه کاهش ویتامین D بدن، موجب افزایش احتمال هیپوکلسمی اولیه در نوزادان متولد شده از اینگونه مادران می گردد (۱۱ و ۱۲). بالا بودن میزان فسفر که عمدتاً در پایان هفته اول زندگی رخ می دهد و بطور شایعی در نوزادانی که شیرگاو رقیق نشده حاوی فسفر بالا مصرف می کنند، دیده می شود، از دیگر عوامل ایجاد کننده هیپوکلسمی تأخیری در نوزادان است (۱۳). همچنین هیپومنیزیمی که با ترشح PTH و عملکرد آن در بافتهای محیطی مقابله می کند موجب هیپوکلسمی تأخیری می شود. از دیگر علل ایجاد کننده نوع تأخیری هیپوکلسمی در نوزادان می توان به مواردی چون هیپوپاراتیروئیدیسم گذرای مادرزادی، هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه نوزادی (بدلیل هیپوپاراتیروئیدیسم مادر یا هیپرکلسمی مادری) و هیپوپاراتیروئیدیسم اولیه مادرزادی در نوزاد اشاره نمود (۱۳). عوامل فوق، چه به شکل اولیه و چه بشکل تأخیری موجب کاهش کلسیم سرم در نوزادان می شوند. هیپوکلسمی حاصله، گذشته از ایجاد علائم خاص خود که مبحث مفصل و درخور توجهی در طب نوزادان است، موجب تغییراتی در نوار قلب می گردد.

اثر کلسیم برنوار قلب در سال ۱۹۹۲ شناخته شد (۱۴). تغییرات کلسیم سرم موجب تغییرات فاز ۲ پتانسیل عمل در سلولهای میوکارد می گردد که موازی با تغییرات زمان QT در نوار قلب است. هیپوکلسمی، فاز ۲ را طولانی و

در نتیجه قطعه ST و زمان QT را نیز طولانی می‌کند ولی برفاز ۳ پتانسیل عمل یا موج T اثر نمی‌گذارد. با توجه به ارتباط زمان QT با تعداد ضربان قلب، بازت Bazett فرمولی برای محاسبه زمان QT پیشنهاد نمود که QT تصحیح شده به نسبت ضربان قلب یا Corrected QTC را بدست می‌دهد (۱۵).

$$QT = \frac{QT(s)}{\sqrt{RR(s)}}$$

بطور کلی، زمان QT حدوداً ۴۰ درصد یک سیکل طبیعی قلبی را که از ابتدای موج R تا شروع موج R بعدی ادامه می‌یابد، تشکیل می‌دهد (۱۵).

از دیگر عوارض هیپوکلسمی برنوار قلب طولانی شدن زمان QOT است. QOT بخشی از نوار قلب است که از شروع Q تا ابتدای موج T را در بر می‌گیرد. زمان QOT نیز با تعداد ضربان قلب تغییر می‌کند که توسط فرمول بازت Bazett شکل تصحیح شده آن بدست می‌آید (۱۵). طولانی شدن زمان QT، در موارد دیگری مانند؛ بیماری‌های ایسکمیک قلبی، هیپوترمی، کاردیومیوپاتی، M.V.P، بلوک کامل قلبی، تغییرات الکترولیتی، استفاده از برخی داروها (خصوصاً داروهای ضد آرتیمی و داروهای سایکوتراپی)، برنامه‌های کاهش وزن، آنورکسی نروزا و سندرم QT طولانی دیده می‌شود (۱۶ و ۱۷).

در این پژوهش ما در جستجوی آن هستیم که آیا می‌توان از فواصل QT و QTc در نوزادان مشکوک به هیپوکلسمی، پیش از آماده شدن نتایج بیوشیمیایی کلسیم سرمی، جهت تشخیص هیپوکلسمی نوزادی و شروع درمان استفاده کرد.

مواد و روش کار

جهت یافتن نوزادان هیپوکلسمیک مورد نظر برای اجرای تحقیق، لازم بود گروهی از نوزادان بیمار را که مستعد بروز هیپوکلسمی بودند، از بین مراجعین به اورژانس بیابیم. این گروه از بیماران شامل نوزادان دچار عفونت، مننژیت، پنومونی مادر زادی، سندرم دیسترس تنفسی

(RDS) و نوزادان دیابتی بود.

در این مطالعه نوزادان (تا ۲۸ روزه)، مراجعه کننده به بیمارستان نمازی در سال ۸-۱۳۷۷ مورد بررسی قرار گرفتند. در نتیجه از مراجعین این دوره، ۹۶ نوزاد از بیمار و مستعد بروز هیپوکلسمی که دارای بیماری‌های مذکور بودند، جدا گردید.

در این بیماران کلسیم سرم اندازه‌گیری و به طور همزمان یک نوار قلب برای اندازه‌گیری زمان QT و QOT اخذ شد. نهایتاً از ۹۶ بیمار اولیه، ۶۵ نفر دارای کلسیم طبیعی بودند (گروه ۲) و ۳۱ نفر باقی‌مانده دارای کلسیم پایین بودند (گروه ۱).

در واقع گروه ۱، گروه بیماران مستعد هیپوکلسمی بودند که بعداً ثابت شد واقعاً هیپوکلسمیک هستند و گروه ۲، بیماران پر خطری بودند که هیپوکلسمی در آنها وجود نداشت (گروه کنترل اول).

در تمام این بیماران برای جلوگیری از تداخل آثار هیپوناترمی و هیپوکالمی، بر هیپوکلسمی و نوار قلب نوزادان، میزان سدیم و پتاسیم بیماران نیز اندازه‌گیری می‌شد و در صورت غیر طبیعی بودن سدیم و پتاسیم، نوزاد مربوطه از مطالعه حذف می‌گردید.

همچنین برای پیشگیری از هر نوع اشتباه آزمایشگاهی، نمونه‌های سرمی برای چک کلسیم در لوله‌های Acid - washed جمع‌آوری و توسط اتوانالیزر RA ۱۰۰۰ Techniocon اندازه‌گیری شد. برای تعیین زمان QT و QOT در نوار قلب نوزادان از روش زیر استفاده گردید.

• زمان QT = بخشی از ECG که از شروع Q تا پایان موج T را در بر می‌گیرد (به ثانیه).

• زمان QOT = بخشی از ECG که از شروع Q تا ابتدای موج T را در بر می‌گیرد (به ثانیه).

با توجه به اینکه زمان QT و QOT با تعداد ضربان قلب تغییر می‌کند، برای محاسبه زمان QT و QOT که با ضربان قلب تصحیح شده باشد از فرمول BAZETT استفاده گردید (۱۵).

جدول ۱) مقایسه کلسیم، فواصل QTc و QOTc در گروه نوزادان هیپوکلسمیک با دو گروه نورموکلسمیک بیمار (گروه ۲) و نورموکلسمیک طبیعی (گروه ۳)

گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳
کلسیم سرم mg/dl	۹/۰۴ (۱/۰۰)	۸/۹۹ (۰/۷۴)
QTc	۰/۳۹ (۰/۰۵)	۰/۳۷ (۰/۰۴)
QOTc	۰/۲۲ (۰/۰۸)	۰/۱۴ (۰/۰۲)

* اعداد بصورت (انحراف معیار) میانگین می باشند.

QTc و QOTc را در دو گروه اول (هیپوکلسمیک) گروه دوم (بیمار ونورمولسسمیک) و گروه سوم (نورمولسسمیک و طبیعی) نشان می دهد. در گروه ۱، ۱۹ مورد (۶۱/۳ درصد)، در گروه ۲، ۵ مورد (۷/۷ درصد) و در گروه سوم صفر درصد دارای QTc طولانی بودند ($P < ۰/۰۰۱$).

از نظر میزان طولانی شدن QOTc نیز در سه گروه نتایج زیر بدست آمد. در گروه ۱، ۱۴ مورد (۴۵/۲ درصد)؛ در گروه ۲، ۷ مورد (۱۰/۸ درصد) و در گروه ۳ نیز صفر درصد مشاهده گردید ($P < ۰/۰۰۱$).

حساسیت و ویژگی QTc برای پیش بینی هیپوکلسمی ۶۱/۳ و ۹۲ درصد و این مقادیر برای QOTc به ترتیب ۴۵ و ۸/۹۵ درصد بدست آمد.

اولیه یا تأخیری بودن هیپوکلسمی نوزادی، روش زایمان، گراوید مادر، فاصله کلسیم سرم تا مقدار طبیعی، بیماری ایجاد کننده هیپوکلسمی، جنس نوزاد، آپگار وی و سن رحمی او، بر میزان طولانی شدن QTc و QOTc اثری نداشتند، همچنین متغیرها فوق الذکر با میزان بروز تشنج ناشی از هیپوکلسمی نیز ارتباط معنی داری از خود نشان ندادند ($P > ۰/۰۵$).

بحث

همانطور که قبلاً اشاره گردید، هیپوکلسمی موجب تغییرات بارز در انقباضات سلول های میوکارد می شود. در نتیجه کاهش کلسیم سرم، تحریک پذیری CNS افزایش و قدرت انقباض عضلات کاهش می یابد. بخشی از پتانسیل عمل عضله که در اثر هیپوکلسمی تحت تاثیر

$$QTc = \text{Corrected QT} = QT = \frac{QT(s)}{\sqrt{RR(s)}}$$

$$QOTc = \text{Corrected QOT} = QT = \frac{QT(s)}{\sqrt{RR(s)}}$$

QOTc طبیعی در نوزادان رسیده حداکثر ۰/۲ و در نوزادان پرترم حداکثر ۰/۲۱ می باشند. در نوزادان طبیعی QTc حداکثر ۰/۴۵ است.

جهت افزایش دقت مطالعه، گروه سومی نیز بعنوان دومین گروه کنترل از بین نوزادان طبیعی نورموکلسمیک انتخاب گردید. در این گروه که شامل ۲۹ نوزاد می گردید میزان کلسیم، سدیم و پتاسیم طبیعی بود و تعویض خون نیز در آنها صورت نگرفته بود.

نهایتاً در هر ۳ گروه، زمانها QT و QTO در نوار قلب نوزادان محاسبه و با توجه به میزان کلسیم سرم آنها، مقایسه شد.

بعنوان یک کارجانبی، در این مطالعه، همچنین اثر متغیرهایی شامل اولیه یا تأخیری بودن هیپوکلسمی، روش زایمان، گراوید مادر، فاصله کلسیم سرم تا مقدار طبیعی، بیمارار ایجاد کننده هیپوکلسمی، جنس نوزاد، آپگار وی و سن رحمی او، بر دو متغیر دیگر (میزان طولانی شدن QTc و QOTc و میزان بروز تشنج) بررسی گردید.

یافته ها

میانگین (انحراف معیار) کلسیم در گروه های یک (۰/۶۸) ۶/۶۶ میلی گرم در دسی لیتر، گروه دو (۱/۰۰) ۹/۰۴ میلی گرم در دسی لیتر و گروه سوم (۰/۷۴) ۸/۹۹ میلی گرم در دسی لیتر بود. جدول ۱ میانگین (انحراف معیار)

قرار می‌گیرد، فاز پلاتو است که تغییرات آن متناسب با زمان QT و QOT در نوار قلب می‌باشد، لذا هیپوکلسمی منجر به طولانی شدن زمان‌های فوق خواهد گردید (۱۵). تقریباً اکثر قریب به اتفاق نویسندگان مقالات و محققین در مورد طولانی شدن زمان QT و QOT در نتیجه هیپوکلسمی اتفاق نظر دارند، ولی در زمینه میزان ارتباط (correlation) بین زمان QT و هیپوکلسمی تحقیقات زیادی صورت نگرفته است.

کلوتی (COLLET) و همکارانش اولین محققینی بودند که به استفاده از زمان QT و QOT برای پیش‌بینی هیپوکلسمی در نوزادان اشاره نمودند (۱۸). در مطالعه آنها، ارتباط بین سطح کلسیم سرم و زمان QT ($r = 0.49$) بود. براین اساس آنان پیشنهاد نمودند که از اندازه‌گیری زمان QT در نوزادان جهت غربالگری اولیه هیپوکلسمی استفاده شود.

براساس مطالعه نلسون (Nelson) و همکارانش (۱۹) ۳۱ نوزاد از نظر رابطه بین هیپوکلسمی و زمان QT بررسی شدند ولی ارتباط معنی داری بین سطح کلسیم سرم و QT بدست نیامد.

نکواسیل (Nekvasil) و همکارانش (۲۰)، ۲۶ نوزاد را مورد مطالعه قرار دادند. در این مطالعه ارتباط معنی داری بین سطح کلسیم سرم و زمان QT و QOT وجود داشت. لذا طبق نظر آنان می‌توان از اندازه‌گیری این دو زمان در نوار قلب برای تشخیص اولیه هیپوکلسمی نوزادی استفاده نمود.

مطالعه حاضر، با در نظر گرفتن دو گروه کنترل که یکی از بین نوزادان بیمار و نورموکلسمیک انتخاب شده و دیگری از نوزادان طبیعی نورموکلسمیک برگزیده گردیده‌اند و همچنین داشتن تعداد کافی نمونه از نوزادان هیپوکلسمیک جهت مقایسه با دو گروه قبلی، روش طراحی شده مناسبی را جهت پاسخگویی به تأثیرات هیپوکلسمی بر نوار قلب کودکان فراهم آورده است.

در تحقیق حاضر، طولانی شدن زمان QTc در ۶۱/۳ درصد از گروه بیماران هیپوکلسمیک رخ داد که در مقایسه با گروه کنترل (صفر درصد) و گروه نوزادان بیمار ۷/۷

درصد) از نظر آماری بسیار معنی‌دار است ($P < 0.0001$). این بدین معنی است که رابطه آماری بسیار خوبی بین QT و هیپوکلسمی وجود دارد و با درجه حساسیت ۶۱٪ در واقع میتوان از اندازه‌گیری زمان QTc بعنوان یک ابزار غربالگری مناسب برای پیش‌بینی کاهش کلسیم سرم استفاده نمود. از طرف دیگر درجه ویژگی زمان QT برای پیش‌بینی وجود هیپوکلسمی ۹۲٪ محاسبه شد که نشان دهنده اختصاصی بودن آن برای حذف کردن دیگر اختلالات و اثبات هیپوکلسمی می‌باشد. از نظر طولانی شدن زمان QOT، در ۴۵/۲ درصد از گروه بیماران هیپوکلسمیک افزایش این زمان مشاهده شد که در مقایسه با گروه کنترل (صفر درصد) و همچنین گروه نوزادان بیمار ۱۰/۸ درصد) از نظر آماری بسیار معنی‌دار است ($P < 0.0001$). درجه حساسیت زمان QOT در تشخیص هیپوکلسمی ۴۵٪ و درجه ویژگی آن ۸۹/۵٪ است. لذا علاوه براینکه می‌توان بعنوان یک ابزار غربالگری از آن استفاده نمود، خصوصاً دارای ویژگی بالائی در زمینه اثبات تشخیص هیپوکلسمی می‌باشد. اختلاف عددی که بین میزان طولانی شدن QT و QOT در دو گروه کنترل (گروه نوزادان طبیعی نورموکلسمیک و گروه نوزادان بیمار نورموکلسمیک) ملاحظه می‌گردد، از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. نکته جالب دیگر این است که وجود یا عدم وجود تشنج ناشی از هیپوکلسمی نیز تأثیری در میزان طولانی شدن QT و QOT ندارد.

در بررسی مقالات و متون، اشاره‌ای به اثر متغیرها بر میزان طولانی شدن زمان QT و QOT نگردیده بود. در مطالعه حاضر مشخص شد که متغیرهایی مانند (اولیه یا تأخیری بودن هیپوکلسمی، روش زایمان، گراویدیتی مادر، میزان فاصله کلسیم سرم تا مقدار طبیعی - بیماری‌ای ایجاد کننده هیپوکلسمی، آپکار نوزاد، جنس و سن رحمی وی) بر میزان طولانی شدن QT و QOT اثری ندارند.

نهایتاً نتیجه فوق بر روی ۱۲۵ نوزاد هیپوکلسمیک و کنترل نورموکلسمیک مویده استفاده از زمان QTc و QTc در پیش‌بینی وجود هیپوکلسمی در نوزادان با درجه حساسیت و ویژگی مناسب می‌باشد.

References:

1. Root AW. Parathyroid glands, calcium, phosphorous and vitamin D metabolites. In: Hung W (ed): Clinical Pediatric Endocrinology. St. Louis. Mosby Year Book, 1992, 89-128.
2. Venkatamaran PS, Tsang RC, Steichen JJ, et al. Early neonatal hypocalcemia in the first week of life in premature and full term infants. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:255-70.
3. Tsang RC, Light IJ, Sutherland JM, et al. Possible pathogenetic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity; The role of gestation, hyper phosphatemia, hypomagnesemia, urinary calcium loss and parathormon responsiveness. *J Pediatr* 1973;82:423-7.
4. Romagnoli C, Zecca E, Tortorolo G, et al. Plasma thyrocalcitonin and parathyroid hormone concentrations in early neonatal hypocalcemia. *Arch Dis Child* 1987;62:580-8.
5. Rubin LP, Posillico JT, Anast CS, et al. Circulating levels of biologically activated immunoreactive intact parathyroid hormone in human newborns. *Pediatr Res* 1991;29:201-8.
6. Koo WW, Gupta JM, Nayanar VV, et al. Skeletal changes in very low birth weight infants. *Rch Dis Child* 1982;57:447-80.
7. Tsang RC, Kleinman LI, Sutherland JM, et al. Hypocalcemia in infants of diabetic mothers: studies in calcium, phosphorus, and magnesium metabolism and in parathormone responsiveness. *J Pediatr* 1972;80:384-9.
8. Noguchi A, Eren M, Tsang RC. Parathyroid hormone in hypocalcemic and normocalcemic infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1980;97:112-18.
9. Tsang RC, Chen I, Hayes W, et al. Neonatal magnesium disturbances. *Am J Dis Child* 1972;124:282-93.
10. Tsang RC, Chen I, Hayes W, et al. Neonatal hypocalcemia in infants with birth asphyxia. *J Pediatr* 1974;84:428-32.
11. Venkataraman PS, Tsang RC, Chen IW, et al. Pathogenesis of early neonatal hypocalcemia: studies of serum calcitonin, gastrin and plasma glucagons. *J Pediatr* 1987;110:599-607.
12. Hahn TJ. Drug induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 1980;9:107-19.
13. Gardner LI, MacLachlan EA, Pick W, et al. Etiologic factors in tetany of newly born infants. *Pediatrics* 1958;5:228-34.
14. Carter EP, Andrus EC. QT interval in human electrocardiogram in absence of cardiac disease. *JAMA* 1922;78:342-64.
15. Bazett HC. An analysis of time relations of ECG. *Heart* 1920;7:353-64.
16. Garson A, Dick M, Fournier A, et al. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation* 1993;87:1866-72.
17. Surawicz B, Knode SB, Long QT, good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol* 1983;4:138-45.
18. Colletti RB, Pan MW, Smith EW, et al. Detection of hypocalcemia in susceptible neonates. *New Engl J Med* 1974;290:931-8.
19. Nelson N. The QOTc and QTc interval and ionized calcium in newborns. *Clin Physiol* 1989;9:39-45.
20. Nekvasil R, Stejskal J, Tuma A. Detection of early onset neonatal hypocalcemia in low birth weight infants by QTc and QOTc interval measurement. *Acta Pediatr Acad Sci Hung* 1980;21:203-10.