

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ZOLEDRONİK ASİT TEDAVİSİ ALAN
KANSER HASTALARINDA EKG BULGULARI

Dr. Derya DEMİRTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin ENGİN

ZONGULDAK

2014

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ZOLEDRONİK ASİT TEDAVİSİ ALAN
KANSER HASTALARINDA EKG BULGULARI

Dr. Derya DEMİRTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin ENGİN

ZONGULDAK

2014

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen öncelikle Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hüseyin ENGİN olmak üzere eğitim hayatıma katkıda bulunan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı' nın tüm öğretim üyelerine;

Çalışma sürecinde ve tezimin her aşamasında bana destek olan, yol gösteren ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli ağabeyim Uzm. Dr. Cemil BİLİR' e,

Hayatımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Sabır ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme,

Benden desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Abdullah Orhan DEMİRTAŞ' a

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Derya DEMİRTAŞ
ZONGULDAK, 2014

ÖZET

Demirtaş D. Zoledronik Asit Alan Kanser Hastalarında EKG Bulguları. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2014. Kanser hastalarında kemik metastazının tedavisinde kullanılan bifosfonatların kardiyak aritmi riskini arttırdığı ile ilgili yapılmış birkaç çalışma vardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bir yıllık intravenöz zoledronik asit (ZA) infüzyonunun osteoporoz hastalığı olan postmenapozal dönemdeki kadınlarda atriyal fibrilasyon (AF) riskini arttırdığını göstermektedir. Zoledronik asit tedavisi alan kemik metastazı olan kanser hastalarında aritmi sıklığını belirlemek için yapılan bu çalışmada 37 hasta değerlendirilmiştir. Standart 12 derivasyonlu EKG ölçümleri zoledronik asit uygulaması öncesinde ve sonrasında gerçekleştirilerek veriler toplanmıştır. Yaş ortalaması 49 (26-80) olan 21' i kadın, 16' sı erkek toplam 37 hastadan elde edilen EKG' lerde ölçülen P, QT, RR mesafesi kullanılarak Bazzet formülü yardımıyla düzeltilmiş QT (QTC), QT dispersiyonları (QTD), P dispersiyonları hesaplanmıştır. Yapılan değerlendirmede tüm hasta grubunda ilaç uygulama öncesi ve sonrası elde edilen düzeltilmiş minimum ve maksimum QT (QTCmax ve QTCmin), QT dispersiyon, P dispersiyon değerlerinde bazal ölçümlere kıyasla herhangi bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Sonuç olarak intravenöz zoledronik asit tedavisi alan kanser hastalarında kardiyak aritmi riski artmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Zoledronik asit, QT dispersiyonu, düzeltilmiş QT, P dispersiyonu.

ABSTRACT

Demirtas D. Elektrokardiyografi Findings In Patients Receiving Zoledronic Acid. Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2014.

Treatment with a biphosphonate was found to be associated with a significantly increased risk for cardiac arrhythmia in a few studies. A recent study showed that once-yearly infusions of intravenous zoledronic acid (ZA) significantly increased the risk of serious AF in postmenopausal women with osteoporosis. This study was conducted to determine the frequency of arrhythmia among cancer patients with bone metastases receiving the treatment of zoledronic acid. 37 cancer patients who received zoledronic acid were included. 12-lead ECG recordings were done before and after the zoledronic acid administration. The mean age of patients was 49 (26-80) years. Twenty one female and sixteen male patients were enrolled to this study. By using Bazzet Formula, corrected QT interval (QTc), QT dispersion (QTd), P dispersion were calculated. In whole patients group, there were no differences in QTc, QTd, P dispersion measurements. So we conclude that there is no increase in the risk of AF frequency in cancer patients who were treated with intravenous ZA.

Key words: Zoledronic acid, QT dispersion, corrected QT, P dispersion.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİL DİZİNİ	x
TABLO DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kanser Hastalarında Kemik Metastazı	2
2.1.1. Patofizyoloji	2
2.1.2. Kemik Metastazlarının Sıklığı	2
2.1.3. Kemik Metastazlarında Klinik Bulgular	3
2.1.4. Tümör Tiplerine Göre Kemik Metastazları	3
2.1.5. Kemik Metastazlarında Görüntüleme Yöntemleri	4
2.2. Kemik Metastazı Tedavisi	5
2.2.1. Lokal Tedaviler	6
2.3. Bifosfonat Tedavisinin Yan Etkileri	8
2.4. Zoledronik Asit Yan Etkileri	8
2.5. Aritmiler	9
2.5.1. Aritmilerin Sınıflandırılması	9
2.5.2. Atriyal Fibrilasyon Tanımı Ve Etiyolojisi	9
2.5.3. Atriyal Fibrilasyonun Elektrokardiyografi (EKG) Bulguları	11
2.5.4. Atriyal Fibrilasyon Tedavisi	11
2.5.5. Ventriküler Fibrilasyon	12
2.6. QT Mesafesi	13
2.7. QT Dispersiyonu	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Hasta Grubu	15
3.2. İlaç Uygulaması	15

3.3. Elektrokardiyografi Ölçümleri Ve Hesaplamalar.....	16
3.4. İstatistiksel Analiz	16
4. BULGULAR.....	17
4.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri	17
5. TARTIŞMA	21
6. KAYNAKLAR	26
7. EKLER.....	32
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	32

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF	: Atriyal Fibrilasyon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BONJ	: Bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Ca	: Kalsiyum
COMET	: Carvedilol Or Metoprolol European Trial
DC	: Direct current (doğru akım)
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
GIS	: Gastrointestinal sistem
Hb	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
ICD	: Implantable cardioverter defibrillator
İ.V	: İntravenöz
K	: Potasyum
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LHRH	: Luteinizing hormone - releasing hormone
MI	: Miyokard İnfarktüsü
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
NSCLC	: Non Small Cell Lung Cancer
P Dalgası	: Atriyum Depolarizasyonu
PA	: Pamidronik Asit
PAF	: Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon
Pd	: P dispersiyonu
Pmax	: En uzun P mesafesi
Pmin	: En kısa P mesafesi
QRS	: Ventrikül Depolarizasyonu

QT	: Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta dönüşüne kadar geçen süre
QTc	: Düzeltilmiş (corrected) QT mesafesi
QTcmax	: En uzun düzeltilmiş QT mesafesi
QTcmin	: En kısa düzeltilmiş QT mesafesi
QTd	: QT dispersiyonu
RR	: EKG de iki QRS kompleksi arasında R dalgasının tepe noktasından bir sonraki R dalgasının tepe noktasına kadar geçen süre
SCLC	: Small Cell Lung Cancer
SF	: Serum fizyolojik
SVT	: Supraventriküler Taşikardi
TBC	: Tüberküloz
TM	: Tümör
Val7 Heft	: Valsartan Heart Failure Trial
VF	: Ventriküler Fibrilasyon
VT	: Ventriküler Taşikardi
WPW	: Wolf Parkinson White
ZA	: Zoledronik Asit

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. AF elektrokardiyogram örneği	11
Şekil 2. VF elektrokardiyogram örneği	12
Şekil 3. Normal elektrokardiyogram örneği	13

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Tümör tiplerine göre kemik metastazları.....	4
Tablo 2. AF oluşumuna katkıda bulunan faktörler.....	10
Tablo 3. Tüm çalışma popülasyonunun laboratuvar değerleri ve yaş ortalamaları.....	17
Tablo 4. Hasta grubu ile kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin ve yaş ortalamalarının kıyaslanması.....	18
Tablo 5. Hastaların ve kontrol grubunun bazal EKG bulguları.....	18
Tablo 6. Her iki grubun bazal EKG' lerinin kıyaslanması.....	19
Tablo 7. Zoledronik asit aldıktan 1 saat sonraki EKG bulguları.....	19
Tablo 8. Kansere hastalarının zoledronik asit tedavisi öncesi ve 1. saatinde çekilen EKG' lerin karşılaştırılması.....	20

1. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), klinikte en sık rastlanılan kardiyak aritmi çeşididir. Genel popülasyonda görülme sıklığı %1-2 civarında olup bu sıklık yaş ilerledikçe artmaktadır (1). AF izole olabileceği gibi hipertansiyon, kalp yetmezliği, kardiyak cerrahi sonrası, miyokard iskemi ya da enfarktüsü, mitral stenoz, tirotoksikoz ve alkol bağımlılığı ile ilişkili olabilir (2-4). Atriyal fibrilasyon, serebrovasküler olay, tromboemboli ve kalp yetmezliği için majör risk faktörüdür ve mortaliteyi iki kat artırır (2).

Bifosfonatlar tüm dünyada kanser hastalarında kemik metastazı tedavisinde kullanılan ajanlardır (5). Bifosfonatlar kemik yıkımından sorumlu olan osteoklastları inhibe ederek etki ederler ve kemik metastazı tedavisinde kullanılırlar (6). Son zamanlarda yapılan çalışmalar bifosfonat tedavisinin kardiyak aritmilerin, özellikle de atriyal fibrilasyon sıklığını arttırdığını göstermiştir (7). Günümüze kadar ciddi bir yan etki ya da önemli bir klinik sonuca neden olmamakla beraber bifosfonatların EKG' de bazı değişimlere neden olduğu da bildirilmiştir. Özellikle zoledronik asit tedavisinin QT dispersiyonu ve P dispersiyonu uzamasına neden olabileceği belirtilmiştir (7).

Çalışmamızda, kemik metastazı olan kanser hastalarında tedavide güncel olarak kullanıma girmiş ve uzun etki süresi ile daha pratik kullanımı olan zoledronik asitin EKG üzerinde yaptığı etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser Hastalarında Kemik Metastazı

Kemik metastazları primer kemik tümörlerine oranla yaklaşık 25 kat daha sık görülmektedir. Tek bir kemik metastazının saptanması bile tedavi sürecini etkileyebileceği için oldukça önemlidir.

2.1.1. Patofizyoloji

Metastatik hücrelerin iskelet sistemine ulaşmasında en sık izlenen yol hematojen yayılımdır. Metastatik lezyonların çoğu birden fazladır çünkü primer tümörden çok sayıda hücre kana geçiş göstermektedir. Tek bir kemik lezyonu saptandığında bu lezyonun metastatik olma olasılığı sadece %10' dur.

İskelet sistemindeki hematopoetik dokuların zengin damarsal beslenmesi, kanser hastalarının 1/3' ünde kemik metastazı geliştiğini açıklar. Kemik iliği kapillerlerindeki zengin sinüzoidal yataklar ve endotelyal hücreler arasındaki geniş boşluklar tümör hücreleri için oldukça uygun ortam sağlamaktadır. Bu nedenle metastatik lezyonlar kemikte sık olmasına karşın kemiği çevreleyen kas, tendon, ligaman ve yağ gibi yumuşak dokularda daha az görülmektedir.

2.1.2. Kemik Metastazlarının Sıklığı

Metastatik kemik tümörleri, iskelet sisteminin en sık görülen neoplastik lezyonları olup, ileri evre kanserli olguların %65' inde kemik metastazı bulunmaktadır (8).

Uzak metastaz açısından akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü sıklıkta kemik metastazları görülür. Çoğunlukla genç ve erişkinlerde görülmekte olup çocukluk çağında nadir rastlanmaktadır. Kemik metastazları %80 aksiyel iskelet, %10 kraniyum, %10 uzun kemiklerde görülür. Tümörlerin metastaz yaptığı kemikler sırasıyla; vertebra %45, pelvis ve sakrum %20, femur ve kosta %15, kafatası ve humerus %9, skapula ve sternum %5, klavikula %4, tibia %2' dir (9,10).

Erişkinlerde kemik metastazlarının %80' den fazlasında primer malignite; prostat, meme, akciğer, böbrek ve tiroid yerleşimlidir. Erkeklerde kemik metastazlarının %50' sinden fazlasında prostat kanseri, kadınlarda ise meme kanseri sorumludur.

Her ne kadar sık rastlanılan kanserler herhangi bir kemiğe metastaz yapabilirse de bazı bölgelerin tutulumu belli primer lezyonları düşündürmektedir. Örneğin distal ekstremitelerde özellikle el ve ayaklarda metastatik lezyonlar saptandığında ilk akla gelen primer malignite bronş kanseridir. Kafatasını en sık tutan tümörler multiple myeloma, akciğer ve meme kanseridir. Aksiyal iskelette saptanan metastatik lezyonlardan en sık sorumlu olan kanser de meme kanseridir (11).

2.1.3. Kemik Metastazlarında Klinik Bulgular

Kemik metastazlarının en önemli belirtisi lokalize ağrıdır. Ağrının özelliği başlangıçta hareketle ilişkisi olmayan, gelip geçici olmakla birlikte bazen süreğen, düzelmeyen ve gittikçe kötüleşen vasıftadır. Ancak bazı metastatik kemik lezyonlarında ağrı görülmeyebilir. Ağrıya ilaveten hareket kısıtlılığı, patolojik kırıklar (sıklıkla femurda), parapleji, malign hiperkalsemi, kemik iliği yetmezliği ve depresyon gibi ciddi morbiditeye neden olabilecek komplikasyonlar gelişebilir (12-14).

2.1.4. Tümör Tiplerine Göre Kemik Metastazları

Radyolojik olarak metastazlar litik ya da blastik görünümde ortaya çıkabilirse de bazı lezyonların karakteristik radyolojik görünümleri mevcuttur. Litik lezyonlar genellikle blastik lezyonlara oranla daha agresif seyirlidir.

Tablo 1. Tümör tiplerine göre kemik metastazları.

Litik metastaz	Litik+Blastik metastazlar	Blastik metastazlar	Blastik lezyonlar
NSCLC Renal Ca Multiple Myeloma Melanoma	Meme Ca Epidermoid Ca GIS Ca Tiroid Ca	SCLC Prostat Ca Karsinoidler Gastrinoma Mide Ca Hodgkin Lenfoma NHL Mastositozis	Tbc Osteoartrit Osteopetrozis Paget Hastalığı Tuberoskleroz

NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer, SCLC: Small Cell Lung Cancer, NHL: Non Hodgkin Lenfoma, GIS: Gastrointestinal sistem, TBC: Tüberküloz

2.1.5. Kemik Metastazlarında Görüntüleme Yöntemleri

2.1.5.1. Direkt Grafi

Direkt grafide kemik metastazının saptanması için kemik mineral içeriğinin %50 ve üzerinde kaybı olmalıdır. Kemik metastazı taramasında direkt grafinin duyarlılığı metastazın yerleşimine göre değişir (15).

2.1.5.2. Bilgisayarlı Tomografi

Direkt grafi ile karşılaştırıldığında artmış kontrast duyarlılığı kemik dışındaki anatominin de oldukça ayrıntılı tanımlanmasını sağlar. Bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle vertebral kolon gibi kompleks anatomik bölgelerde yerleşen metastatik lezyonların saptanmasında en önemli görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi çoğunlukla kemik sintigrafisinde şüpheli lezyonlar saptanıp direkt grafi ile korele edilemediğinde bu lezyonların tanımlanması açısından önemlidir (16).

2.1.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tümörün kemik korteksi dışına (epidural bası) yayılımını, uzun kemiklerde kemik içine yayılımını ortaya koyar (16).

2.1.5.4. Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşük bir görüntüleme yöntemidir. Kemik lezyonları, kemik dokuda %50' ye yakın kayıp olduktan sonra radyografik olarak görüntülenebilir. Oysa kemik sintigrafisi ile %1 gibi az kemik kaybında bile görüntüleme mümkündür (17).

2.2. Kemik Metastazı Tedavisi

Kemik metastazlarında uygulanacak tedaviler sistemik ve lokal olmak üzere ikiye ayrılır (18).

1- Lokal tedaviler :

- Eksternal radyoterapi
- Cerrahi tedavi

2- Sistemik tedaviler:

- Kemoterapi
- Hormonoterapi
- İmmunoterapi
- Bifosfonatlar
- Analjezikler
- Radyoaktif izotoplar

2.2.1. Lokal Tedaviler

a) Eksternal Radyoterapi

Radyoterapinin en yararlı olduğu metastatik olgular kemik metastazlarıdır. Kemik metastazlarına bağlı ağrı ve patolojik kırıklar palyatif radyoterapi ile büyük oranda giderilmektedir. Genellikle asemptomatik kemik metastazlarında radyoterapi önerilmez ama vertebra, femur boynu-trokanterik bölge, humerus gibi ağırlık taşıyan kemiklerdeki metastazlarda semptom olmasa dahi radyoterapi verilir.

Sistemik tedavilere göre radyoterapi ile yapılan ağrı palyasyonu daha erken ortaya çıkar ve ağrısız dönem daha uzun sürer (19).

b) Cerrahi Tedavi

Kemik metastazlarında patolojik kırık oluştuktan sonra veya sonradan gelişebilecek olan kırıkları önlemek için cerrahi müdahale gerekir. Metastatik kemik tümörlerinde en sık uygulanan lokal cerrahi prosedürler; segmental rezeksiyon, hemijoint replasman ve komposit orteosintizistir. Spinal kord basısı durumunda yapılacak olan cerrahi tedavinin amacı; spinal korda veya o bölgedeki sinirlere bası yapan kitleyi kaldırmaktır. En sık kullanılan cerrahi prosedür laminektomi, dekompresyon ve korpektomidir (20).

2.2.2. Sistemik Tedaviler

a) Sitotoksik Kemoterapi

Kemik metastazlarında kemoterapi ile elde edilen ağrı cevabı %0-30 arasındadır. Vakaların çoğunda kemoterapötik ajanlara direnç gelişimi, ağrının nüks etmesi ve kemik iliği supresyonu görülür. Kemik metastazlarının kemoterapiye verdiği cevap plevral, pulmoner ve karaciğer metastazlarının kemoterapiye verdiği cevaptan daha iyi iken deri ve lenfatik metastazların verdiği cevaptan daha kötüdür (21).

b) Hormonoterapi

Hormonal tedavinin en sık kullanıldığı kanserler prostat ve meme kanseridir. Meme kanseri metastazlarının hormonal tedavisi; ablatif cerrahi yöntemler ve additif

hormonal tedavileriyle yapılmaktadır. Additif hormon tedavisinde kullanılan ilaçlar öncelikle tamoksifen, LHRH agonistleri, aromataz inhibitörleri, progestinlerdir (21).

c) Radyoaktif İzotoplar

Bu tedavi yönteminde tümör hücrelerinin orta ve yüksek enerjili beta partikül radyasyonu etkisi kullanılarak tahrip edilmesi söz konusudur. Daha çok osteoblastik kemik metastazlarında etkilidirler (21).

d) Bifosfonatlar

Bifosfonatlar pirofosfat analoglarıdır. Kemik remodeling' inin aktif olduğu alanlarda kemiğe bağlanırlar. Klinikte hızlı kemik turnover' ı ve osteolitik aktivitenin arttığı durumlarda faydalıdır. Bu klinik çerçeve içinde kemiğin Paget hastalığı, çeşitli klinik nedenlere bağlı osteoporoz ve malign kemik hastalıkları yer alır.

Bifosfonatlar in vitro ve in vivo olarak kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Kanser hastalarında, osteolizin bifosfonatlar ile inhibisyonunun maligniteye sekonder hiperkalsemi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kanser ile ilişkili iskelet sistemine ait morbidite, kemik ağrısı, patolojik kırıklar ve radyoterapi ihtiyacını geciktirme veya önlemede de etkilidirler (22).

Bifosfonatların asıl etkisi osteoklast fonksiyonlarının inhibisyonudur. Bifosfonatların başka bir mekanizması da, tümör hücrelerinin kemiğe adezyonunun inhibisyonudur. Bifosfonatlar prostat ve meme kanserinde mineralize olan ve olmayan kemikte ekstraselüler matrikse tümör hücrelerinin yapışmasını inhibe ederler (22).

Hayvan modellerinde bifosfonatların kırıkta ve kemik yıkımını önlediği, kemik metastazını önlediği ve sıklığını azalttığı gözlenmiştir (22).

Gerek osteoporoz, gerekse metastatik kemik hastalıklarında bifosfonat tedavisinde gizli vitamin D eksikliği olan hastalarda istenmeyen sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Vitamin D eksikliği, bifosfonat tedavisinin artmış toksisitesiyle ilişkilidir. Bu yüzden, bifosfonat tedavisi sırasında vitamin D takibi önerilmekle beraber, tedaviye kalsiyum ve vitamin D preparatları ilave edilmesi uygun görülmektedir (22).

2.3. Bifosfonat Tedavisinin Yan Etkileri

Bifosfonatın oral verildiği durumlarda hastalar gastrointestinal sisteme ait yan etkiler (ishal, bulantı ve karın ağrısı) açısından uyarılmalıdır (kanıt düzeyi A). Geçici olarak ortaya çıkan akut reaksiyonlar analjezik ile tedavi edilebilir ve tedavi kesilmesini gerektirmez (kanıt düzeyi B). Elektrolit imbalansını engellemek için kalsiyum ve D vitamini tedavisinin eklenmesi düşünülebilir (kanıt düzeyi B). Böbrek yetmezliği olan hastalar kreatinin klirensi, serum elektrolit düzeyi ve albüminüri ile takip edilmelidir (kanıt düzeyi B). Bu hastalar daha düşük doz ve uzun infüzyon süresi ile bifosfonat almalıdır (kanıt düzeyi C). Böbrek yetmezliği olan hastalarda optimal böbrek tolerabiliteli bifosfonatların tercih edilmesi önerilir (kanıt düzeyi D). Diğer nadir ama ciddi yan etki ise bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozu (BONJ) dur (23).

2.4. Zoledronik Asit Yan Etkileri

Zoledronik asit, imidazol halkalı yan zinciri olan, heterosiklik azot içeren üçüncü kuşak bir bifosfonattır. Diğer bifosfonatlardan farkı, halka yapısında ikinci azot atomunun bulunmasıdır (24).

Kemik metastazı olan kanser hastalarında kullanılan zoledronik asit tedavisinin en sık görülen yan etkileri; halsizlik, anemi, kas ağrıları, ateş ve bacaklarda ödem, böbrek yetmezliği, hipokalsemidir. İlk kez zoledronik asit infüzyonu alanlarda grip benzeri semptomlar görülmüştür.

Zoledronik asit tedavisi alan multiple myelom hastalarında çene nekrozu nadir görülen bir yan etkidir (24,25).

Kardiyovasküler yan etkileri ise; atriyal fibrillasyon, hipertansiyon ya da hipotansiyon ve bradikardidir. Yaklaşık 3900 hastada yapılan HORIZON-PFT çalışmasında zoledronik asit alan hastalarda AF riski normal popülasyona göre 2 kat artmış olduğu gösterilmiştir (26). Black ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaklaşık 7700 hastada, Cummings ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaklaşık 6500 hastada zoledronik asit ve aledronat kullanımının AF riskini arttırdığı gösterilmiş; ancak kardiyovasküler mortalite ve inme riskinde anlamlı bir artış saptanmamıştır (22).

2.5. Aritmiler

Aritmileri kaynak aldıkları yerlere, oluşum mekanizmalarına veya klinik şekillerine göre farklı sınıflamak mümkündür. Aksesuar yolların kullanıldığı ve ventriküllerin de reentran halkanın içinde yer aldığı taşikardileri de içine alması bakımından aritmileri supraventriküler ve ventriküler aritmiler olarak iki başlık altında sınıflamak uygun olacaktır (27).

2.5.1. Aritmilerin Sınıflandırılması

A- Supraventriküler Aritmiler

Supraventriküler aritmiler ventrikül dışı kalp dokularından, özellikle atriyal dokudan kaynaklanan aritmilerdir.

- Sinüs aritmileri
- Atriyal aritmiler
- Kavşak aritmileri
- Reentran taşikardiler

B- Ventriküler Aritmiler

Ventriküllerden kaynaklanan aritmilerdir.

- Ventriküler erken vuru
- İdioventriküler ritm
- Akselere ventriküler ritm
- Ventriküler taşikardi
- Ventriküler fibrilasyon

2.5.2. Atriyal Fibrilasyon Tanımı Ve Etiyolojisi

Atriyal fibrilasyon, koordinasyonsuz atriyal aktivite ve bunun neden olduğu atriyal mekanik fonksiyonların bozulmasıyla karakterize supraventriküler bir taşiaritmidir. Elektrokardiyografide tutarlı P dalgaları, amplitüd, biçim ve zamanlama açısından değişken osilasyonlar ya da fibrilatuar dalgalarla yer değiştirir ve ventrikül yanıtı

düzensizleşir (28). Atriyal fibrilasyon genel popülasyonun %1-2' sinde görülen, en yaygın rastlanılan sürekli kardiyak aritmidir. Framingham çalışmasında hayat boyu AF gelişme riski 40 yaşından sonra erkeklerde %26, kadınlarda %23 olarak bildirilmiştir (29). Konjestif kalp yetersizliği (KKY) hikayesi, kalp kapak hastalığı ve inme, sol atriyal genişleme, anormal mitral veya aort kapak fonksiyonu, sistemik hipertansiyon (HT), obezite ve ileri yaş AF gelişimi ile yakından ilişkilidir (28).

Tablo 2. AF oluşumuna katkıda bulunan faktörler

Yaş	Erkek cinsiyet
Alkol ve kokain kullanımı	DM
Aort darlığı ve yetmezliği	Obezite
Atriyal septal defekt	Sigara
Otonomik disfonksiyon	HT
Kardiyak ve torasik cerrahi	Hipokalemi
Kardiyomegali	Hipovolemi
Kronik akciğer hastalığı	Hipertiroidi
Konjenital kalp hastalığı	Sistemik enfeksiyon
Konjestif kalp yetmezliği	Aşırı kahve alımı
Koroner arter hastalığı	İlaçlar
Sol atriyal genişleme	Neoplastik hastalıklar
Sol ventrikül hipertrofisi	Miyokard enfarktüsü
Sol ventrikül disfonksiyonu	Pulmoner emboli

Etiyolojisine bakıldığında iskemik kalp hastalığı muhtemelen AF' nin altta yatan sebeplerinden en sık karşılaşılanıdır. Tüm aritmilerde olduğu gibi AF gelişen hastalar değişik klinik tablolarda prezente olabilir. Genel semptomlar çarpıntı hissi, yorgunluk, nefes darlığı, terleme şeklinde olabilir. Nadiren hastalar göğüs ağrısı, pulmoner ödem veya senkop ile başvurabilir. Yeni gelişmiş tromboembolik inmelerin %10 - 40' unda AF saptanmıştır (28).

İlk 48 saat içinde yeni gelişmiş atriyal fibrilasyona akut atriyal fibrilasyon denilir. Rekürren ataklar halinde ancak 1 hafta içinde kendiliğinden sonlanan atriyal fibrilasyona paroksizmal; 1 haftadan daha geç bir süre sonrasında kendiliğinden sonlanmayan AF' ye persistent AF denilir. Hiçbir şekilde sinüs ritmine girmeyen AF' ye ise permanent atriyal fibrilasyon denir (29).

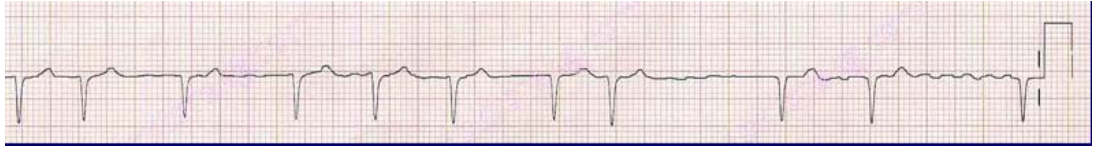
Özellikle kadınlarda uzun dönemde AF; inme, kalp yetersizliği ve bütün nedenlere bağlı mortalite riskini arttırmaktadır. Atriyal fibrilasyon hastalarında mortalite sinüs ritmi olan hastaların yaklaşık iki katıdır ve bu alttta yatan kalp hastalığının şiddet derecesi ile bağlantılıdır (30). COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) ve Val7 Heft (Valsartan Heart Failure Trial) gibi geniş kapsamlı kalp yetersizliği çalışmalarında AF' nin güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (31,32). Kalp yetersizliği AF' ye zemin hazırlamakta, AF' nin yol açtığı hemodinamik instabilite de hastaların prognozunu daha da kötüleştirmektedir (33).

2.5.3. Atriyal Fibrilasyonun Elektrokardiyografi (EKG) Bulguları

Atriyum fibrilasyonu görsel olarak organize olmayan, etkili atriyum kontraksiyonu olmaksızın atriyum depolarizasyonu ile karakterizedir. Elektrokardiyografide sinüs ritmindeki P dalgaları yerini fibrilasyon dalgalarına bırakır.

Atriyum fibrilasyonundan şüphelenilirse 12 derivasyonlu EKG ve 1 dakikalık ritim şeridi tanıyı doğrulamak için alınmalıdır. Eğer PAF' dan şüpheleniliyorsa 24 saat ambulatuvar EKG elde edilmelidir (34).

Şekil 1. AF elektrokardiyogram örneği



2.5.4. Atriyal Fibrilasyon Tedavisi

AF tedavisinde üç ana hedef vardır. Bunlar;

- kalp hızı denetimi,
- tromboembolinin önlenmesi ve
- ritm bozukluğunun önlenmesidir.

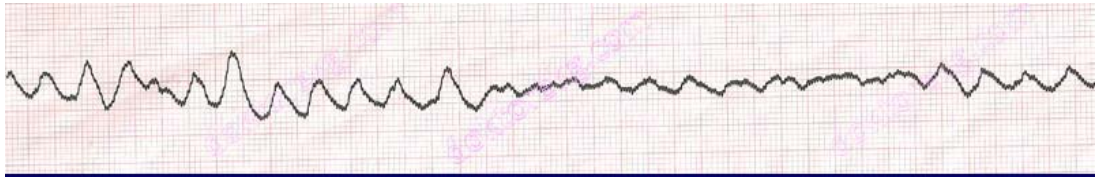
Başlangıçtaki tedavi kararında esas olarak kalp hızı denetimi ya da kalp ritmi denetimi stratejisi temel alınır. Ritim denetimi esnasında sinüs ritmine geri dönülmesi ve sinüs ritminin idamesine çalışılır. Sinüs ritmine geri dönme

farmakolojik ve eksternal elektriksel (DC) kardiyoversiyon ile yapılır. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ister kalp hızı denetimi, ister kalp ritmi denetimi benimsensin, tromboembolinin önlenmesine yönelik antitrombotik tedavi üzerinde durulmalıdır (28).

2.5.5. Ventriküler Fibrilasyon

Ventriküler fibrilasyon sol ventrikülün hızlı ve asenkron kontraksiyonu ile karakterizedir. VF’ de yüzey elektrokardiyogram hızlı, irregüler, dismorfik bir paterndedir ve belirgin QRS kompleksleri izlenmez. Ventriküler fibrilasyon hastane dışı kardiyak arreste yol açan aritmilerin en sık görülenidir. Koroner arter hastalığı ve MI, VF ve kardiyak arrestin en sık sebebidir. Ventriküler fibrilasyonun diğer sebepleri; dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, miyokardit, valvuler kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı, ilaçlar ile proarritmi, asit-baz elektrolit anormallikleri, uzun QT sendromu, kısa QT sendromu ve Wolf parkinson white (WPW) sendromu olan hastada atriyal fibrilasyondur. Kardiyak arrestin erken döneminde VF en sık karşılaşılan aritmidir. Ventriküler fibrilasyon hastalarına acil defibrilasyon uygulanmalıdır. Hastalar stabilize olduktan ve bütün geri dönüşümlü VF nedenleri düzeltildikten sonra VF arresti geçirmiş hastaların çoğuna ICD implantasyonu yapılmalıdır. Defibrilatör implantasyonu kardiyak arrest geçirmiş hastaların tedavisinde temel destektir (35).

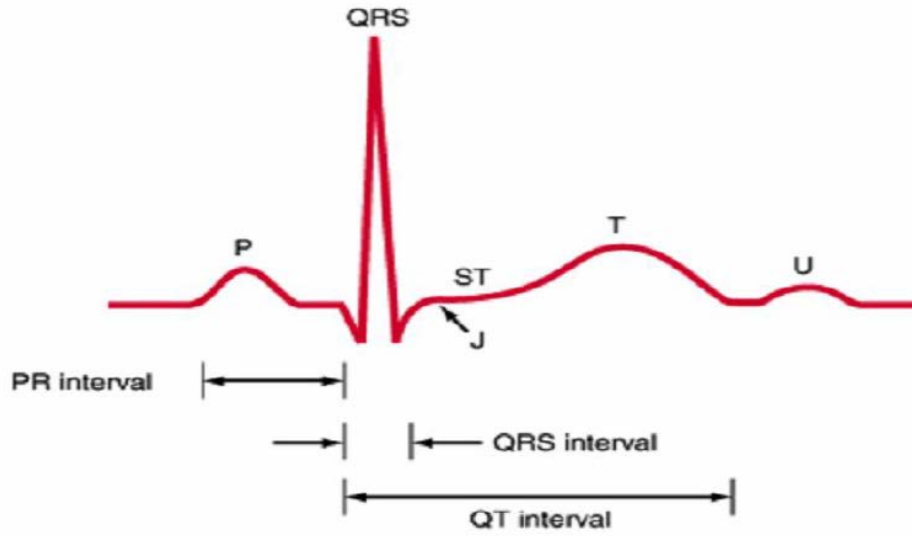
Şekil 2. VF elektrokardiyogram örneği



2.6. QT Mesafesi

Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta dönüşüne kadar geçen süre QT mesafesi olarak adlandırılır.

QT mesafesi, ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen süreyi yansıtır. Erişkinlerde 0.35 ile 0.44 saniye arasında değişir. QT mesafesi kalp hızıyla değişkenlik gösterdiği için, Bazzet formülü ile düzeltilerek hesaplanır. Düzeltilmiş QT mesafesi (QTc), QT mesafesinin RR mesafesinin kareköküne bölünmesiyle elde edilir. Düzeltilmiş QT mesafesinin üst sınırı 0.46 sn (460 msn)' dir.



Şekil 3. Normal elektrokardiyogram örneği

Bu süre çeşitli sebeplerle değişebilir. Bunlar,

- Elektrolit bozuklukları (Ca, K)
- Bazı ilaçlar (antiaritmikler, psikotrop ilaçlar)
- Santral sinir sistemi hastalıkları (subaraknoid kanama, menenjit)
- Aritmiler (kronik idiyoventriküler ritim)
- İskemi
- Konjenital uzun QT sendromları
- Hipotermi
- Kalp hızı değişiklikleri

QT mesafesindeki uzama, miyokard enfarktüsünden sonra gelişen aritmilerin ve kötü prognoz tahmininde de rol oynar. Kalp yetersizliğinde izlenen ani ölümlerle artmış QT dağılımı arasında yakın ilişki saptanmıştır.

2.7. QT Dispersiyonu

Elektrokardiyografideki en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesi arasındaki farka QT dispersiyonu (QTd); eğer düzeltilmiş QT mesafeseleri kullanılırsa da düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) denir. Ventrikül repolarizasyonundaki bölgesel farklılığı gösterir. 40 msn ile 50 msn arasındaki değerler normal olarak kabul edilir.

Homojen olmayan miyokard repolarizasyon zamanının nedeni, bölgesel ileti yavaşlaması veya ileti yolu değişmesi sonucu aksiyon potansiyeli süresindeki gecikme ile açıklanmaktadır. QT dispersiyonu ne kadar fazla ise ventriküler repolarizasyon homojenitesi o kadar azdır ve dolayısıyla ventriküler instabilite o kadar fazla demektir.

Non homojen ileti değişimi, monofazik aksiyon potansiyeli ölçüleriyle gösterilebilir ancak girişimsel elektrofizyolojik çalışmalar gerektiği için rutin olarak kullanılmamaktadır. Ventriküllerin farklı bölgelerindeki homojen olmayan ileti hızları veya repolarizasyon re-entry mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere ve sonucunda ani kalp ölümlerine sebep olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Kliniğinde Mayıs 2011-Nisan 2012 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya zoledronik asit verilen kemik metastazı olan kanser hastaları alındı. Çalışmada 37 hasta prospektif olarak zoledronik asit kullanımına bağlı gelişebilecek kardiyak yan etkiler ve EKG parametreleri üzerindeki etkisi açısından değerlendirildi. Tüm hastalardan sözlü ve yazılı onamlar alındı. Çalışma yerel etik komiteye sunulup onay alındıktan sonra başlatıldı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1- Kanser tanısı olması,
- 2- Yeni tanı kemik metastazı saptanması

Çalışma dışında bırakılma kriterleri

- 1- Malign hiperkalsemi saptanması,
- 2- Hiperpotasemi saptanması,
- 3- Acil hemodiyaliz endikasyonu olması,
- 4- Antiaritmik ilaç kullanımı,
- 5- Antihipertansif ilaç kullanımı,
- 6- Kontrolsüz Diyabet olması,
- 7- İskemik kalp hastalığı öyküsü olması.

3.2. İlaç Uygulaması

Kemik metastazı saptanmış hastalara endikasyonla uygulanan zoledronik asit 4 mg, 21-28 günlük sikluslarla, %0,9 100 cc sf içinde 15 dakikada intravenöz yolla verildi.

3.3. Elektrokardiyografi Ölçümleri Ve Hesaplamalar

Ölçümlerde standart 12 derivasyonlu EKG kayıtları kullanıldı. Elektrokardiyografi çekimleri zoledronik asit uygulamasının hemen öncesinde gerçekleştirildi. Ayrıca ölçümler zoledronik asit verildikten 60 dk sonra da tekrarlandı. Elektrokardiyografi çekimlerinde kayıtlar 25 mm/sn olacak şekilde alındı. Elde edilen EKG kayıtları tarayıcı vasıtasıyla 200 ppi çözünürlükte resim dosyası (JPG uzantılı olarak) olarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Resim dosyası olarak kaydedilen EKG kayıtlarında 12 derivasyonda QT ve RR aralığı Adobe Photoshop CS4 programı kullanılarak ölçüldü. Bazett formülü ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$) kullanılarak düzeltilmiş QT aralığı (corrected QT= QT_c) hesaplandı.

Tüm derivasyonlarda elde edilen en uzun düzeltilmiş QT (QT_{cmax}) ve en kısa düzeltilmiş QT (QT_{cmin}) değerinin farkı QT dispersiyonu olarak alındı ($QT_d = \text{en uzun } QT_c - \text{en kısa } QT_c$).

3.4. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı ve temel veriler, normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standart sapma ve normal dağılım göstermeyenlerde medyan ve düşük-yüksek aralık olarak belirtildi. Grup karşılaştırmalarında, yine veri dağılımına göre parametrik test olarak Student' s t-test veya non-parametrik Mann- Whitney U testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler Paired Sample test ile hesaplandı. Tüm P değerleri çift yönlü olarak hesaplandı. İstatistik hesaplamalarda SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sonuçlar % 95' lik güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

Hasta grubunda 21 kadın, 16 erkek hasta mevcut iken, kontrol grubunda 24 kadın, 16 erkek mevcuttu. 14 hastada meme kanseri, 8 hastada kolorektal kanser, 4 hastada akciğer kanseri, 4 hastada mide kanseri, 5 hastada prostat kanseri, 1 hastada renal kanser, 1 hastada over kanseri tanısı mevcuttu. 10 hastada kemik metastazı ile beraber diğer organ metastazları da mevcuttu. Kemik dışı en sık metastaz yeri 5 hastada karaciğer, 3 hastada akciğer, 1 hastada over , 1 hastada ise yumuşak doku idi. Hastaların ortalama yaşı 48.9 ± 16.3 olup, 26 ile 80 arasında değişiyordu.

Tablo 3. Tüm çalışma popülasyonunun laboratuvar değerleri ve yaş ortalamaları

Parametreler	Hasta Grubu (n:37)	Kontrol Grubu (n:40)	Tüm Çalışma Grubu (n:77)
Yaş (yıl)	53.70± 14.10 (80-26)	44.63± 17.22 (75-16)	48.99± 16.34 (75-16)
Hb (g/dl)	11.33± 1.53 (14-8)	13.13± 1.31 (16-11)	12.26± 1.68 (16-8)
AST (U/l)	35.78± 15.00 (253-7)	23.92± 9.23 (54-10)	29.62± 19.00 (253-7)
ALT (U/l)	29.51± 21.68 (104-7)	20.43± 12.64 (68-5)	24.79± 18.04 (104-7)
Ca (mg/dl)	9.7± 0.77 (11-7.3)	9.12± 0.47 (10-8.6)	9.40± 0.69 (11-7.3)
Trombosit(1000/μl)	235.03± 109.72 (579-77)	253.40± 55.68 (366-155)	244.57± 85.90 (579-77)
Lökosit (1000/μl)	7.22± 3.34 (17-2.5)	7.08± 1.72 (10.6-4.5)	7.14± 2.61 (17-2.5)
Kreatinin (mg/dl)	0.95± 0.23 (1.6-0.7)	0.71± 0,15 (1-0.5)	0.83± 0.23 (1.6-0.5)

Hb: Hemoglobin, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, Ca: Kalsiyum.

Tablo 4. Hasta grubu ile kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin ve yaş ortalamalarının kıyaslanması

Parametre	Hasta Grubu (n: 37)	Kontrol Grubu (n:40)	p Değeri
Yaş (yıl)	53.70±14.1	44.63± 17.22	0.860
Hb (g/dl)	11.33±1.53	13.13± 1.31	0.260
AST (U/l)	35.78±17	23.93±9.23	0.020
ALT (U/l)	29.51± 14.1	20.43± 9.2	0.010
Ca (mg/dl)	9.70±0.77	9.12±0.47	0.003
Trombosit (1000/µl)	235.03±109.72	253.40±55.68	0.006
Lökosit (1000/µl)	7.21± 3.34	7.08±1.72	0.002
Kreatinin (mg/dl)	0.95± 0.23	0.71±0.15	0.040

(p<0.05 istatistiksel anlamlı)

Hb: Hemoglobin, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, Ca: Kalsiyum.

Her iki grubun genel özellikleri karşılaştırıldığında kanser tanıli hastalarda bakılan biyokimyasal parametrelerden AST (35.78), ALT (29.51), Ca (9.70), lökosit (7.21) ve kreatinin (0.95) idi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında serum AST (35 vs 23 u/l, p=0.020), ALT (29 vs 20 u/l, p=0,010), Ca (9.7 vs 9.1 mg/dl, p=0,003), lökosit (7.21 vs 7.08 1000/µl, p=0,002) ve kreatinin (0.9 vs 0.7 mg/dl, p=0,040) daha yüksek bulundu.

Ancak kanser tanısı alan hastalarda trombosit (235.03-253.40 1000/µl, p=0,006) değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük idi. Buna karşılık Hb değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tüm hasta grubunda zoledronik asit uygulanmadan önce EKG' de ölçülen Pmax, Pmin, Pdisp, QTmax, QTmin, QTdisp süreleri tablo 5' de görülmektedir.

Tablo 5. Hastaların ve kontrol grubunun bazal EKG bulguları

Parametreler	Sonuçlar
P min	0.05±0.01 (0.08-0.02)
P max	0.10±0.02 (0.16-0.04)
P disp	0.05±0.02 (0.12-0.02)
QT min	0.38±0.07 (0.60-0.20)
QT max	0.38±0.08 (0.50-0.30)
QT disp	0.10±0.02 (0.20-0.10)

Kanser tanılı hastaların ve kontrol grubunun bazal EKG' leri karşılaştırıldığında (tablo 6); QT maximum' un istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı (0.44 vs 0.32, p=0,0001), QT minimum 'un ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği (0.34 vs 0.42, p=0,004) saptanmıştır. Ancak QTdisp, Pmax, Pmin, Pdisp değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Tablo 6. Her iki grubun bazal EKG' lerinin kıyaslanması

Parametreler	Grup 1 (n: 37)	Grup 2 (n: 40)	p değeri
P min	0.04±0.01	0.05±0.01	0.800
P max	0.01± 0.02	0.10±0.01	0.130
P Disp	0.05±0.01	0.04±0.02	0.760
QT min	0.34±0.06	0.42±0.04	0.004
QT max	0.44± 0.06	0.32± 0.04	<0.001
QT Disp	0.1±0.02	0.1±0.02	0.800

(p<0.05 istatistiksel anlamlı)

Tüm hasta grubunda zoledronik asit uygulamasından 60 dakika sonra ölçülen EKG' de Pmax, Pmin, Pdisp, QTmax, QTmin, QTdisp süreleri tablo 7' de görülmektedir. Yapılan çalışmada Pmax, Pmin, Pdisp ve QTdisp değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik gösterilmiş olmasına karşın QTmax ve QTmin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Tablo 7. Zoledronik asit aldıktan 1 saat sonraki EKG bulguları

Parametreler	Hasta Grubunun sonuçları (n:37)
P min	0.05±0.02
P max	0.10±0.02
P disp	0.05±0.02
QT min	0.34± 0.06
QT max	0.45±0.07
QT disp	0.11±0.03

Tablo 8. Kanser hastalarının zoledronik asit tedavisi öncesi ve 1. saatinde çekilen EKG' lerin karşılaştırılması

Parametreler	0. saatte çekilen EKG	1. saatte çekilen EKG	p değeri
P min	0.05±0.02	0.05±0.02	0.760
P max	0.10±0.02	0.10±0.02	0.480
P disp	0.05±0.02	0.05±0.02	0.200
QT min	0.34± 0.06	0.34± 0.06	0.740
QT max	0.45±0.06	0.45±0.07	0.420
QT disp	0.11±0.02	0.11±0.03	0.570

Zoledronik asit tedavisi öncesi ve sonrası kanser hasta grubunda bakılan EKG parametrelerinden Pmax, Pmin, Pdisp, QTmax, QTmin, QTdisp değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Literatürde zoledronik asit kullanımı ile kardiyak aritmi arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır.

P dalga dispersiyonunun artması, altta aşık bir kalp hastalığı olmaksızın atriyal fibrilasyon için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (36). Artmış P dispersiyonu ile atriyal fibrilasyonu arasındaki anlamlı ilişki hipertansiyon, diyaliz, koroner by-pass yapılmışlarda, KOAH, hipertiroidi ve hipotiroidili hastalarda gösterilmiştir (36-39). Bu araştırmaların birçoğunda artmış P dispersiyonu Pmax süresindeki artışa bağlıydı. QT dispersiyonu ise ventriküler aritmi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (40). Özellikle QT dispersiyonu >100ms olanlarda ciddi ventriküler aritmi riski olduğu bulunmuştur (40). Rotterdam çalışmasında da 6000 den fazla erişkin incelenmiş olup, diğer tüm bilinen risk faktörleri eşitlendiğinde artmış QT dispersiyonunun kardiyak mortalitede artış yaptığı gösterilmiştir (41). Atriyal ve ventriküler aritmilerin iyi bir göstergesi ve prediktif bir marker olarak kabul edilmesinden dolayı çalışmamızda ZA alan hastalarda ilaç öncesi ve ilaçtan 60 dk sonra EKG' de bu parametreleri araştırdık.

37 kemik metastatik kanser hastası ve 40 kontrol grubundan oluşan ve zoledronik asit infüzyonunun erken dönem aritmi potansiyelinin araştırıldığı çalışmamızda kemik metastatik kanser hastalarında ZA infüzyonu ile EKG' de QTdisp, Pdisp ve diğer ritim bulgularında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgu ile ZA alan hastalarda akut dönemde bu ilacın negatif bir aritmojenik etkisinin olmadığı ortaya konulmuş oldu. Kemik metastatik kanser hastalarında kontrol grubuna göre karaciğer fonksiyonlarında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek değerler, trombosit değerlerinde istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük değerler ve serum kreatinin ile kalsiyumda istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde daha yüksek olması muhtemelen kanser ve metastazlarının sistemik tutulumuna bağlı olduğu düşünüldü. Yine bu bulgularında klinik olarak aritmi riskine ek bir katkı sağlamadığı da çalışmamızda gösterilmiş oldu.

Atriyal fibrilasyon en sık görülen kardiyak aritmi olup 60 yaş altında %1 iken 80 yaşında bu sıklık %9' a ulaşmaktadır (42). AF sıklıkla hipertansiyon, kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi, mitral stenoz, tirotoksikoz, aşırı alkol tüketimi ve

kalp cerrahisi ile ilişkilendirilmiş olup biz çalışmaya aldığımız hastalarda bu hastalıkları dışlamıştık.

Bifosfonatlar ise özellikle osteoporoz tedavisinde, malign hastalarda kemik metastazı varlığında ve Paget hastalığında sık kullanılan ilaçlardır (43). Amerika' da yaklaşık 30 milyon oral bifosfonat reçetesi yazılmıştır. Bu kadar çok sık reçete edilen bifosfonatların da son yıllarda bazı gözlemsel çalışmalarda kardiyak aritmiler, özellikle AF riskinde artış yaptıkları gösterilmiştir. Bu çalışmaların ilki olan HORIZON çalışmasında yaklaşık 7800 postmenapozal osteoporoz tanısı alan kadın hastaya ZA başlanmış olup 3 yıllık takipte bu hastalarda vertebral ve non-vertebral kırık riskinde anlamlı azalma sağlanmıştır (44). Ancak bu çalışmada plasebo grubuna göre aritmi riskinde anlamlı artış saptandı (%6.9 vs %5.3, P=0.003). Yine ciddi yan etkiler içinde fatal, hastane yatışı gerektirecek, morbidite artışı yapacak düzeyde de AF saptanan hasta sayısı ZA grubunda daha fazlaydı (50 vs 30 hasta, P=0.001). Bu çalışmada ciddi yan etki ile sonuçlanan 50 hastadan 47 tanesinde semptomlar ZA infüzyonundan 30 gün sonra gelişmişti ancak EKG' de aritmojenik bulgulara (Pdisp ve QT disp) bakılmamıştı. HORIZON çalışmasını takiben yayımlanan başka bir çalışmada (FIT çalışması) yaklaşık 6500 postmenapozal kadında oral alendronat kullanımı ile plasebo karşılaştırılmıştır ve AF sıklığı 47 (%1.5)' ye karşın 31 (%1) olarak bulunmuştur (45).

Bu çalışmaları takiben yapılan randomize-çift kör çalışmalarda ise tartışmalı sonuçlar ortaya konuldu. Daha önceden fraktür gözlenmiş yaklaşık 1100 hastalık bir çalışmada ZA infüzyonu ve plasebo karşılaştırılmış ve her iki grupta da benzer aritmi ve AF sıklığı bulunmuştur (%2.8' e karşın %2.6, P>0.5) (46). Yaklaşık 15000 postmenapozal kadının dahil edildiği faz-3 bir çalışmada risedronat kullanımı ile plaseboya göre AF riskinde anlamlı bir artış saptanmadı (47). Danimarka' da yapılan gözlemsel bir çalışmada yaklaşık 13500 AF ve atriyal flutter saptanan kadın ile 68000 kişilik kontrol grubunda, her iki grup arasında bifosfonat kullanımları açısından fark bulunamamıştır ama bu çalışmada AF saptanan hastaların ancak %3.2' si (435 hasta) bifosfonat kullanıyordu (48). Ancak yine aynı toplumda yapılan daha geniş bir taramada bu sefer AF' si olan ve bifosfonat kullanan hastalar araştırılmış ve 15795 hasta grubu ile 31590 kontrol grubu karşılaştırılmıştır (49). AF riskinde 1.29 kat bir artış bulunmuştur (CI 1.17-1.41). Yine de bu anlamlı değer diğer komorbid

durumların dışlanması sonra azalmıştır ve araştırmacılar tarafından altta kardiyak bir sorun varken kullanılan bifosfonatların aritmiyi ve AF' yi tetikleyebileceği görüşü belirtilmiştir. Amerikada FDA' nın yaptığı bir araştırmada, yaklaşık 20 bin bifosfonat kullanan ve 19 bin plasebo kontrolünden oluşan data araştırmasında; her 2 grup arasında 6.ay ve 3.yılda AF risklerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır ve AF riski binde 3 gibi oldukça düşük oranda bulunmuştur (50). İngiltere' de yapılan benzer bir çalışmada da AF riski ile bifosfonat kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (51). Multiple myeloma ve meme kanserli hastalardan oluşan bir çalışmada pamidronat ile ZA kardiyak yan etki açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada plasebo grubu olmamakla birlikte PA kullananlarda ZA' ya göre daha fazla AF saptandı (%2.2 vs %0.5, P=0.18) (52). Bu konuda yapılan 2 meta-analizin ilkinde ciddi olayla sonuçlanan AF riskinde anlamlı artış bulunurken (odd oranı 1.47, P=0.04) ciddi komplikasyona yol açmayan AF de anlamlı bir artış bulunmadı (P=0.15) (53). Diğer meta-analizde ise Mak ve arkadaşları bifosfonat kullanımı ile AF arasında doğrusal bir ilişkinin olduğunu gösterdiler (54). Bu çalışmalarda elde edilen verilerin birçoğu ilaç güvenilirlik gözlemlerinden oluşmaktadır. Yine “ciddi olayla sonuçlanan AF” terimi araştırmacılara göre değişebilen bir terim olup yorum ve sonuç farklılıklarına yol açabilmektedir. Nitekim bazı çalışmalarda %4' lere yakın AF riski varken bazı çalışmalarda bu oran ancak binde 3 olarak bulunmuş olması da bu görüşümüzü desteklemektedir. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda sıklıkla klinik olarak AF' den şüphelenilmiş, düzenli bir EKG kaydı olmadığından paroksizmal AF' ler atlanmıştır. Yine EKG çekimi olan çalışmaların hiçbirinde EKG' deki aritmojenik faktörler (QT disp, Pdisp, vs) bakılmamış veya bildirilmemiştir. Bu anlamda bizim çalışmamız literatürdeki ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmaların büyük çoğunluğu kanser dışı yani osteoporoz hastalarında yapılmıştır.

Bizim toplumumuzda yapılan bir çalışmada Yazıcı ve arkadaşları; 52 kemik metastatik kanser hastasında ZA öncesi ve infüzyon günü Holter monitörizasyonu ile kardiyak aritmileri araştırmışlardır. Bu çalışmada ZA öncesi %46 oranında hastalarda supraventriküler (SVT) ve ventriküler taşikardi (VT) saptanmış, ZA infüzyonu esnasında SVT %28.8 ve VT %26.9 oranında saptanmıştır. ZA infüzyonunun 19. saatinde ise SVT sıklığı %92.3 ve VT sıklığı %78.8 oranına yükselmiştir. İki hastada da Mobitz tip 2 blok gözlenmiştir (55). Bu çalışma kemik

metastatik kanser hastalarında yapılmış olması sebebiyle bizim çalışmamıza benzerdi. Ancak ilaç infüzyonunun öncesinde de yaklaşık %50 hastada Holterde SVT ve VT ataklarının olması aritmi riski olanlarda ZA infüzyonunun aritmiyi daha fazla tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Yine Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların çoğu kemik metastazı öncesi dönemde de antrasiklin gibi kardiyak hasar yapabilecek ajan almışlardır. Bizim çalışmamızda ise hastaların daha önceden kemoterapi öyküsü yoktu ve bazal EKG' lerinde herhangi bir aritmi saptanmamıştır. Yine bu çalışmada EKG parametrelerinden Pdisp, Pmin, Pmax, QTdisp gibi aritmi öngörücü parametrelere bakılmamıştır.

Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada serebral palsiye bağlı osteoporotik çocuklarda yılda 3 kez pamidronat infüzyonu ile aritmi riski araştırılmıştır. Bu çalışmada pamidronat öncesi ve sonrası QTdisp' nu bakılmıştır ve ilaç sonrası hipokalsemi sıklığı artmışken, QTdisp' da anlamlı artış saptanmıştır (390 ms' den 403ms' e uzama olmuştur, $P<0.0001$) ve %7 hastada ileri derecede QT uzaması ($QT>440$ ms) saptanmıştır. Bu çalışmada kalsiyum düşüklüğünün QT uzamasında önemli bir risk oluşturduğu vurgulanmıştır (56).

124 kemik metastatik kanser hastalı bir çalışmada, Arslan ve arkadaşları 1 yılın üzerinde ZA kullanımına bağlı aritmi sıklığı araştırmışlardır. Bu çalışmada hiçbir hastada AF saptanmamış sadece %15 SVT ve %5.7 ventriküler ekstrasistol gözlenmiştir. Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar veren bu çalışmada Pdisp ve QTdisp gibi parametrelere bakılmamıştır (56).

Kardiyak aritmiler sıklıkla 3 mekanizmadan biri ile oluşur. Bunlar anormal otomatisite, elektriksel aktivitede tetiklenme ve reentry mekanizmasıdır (57). Reentry mekanizması SVT ve VT aritmilerinden en sık sorumlu mekanizmadır. Reentran taşikardi oluşması için anatomik ve elektriksel bir patoloji gereklidir. Bunlar fibrozis, ilaçlar veya hormonal etkilere bağlı oluşabilir (57,58). ZA kronik dönemde intrasellüler miyokardiyal elektrolit imbalansı veya reentry mekanizmasında artış yapabileceği ve bu yolla ZA' nın aritmi mekanizması açıklanabilirdi ancak akut dönemde bu mekanizmalar muhtemelen altta yatan kardiyak bir hasar varlığında aritmileri tetiklemektedir.

Sonuç olarak; bifosfonatların kardiyak aritmileri tetiklediği yönündeki görüş halen tartışmalı bir konudur. Çelişkili sonuçların olması hasta gruplarının heterojenitesinden yani daha önceden alınan kemoterapilere, altta yatan kardiyak hastalıklara bağlı olmaktadır. Bizim çalışmamızda ekokardiyografi ile altta yatan kardiyak anomaliler dışlanmıştı ve daha önceden kemoterapi öyküsü de yoktu. Bizim çalışmamızda akut dönemde EKG parametrelerinde anlamlı değişiklik olmaması ZA'nın erken dönemde altta yatan bir kalp hastalığı olmayan kişilerde aritmi potansiyeli taşımadığını gösterdi. Ancak hipokalsemi, hipomagnezemi veya diğer kemoterapötiklere bağlı gelişebilecek aritmi riskinden dolayı ZA alanlar daha yakın takip edilmelidirler.

6. KAYNAKLAR

1. Go As, Hylek Em, Phillips Ka, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *JAMA*. 2001; 285: 2375.
2. Savelieva I, Camm J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *National Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008; 5: 30– 41.
3. Heeringa J, Van Der Kuip Da, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The rotterdam study. *European Heart Journal*. 2006; 27: 949– 953.
4. Kannel Wb, Benjamin Ej. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Medical Clinics Of North America*. 2008; 92: 17– 40.
5. Cummings Sr, Schwartz Av. Alendronate and atrial fibrillation (letter). *New England Journal Of Medicine*. 2007; 356: 1895- 6.
6. Black Dm, Delmas Pd, Eastell R, et al. Horizon pivotal fracture trial. Once- yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *New England Journal Of Medicine*. 2007; 356: 1809– 1822.
7. Mak A, Cheung MW, Ho RC, Cheak AA, Lau CS. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized, controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2009; 10: 113.
8. Ripamoti C, Fulfaro F, Ticozzi C, Cassuccio A, Conno Fd. Role of pamidronate disodium in the treatment of metastatic bone disease. *Tumori*. 1998; 84: 442- 55.
9. Clain A. Secondary malignant disease of bone. *British journal of cancer*. 1965; 19: 15-29.
10. Toma S, Venturino A, Sogno G. Metastatic bone tumors. *Clinical Orthopaedics And Related Research*. 1993; 295: 246- 251.
11. Gunderman Rb. *Essential radiology: Clinical imaging*. 1 st ed. New York: Thieme. 1998: 346- 355.

12. Brown Hk, Healey J. Metastatic cancer of bone. in: Devita T, Hellman S, Rosenberg A (eds). Cancer: Principles And Practice Of Oncology (6th. ed). Philadelphia, pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2713- 2729.
13. Orr Fw, Lee J, Duivenvoorden Wcm, Singh G. Pathophysiology of bone metastases. Cancer. 2000; 88(suppl 12): 3038- 3046.
14. Hortobagyi Gn. Metastatic bone disease and complications. Seminars in oncology. 2001; (suppl 2): 1- 3.
15. Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE. Osseous metastases of breast cancer. Clinical, biochemical, radiographic and scintigraphing evaluations of response to therapy. Cancer. 1984; 53: 577- 582.
16. Totty WG, McEnery KW, Renner JB et al. Musculoskeletal CT. In Lee JKT, Stanley RJ, Sagel SS, Heiken JP. Computed body tomography with MRI correlation. 3rd. ed. Volume 2. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1998; 1343- 1448.
17. Turk J Nucl Med, 2001 Vol. 10, (Supp) Procedure Guideline For Bone Scintigraphy Turkish Society of Nuclear Medicine Nuclear Oncology Task Group.
18. Paterson Ahg. The potential role of biphosphonates as adjuvant therapy in the prevention of bone metastase. Cancer. 2000; 88(suppl 12): 3038- 3046.
19. Rose Cm, Kagan Ar. The report of expert panel for radiation oncology bone metastasis work group of American College Of Radiology. International Journal Of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1998; 40: 1117- 1124.
20. Blamey RW. British associationof surgicaloncology guidelines: The management of metastatic bone disease in the United Kingdom. European Journal Of Surgical Oncology 1999; 25: 3- 23.
21. Houston SJ, Rubens RD. The systemic treatment of bone metastases. Clinical Orthopaedics And Related Research . 1995; 312: 95- 104.
22. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. Drug Safety Journal. 2009; 32(3): 219- 28.

23. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. Hematology American Society Of Hematology Education Program: 2006; 515: 356- 60.
24. Ibrahim A, Scher N, Williams G, et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. Clinical Cancer Research. 2003; 9: 2394- 2399.
25. Marx RE. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery. 2003; 61: 1115- 1117.
26. John Camm A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. Clinical Therapeutics. 2010 Mar; 32(3): 426- 36.
27. Ömer Kozan. Atrial ve ventriküler aritmiler. Temel Kardiyoloji El Kitabı. 2012; 431- 441.
28. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Europace 2006; 8; 651- 745.
29. Lloyd-Jones Dm, Wang Tj, Leip Ep, ve ark. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study Circulation. 110: 1042, 2004.
30. Benjamin Ej, Wolf Pa, D'agostino Rb, ve ark. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study Circulation. 1998; 98; 946-52.
31. Poole-Wilson Pa, Swedberg K, Cleland Jg, ve ark. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial (COMET): Randomised controlled trial. Lancet. 2003; 362; 7- 13.
32. Maggioni Ap, Latini R, Carsom Pe, ve ark. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: Results from the valsartan heart failure trial (VAL-HEFT). American Heart Journal. 2005; 149: 548- 57.

33. Wang Tj, Larson Mg, Levy D, ve ark. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham Heart Study *Circulation*. 2003; 107: 2920- 5.
34. Mittal S, Movsowitz C, Steinberg Js. Ambulatory external electrocardiographic monitoring: Focus on atrial fibrillation. *Journal American College Of Cardiology*. 2011 oct 18; 58(17) : 1741- 9.
35. Surawicz B. Ventricular Fibrillation. *Journal American College Of Cardiology*. 1985; 5: 43B- 54B.
36. Ramazan Akdemir, Neslihan Ebru Eryaşar, Kudret Çelik, Aşkın Güngüneş, Hakan Cinemre, Cemil Bilir, Nermin Akdemir, Harun Kılıç. Increased P wave dispersion in hypothyroidism: a sign of risk of atrial fibrillation. *Türkış Journal Of Medical Sciences*. 2009; 39 (4): 629- 633.
37. Ozer N, Aytemir K, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Ovünç K, et al. P wave dispersion in hypertensive patients with paroxysmal AF. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23(11 Pt 2): 1859- 62.
38. Szabó Z, Kakuk G, Fülöp T, Mátyus J, Balla J, Kárpáti I, et.al. Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(9) : 1634- 8.
39. Tsikouris JP, Kluger J, Song J, White CM. Changes in P wave dispersion and P wave duration after open heart surgery associated with the peak incidence of AF. *Heart Lung*. 2001; 30(6) : 466- 71.
40. Malik M; Batchvarov VN SO. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *Journal Of American College Of Cardiology*. 2000 Nov 15; 36(6): 1749- 66.
41. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, Van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: The Rotterdam Study. *Circulation*. 1998 Feb 10; 97(5): 467- 72.

42. Michael Pazianas, Juliet Compston and Christopher L-H Huang. Atrial Fibrillation and bisphosphonate Therapy. 2010 Jan 20. DOI: 10.1359/JBMR.091201
43. Drug Topics. Top 200 brand-name drugs by units in 2006. Available at: www.drugtopics.com/drugtopics/PharmacyRFactsRAndR_Figures/Top-200-brand-name-drugs-by-units-in-2006/ArticleStandard/Article/detail/407649?contextCategoryId U7604. Accessed December 9, 2008.
44. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1809– 1822.
45. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1895– 1896.
46. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1799– 1809.
47. Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 357: 712– 713.
48. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2008; 336: 813– 816.
49. Abrahamsen B, Eiken P, Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Intern Med.* 2009; 265: 581– 592.
50. Food and Drug Administration (FDA). The FDA safety information and adverse event reporting program. Available at: www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#bisphosphonates2. Accessed November 15, 2008.
51. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis. *PLoS ONE.* 2009; 4: e4720.

52. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer*. 2003; 98: 1735–1744.
53. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2009; 32: 219– 228.
54. Mak A, Cheung MW, Ho RC, Cheak AA, Lau CS. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized, controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskel Disord*. 2009; 10: 113.
55. Ozan Yazici, Sercan Aksoy, Ozgul Ucar, Nuriye Ozdemir, Mevlut Demir, Mehmet Ali Nahit Sendur, Zafer Arik, Sebnem Yaman, Tulay Eren, Dogan Uncu, Nurullah Zengin. Arrhythmias during and after zoledronic acid infusion patients with bone metastasis. *Med Oncol*. 2013; 30: 609.
55. Anya Rothenbuhler, Isis Marchand, Pierre Bougne` res, and Agne` s Linglart. Risk of Corrected QT Interval Prolongation after Pamidronate Infusion in Children. *JCEM*. 2010; 95 (8): 3768.
56. Cagatay Arslan, Sercan Aksoy, Omer Dizdar, Didem S. Dede, Hakan Harputluoglu, Kadri Altundag. Zoledronic Acid and Atrial Fibrillation in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2011; 90: 425- 430.
57. Moss AJ, Kass RS Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* . 2005; 115:2018–2024.
58. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* . 2003; 89: 1363–1372.

7. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı



TOPLANTI TARİHİ : 19/04/2011
TOPLANTI NO : 2011/04

KARARLAR :

1- İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2011-48-19/04 Protokol no'lu "Zoledronik Asid Alan Hastalarda EKG Bulguları" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç.Dr. Şerefden AÇIKGÖZ
Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkan Vekili