



Demir Karboksimaltoz Tedavisi Sonrası Hipofosfatemi Sıklığı: Tek Merkez Deneyimi

Incidence of Hypophosphatemia after Ferric Carboxymaltose Treatment: Single Center Experience

Esra TERZİ DEMİRİSOY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

Amaç: Demir karboksimaltoz (DKM) infüzyonu sonrası hipofosfatemi sıklığını ve hipofosfatemiye etki eden faktörleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Demir eksikliği anemisi (DEA) nedeniyle DKM tedavisi alan 92 hasta çalışmaya alındı. DKM öncesi ve sonrası fosfor, kalsiyum, magnezyum, 25-hidroksi vitamin D, parathormon seviyeleri dosya bilgilerinden kaydedildi. Hipofosfatemi serum fosfor düzeyinin $<2,5$ mg/dL olması, ağır hipofosfatemi de <1 mg/dL olması şeklinde tanımlandı. Hipofosfatemiye öngörmede bazal fosfor düzeyi için cut-off değeri ROC analizi ile $3,4$ mg/dL olarak saptandı.

Bulgular: Hastaların 77'si (%83,6) kadındı. Yaş ortalaması $47,5 \pm 15,5$ (18-85) yıl idi. Hastaların 30'u (%32,6) 500 mg, 62'si (%67,4) ise 1000 mg dozunda DKM tedavisi aldı. DKM tedavisi sonrası 10.-14. gün bakılan serum fosfor düzeyi bazal değerine göre düşük bulundu ($2,22 \pm 0,57$ mg/dL vs $3,34 \pm 0,39$ mg/dL, $p < 0,000$). Altmış iki hastada (%67,4) tedavi sonrası hipofosfatemi gözlemlendi. Ağır hipofosfatemi sadece iki hastada (%2,1) görüldü. 1000 mg DKM alanlarda, 500 mg DKM alanlarla karşılaştırıldığında hipofosfatemi daha sıkı (%75,8 vs %50, $p = 0,013$). Bazal fosfor düzeyinin $\leq 3,4$ mg/dL olması 9,2 bir olasılık oranıyla hipofosfatemi geliştirme riskinde artış ile ilişkili bulundu ($p = 0,001$, %95 güven aralığı: 3,41-25,21). Lojistik regresyon analizinde ise bazal fosfor düzeyi ve 1000 mg DKM dozunun hipofosfatemi gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda DKM'ye bağlı hipofosfatemi sıklığı literatür ile uyumlu idi. DEA olan hastalara DKM tedavisi verilirken bazal fosfor düzeyi, DKM dozu ve DKM uygulama sıklığına göre hastalar değerlendirilmeli; hipofosfatemi açısından riskli hastalarda fosfor seviyesinin takip edilmesi akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Demir karboksimaltoz, demir eksikliği anemisi, hipofosfatemi

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the incidence of hypophosphatemia after ferric carboxymaltose (FCM) infusion and the factors affecting hypophosphatemia.

Materials and Methods: Ninety-two patients who received FCM treatment for iron deficiency anemia (IDA) were included in the study. Phosphorus, calcium, magnesium, 25-hydroxy vitamin D, and parathyroid hormone levels before and after FCM infusion were obtained from the medical records. Hypophosphatemia was defined as serum phosphorus level of <2.5 mg/dL and severe hypophosphatemia as <1 mg/dL. The cut-off value for baseline phosphorus in predicting hypophosphatemia was detected as 3.4 mg/mL with the ROC analysis.

Results: Seventy-seven of the patients were women. The mean age was 47.5 ± 15.5 (18-85) years. Thirty of the patients (32.6%) were given 500 mg iron as FCM and 62 patients (67.4%) were given 1000 mg iron as FCM. The level of serum phosphorus measured 10-14 days after FCM was determined lower than the baseline level (2.22 ± 0.57 mg/dL vs 3.34 ± 0.39 mg/dL, $p < 0.000$). Hypophosphatemia was observed in 62 patients (67.4%) after FCM infusion. Severe hypophosphatemia was seen in only 2 patients (2.1%). Patients given a dose of 1000 mg FCM had a higher incidence of hypophosphatemia compared to those given 500 mg FCM (75.8% vs 50%, $p = 0.013$). Baseline phosphorus level of 3.4 mg/dL was associated with an increased risk of developing hypophosphatemia with an odds ratio of 9.2 ($p = 0.001$; 95% confidence interval: 3.41-25.21). On logistic

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esra TERZİ DEMİRİSOY, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Tel.: +90 505 656 54 42 E-posta: esraterzi@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7083-9379

Geliş tarihi/Received: 01.02.2021 Kabul tarihi/Accepted: 20.04.2021

regression analysis, it was found that baseline phosphorus level and a dose of 1000 mg FCM were independent risk factors for the development of hypophosphatemia.

Conclusion: The incidence of hypophosphatemia due to FCM in our study was consistent with the literature. When FCM treatment is given to patients with IDA, the patients should be evaluated according to their baseline phosphorus level, the dose of FCM and frequency of administration, and it should be kept in mind to follow the phosphorus level in patients with risk for hypophosphatemia.

Keywords: Ferric carboxymaltose, iron deficiency anemia, hypophosphatemia

GİRİŞ

Demir eksikliği dünyada en sık görülen beslenme bozukluğudur. Gelişmekte olan ülkelerde okul öncesi çocukların ve gebelerin büyük bir çoğunluğunda, gelişmiş ülkelerde ise en az %30-40 oranında demir eksikliği bulunduğu tahmin edilmektedir¹. 2011 yılı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre Türkiye'de tahmini anemi prevalansı gebelerde %28,2, doğurganlık çağındaki kadınlarda (15-49 yaş) ise %29'dur².

Demir eksikliği anemisinin (DEA) birinci basamak tedavisinde ucuz ve kolay kullanılabilir olması nedeniyle oral demir preparatları kullanılmaktadır. Bu tedavinin en sık yan etkileri bulantı, şişkinlik, karın ağrısı, ishal ve kabızlıktır³. Hastaların yaklaşık yarısı bu sebepten tedavilerini tamamlayamamakta ve bu durum tedavi başarısızlığına yol açmaktadır⁴. Oral demir tedavisine intolerans durumunda veya bu tedavinin etkili olmadığı durumlarda parenteral demir tedavisi kullanılmaktadır. Demir dekstran 1. kuşak intravenöz (iv) bir ajan olup anafilaksi riski en yüksek olan iv ajandır. İkinci kuşak ajanlar ise ferröz glukonat ve demir sukrozdur. Demir dekstrana göre daha düşük oranda anafilaksi görülmesine rağmen bu ajanlar tek seferde yüksek dozlarda uygulanamamaktadır. Uygulama ve anafilaksi sorunlarından dolayı son yıllarda tek doz infüzyonla yüksek miktarda demir verilmesine olanak sağlayan yeni nesil demir bileşikler geliştirilmiştir. Klinik pratiğimizde sık kullandığımız demir karboksimaltoz da (DKM) bu gruptadır⁵.

İntravenöz demir tedavisi alan hastalarda erken dönemde geçici hipofosfatemi tanımlanmıştır. Hipofosfatemi diğer ajanlara göre DKM'de daha sıktır ve daha uzun sürelidir⁶⁻⁸. Fosforun böbreklerden atılımını uyaran fibroblast büyüme faktör-23'ün (FGF-23) serum seviyelerindeki geçici artışın hipofosfatemiye sebep olduğu düşünülmektedir⁸. Biz de bu çalışmada DEA nedeniyle DKM tedavisi alan hastalarda hipofosfatemi sıklığını ve hipofosfatemiye etki eden faktörleri irdelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2016 ile Ocak 2019 tarihleri arasında hematoloji polikliniğimizde DEA tanısıyla DKM alan hastalar retrospektif olarak tarandı. DKM tedavisi öncesi ve sonrası serum fosfor düzeylerine ulaşılan hastalar çalışmaya alındı. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; 18 yaşından küçük olmak, gebelik, kronik böbrek hastalığı, paratiroid hastalığı, osteoporoz varlığı, hematolojik ya da hematoloji dışı aktif maligniteler, kemoterapi

almak, aktif D vitamini kullanımı, tedaviden önceki 1 aylık dönemde eritrosit transfüzyonu yapılmış olması, oral veya parenteral demir tedavisi almak olarak belirlendi.

Kriterlere uygun 92 hasta çalışmaya alındı. DSÖ sınıflamasına göre kadınlarda hemoglobin (Hb) <12 g/dL, erkeklerde Hb <13 g/dL ise anemi olarak tanımlandı⁹. Ferritin değeri <30 ng/mL ise DEA olarak kabul edildi¹⁰. DKM tedavisi öncesi ve tedavinin 10.-14. günleri arası tam kan sayımı, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TIBC), ferritin, fosfor, kalsiyum, magnezyum, 25-hidroksi vitamin D (25-OH Vit D) ve parathormon (PTH) değerleri kaydedildi. Transferrin satürasyonu (TS); (serum demir seviyesi/TIBC) x 100 formülü kullanılarak hesaplandı. Hipofosfatemi serum fosfor düzeyinin <2,5 mg/dL olması, ağır hipofosfatemi ise <1 mg/dL olması şeklinde tanımlandı.

Etiyolojik tanılar, Hastalıkların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması ve ilişkili Sağlık Sorunları'nın (International Classification of Diseases-10) 10. revizyonunun üst düzey sınıflandırması kullanılarak kodlandı¹¹. DKM'nin (Ferinject® flakon 500 mg, Abdi İbrahim-Vifor Pharma) kısa ürün bilgileri tarafından önerilen dozlara göre hastaların toplam demir ihtiyaçları hesaplandı. Toplam demir ihtiyacı 500-1000 mg olan hastalara ilk seferde 500 mg, toplam demir ihtiyacı 1000 mg üzerinde olanlara ise ilk seferde 1000 mg DKM verildi.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 25.06.2020 tarih ve 2020/82 protokol numarası ile etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve IBM Statistical Package for the Social Sciences versiyon 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca-çeyrekler arası aralık olarak gösterildi. Kategorik değişkenler için yüzde ve sayı değerleri verildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında paired-samples t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Wilcoxon signed rank test kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösteren değişkenler için Independent-

samples t-test, normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplara göre kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Hipofosfatemi gelişimi belirlenmesinde bazal fosfor düzeyi cut-off noktası hesaplamalarında tanı tarama testleri ve ROC analizi kullanıldı. Bazal fosfor düzeyi için cut-off noktası ROC analizi ile $\leq 3,4$ mg/dL olarak saptandı. Hipofosfatemi gelişimi üzerine etkili risk faktörlerinin çoklu değişken analizi için değerlendirmelerinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Doksan iki hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 77'si (%83,6) kadın, 15'i (%16,4) erkekti. Yaş ortalaması $47,5 \pm 15,5$ (18-85) yıl idi. Tüm hastalar tek seferde 500 mg (%32,6) veya 1000 mg (%67,4) DKM tedavisi aldı. Etiyolojiye göre değerlendirildiğinde, anormal uterin kanamalar 51 hasta (%55,4) ile en sık sebepti. Sindirim sistemi hastalıkları 28 hastada (%30,4), dolaşım sistemi hastalıkları 7 hastada (%7,6) ve malign hastalıklar da 6 hastada (%6,5) görüldü. Genitoüriner sistem hastalıklarına bağlı anemisi olan olgularımızın tümü kadındı ve beklendiği üzere menoraji, metroraji, menometroraji, hipermenore gibi anormal uterin kanamalar mevcuttu. Sindirim sistemi hastalıklarına bağlı anemisi olan olgularımızın 4'ünde Billroth ameliyat öyküsü (gastrik ülserle bağlı), 1'inde obezite cerrahisi, 4'ünde Çölyak hastalığı ve 1'inde de ülseratif kolit vardı. Geriye kalan 18 hastanın gastroscopik incelemesinde de eroziv gastropati saptanmıştı. Dolaşım sistemi hastalıkları koroner arter hastalığını ve kalp yetmezliğini içermekteydi. Malignitesi bulunan 6 hastanın 2'sinde mide adenokarsinomu, 2'sinde mide lenfomasi, 1'inde özafagus ve 1'inde de kolon kanseri mevcuttu.

DKM tedavisi sonrası 10-14 gün aralığında bakılan Hb, hematokrit, TS, ferritin düzeyleri tedavi öncesine göre daha yüksek; serum fosfor düzeyi ise daha düşük bulundu (Tablo 1).

Altmış iki hastada (%67,4) DKM sonrası 10.-14. günler arasında hipofosfatemi gözlemlendi. Ağır hipofosfatemi sadece 2 hastada (%2,1) görüldü, 2'sine de 1000 mg DKM verilmişti. Hipofosfatemi gelişen hastaların %75,8'i 1000 mg DKM almıştı. Hipofosfatemi gelişmeyen grupta ise bu oran %50 idi ($p=0,013$). Tablo 2'de hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen grupların demografik ve bazal laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması gösterildi.

Bazal fosfor düzeyi için cut-off noktası ROC analizi ile $\leq 3,4$ mg/dL olarak saptandı. Bazal fosfor düzeyinin $\leq 3,4$ mg/dL olması 9,2 olasılık oranıyla hipofosfatemi geliştirme riskinde artış ile ilişkili bulundu [$p=0,001$, Odds oranı: 9,2 (%95 güven aralığı: 3,41-25,21)]. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde Tablo 2'de gösterilen $p<0,20$ değerinin altında olan değişkenler (yaş, bazal fosfor, ferritin, 25-OH Vit D, PTH düzeyleri ve DKM dozları) değerlendirildiğinde ise sadece bazal fosfor düzeyi ($p<0,01$) ve DKM dozu ($p<0,05$) değişkeninde istatistiksel anlamlılık vardı (Tablo 3).

Üç hastada (%3,2) tedaviye bağlı kaşıntı, 2 hastada (%2,1) miyalji, 2 hastada (%2,1) subfebril ateş ve 1 hastada (%1) da bulantı gelişti. Ancak bu yan etkilerden dolayı ilacı kesmek gerekmedi. Hiçbir hastada anafilaksi ve enjeksiyon yeri komplikasyonu görülmüdü.

TARTIŞMA

DEA, çoğunlukla çocuklarda, menopoz öncesi kadınlarda ve gebelerde karşımıza çıkan bir halk sağlığı sorunudur¹. DEA tedavisinde, oral veya parenteral demir preparatları kullanılır. Oral tedavinin gastrointestinal yan etkileri nedeniyle kesilmesi, hastanın düzenli ve yeterli sürede ilacı kullanamayı sık olarak görülür⁴. Oral demir tedavisine intolerans dışında, Enflamatuvar barsak hastalıklarında, gastrektomi gibi emilim bozukluklarında ve fonksiyonel demir eksikliğinde (kronik böbrek yetmezliği, enflamatuvar hastalıklar, maligniteler) parenteral demir tedavisi tercih edilmelidir¹².

Tablo 1. Demir karboksimaltoz tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	DKM öncesi	DKM sonrası	p değeri
Hb (gr/dL)	$9,99 \pm 1,25$	$11,83 \pm 1,05$	$^+ < 0,000^{**}$
Htc (%)	$31,69 \pm 3,36$	$36,64 \pm 2,74$	$^+ < 0,000^{**}$
TS (%)	6,45 (4,8-9,8)	26,7 (16,8-45)	$^+ < 0,000^{**}$
Ferritin (ng/mL)	5,60 (3,7-10,0)	128,2 (34,7-291)	$^+ < 0,000^{**}$
Fosfor (mg/dL)	$3,34 \pm 0,39$	$2,22 \pm 0,57$	$^+ < 0,000^{**}$
Ca (mg/dL)	$9,32 \pm 0,40$	$9,29 \pm 0,42$	$^+ 0,280$
Mg (mg/dL)	$1,97 \pm 0,18$	$1,99 \pm 0,27$	$^+ 0,589$
25-OH Vit D (ng/mL)	13,25 (8,3-21,0)	14,5 (4,2-84,5)	$^+ 0,414$
PTH (pg/mL)	$73,3 \pm 23,24$ (21,9-157)	$76 \pm 24,16$ (17,9-153,9)	$^+ 0,09$

DKM: Demir karboksimaltoz, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, TS: Transferrin saturasyonu, Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, 25-OH Vit D: 25-hidroksi vitamin D, PTH: Parathormon

⁺Bağımlı gruplar t-testi; ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak verildi.

^{*}Wilcoxon signed rank test, medyan (%25-75) olarak verildi.

Tablo 2. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılması

	Hipofosfatemi gelişen (n=62)	Hipofosfatemi gelişmeyen (n=30)	p değeri
Yaş	49,32±17,30	43,80±14,81	^a 0,137
Cinsiyet; n (%)			
Kadın	51 (66,2)	26 (33,8)	^c 0,766
Erkek	11 (73,3)	4 (26,7)	
Hb (gr/dL)	9,92±1,26	10,15±1,22	^a 0,393
Hct (%)	31,49±3,57	32,10±2,88	^a 0,423
TS (%)	6,35 (4,3-8,9)	7,10 (4,9-11,4)	^b 0,723
Ferritin (ng/mL)	5,35 (3,3-9,2)	8,00 (40-11,7)	^b 0,008**
Fosfor (mg/dL)	3,22±0,32	3,57±0,39	^a 0,001**
Ca (mg/dL)	9,32±0,42	9,35±0,39	^a 0,724
Mg (mg/dL)	1,96±0,19	1,98±0,17	^a 0,793
25-OH Vit D (ng/mL)	13,0 (7,2-19,2)	13,85 (8,9-26,9)	^b 0,167
PTH (pg/mL)	72,65 (58,3-89,8)	65,20 (56,3-78,6)	^b 0,184
DKM dozu; n (%)			
500 mg	15 (24,2)	15 (50,0)	^d 0,013*
1000 mg	47 (75,8)	15 (50,0)	

Hb: Hemoglobin, Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, 25-OH Vit D: 25-hidroksi vitamin D, PTH: Parathormon, DKM: Demir karboksimaltoz

^aStudent's t-test; ortalama±standart deviasyon olarak gösterilmiştir.^bMann-Whitney U test, medyan (%25-75) olarak gösterilmiştir.^cFisher's Exact test, ^dPearson ki-kare test

*p<0,05, **p<0,01

Tablo 3. Hipofosfatemi üzerine etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

	p değeri	Odds oranı	%95 güven aralığı	
			Alt	Üst
Yaş (yıl)	0,217	1,025	0,986	1,066
Bazal fosfor (≤3,4 mg/dL)	0,000**	10,918	3,681	32,383
Bazal ferritin	0,351	0,931	0,802	1,081
Bazal 25-OH Vit D	0,467	0,979	0,924	1,037
Bazal PTH	0,691	0,995	0,969	1,021
DKM dozu (1000 mg)	0,013*	4,100	1,353	12,427

25-OH Vit D: 25-hidroksi vitamin D, PTH: Parathormon, DKM: Demir karboksimaltoz

*p<0,05, **p<0,01

DKM, yeni kuşak parenteral demir preparatıdır. 20-30 dakikalık kısa infüzyon süresinde uygulanır ve tek seferde 1000 mg dozda verilebilir. Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle yüksek stabiliteye sahiptir. Bu durum labil demirin yan etkilerinin DKM'de daha nadir görülmesini sağlar. Nötral pH ve fizyolojik osmolaritesi sayesinde enjeksiyon yerinde renk değişikliği, ekstremitasyon ve ağrı gibi komplikasyonlar daha az görülür. DKM'nin düşük immünojenitesinden dolayı anafilaktik reaksiyonlar oldukça nadirdir⁵. Mide bulantısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı, hipertansiyon, baş dönmesi, kusma ve ishal gibi yan etkiler DKM ve diğer parenteral demir preparatlarında benzerdir. DKM'de ciddi anafilaktik reaksiyon oranı %0,1-0,9 arasındadır¹³. Bizim çalışmamızda DKM sonrası 8 hastada tedaviyi sonlandırmayı gerektirmeyecek hafif yan

etkiler görüldü. Uygulama alanı komplikasyonu ve anafilaksi hiçbir hastada olmadı. Bu avantajları nedeniyle son yıllarda, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, postpartum süreç, gebelik, kronik gastrointestinal kanamalar gibi birçok durumda DKM'nin etkinliği gösterilmiştir⁵.

İntravenöz demir tedavisine bağlı hipofosfatemi bilinen bir yan etkidir. DKM'de bu oran daha yüksektir ve hipofosfatemi süresi daha uzundur. Literatürde hipofosfatemi sıklığı DKM'de %0-92,1, demir sükrözde %0-40, ferumoksitolda %0,4 ve düşük molekül ağırlıklı demir dekstranda %0 olarak bulunmuş ve hipofosfatemi genel olarak asemptomatik olarak tanımlanmıştır¹⁴. Emrich ve ark.'nın⁶ yaptığı çalışmada, DKM ve demir izomaltozid (DİM) alan hastaların 1., 7. ve 35. günlerde

fosfor değerleri karşılaştırılmıştır. Hipofosfatemi ($P < 2$ mg/dL) sıklığı DKM'de %75, DIM'de %8 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). En düşük fosfor değeri 7 ± 2 günlerde görülmüş olup, DKM alan hastalarda 35. günde fosfor seviyelerindeki düşüklüğün devam ettiği izlenmiştir. Kalsiyum, PTH, alkalen fosfataz ve 25-OH Vit D düzeylerinde her iki grupta da değişiklik gözlenmemiştir. DKM'de birinci günde serum intakt FGF-23 (iFGF-23) seviyeleri daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Wolf ve ark.'nın⁸ yaptığı çalışmada ise DKM ve ferumoksitol alan hastaların serum fosfor seviyeleri tedavinin 1., 2. ve 5. haftasında değerlendirilmiş ve DKM hastalarında hipofosfatemi oranının daha yüksek olduğu (%50,8 vs %0,9) ($p < 0,001$) ve benzer şekilde ağır hipofosfatemi ($< 1,3$ mg/dL) sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (%10 vs %0) ($p < 0,001$). Beşinci haftanın sonunda ferumoksitol alan hastaların hepsinin fosfor düzeyleri normale dönmüşken, DKM alanların %29,1'inde hipofosfateminin devam ettiği bildirilmiştir ($p < 0,001$). Serum iFGF-23 seviyelerindeki artışın hipofosfatemiden sorumlu tutulduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda hipofosfatemi sıklığı literatürle uyumluydu (%67,4). Ciddi hipofosfatemi sadece 2 hastada (%2,1) görülmüş olup, bu oran literatüre göre daha düşüktü. Bu durum, çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile serum fosfor seviyelerini sadece 10.-14. günler arasında değerlendirebilmemiz ile ilişkili olabilir. Tedavi sonrası daha erken dönemlerde serum fosfor değerlerini görme şansımız olsaydı, ciddi hipofosfatemi oranını daha yüksek saptama olasılığımız söz konusu olabilirdi.

Çalışmamızda 1000 mg DKM tedavisi alanlarda hipofosfatemi sıklığı daha fazlaydı ve bazal fosfor düzeyi ve DKM dozunun hipofosfatemi için bağımsız risk faktörleri olduğunu saptadık. Literatürde 500 mg ve 1000 mg DKM dozlarının karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma saptanmadı. Ancak çalışmalarda 750 mg DKM alanlarda hipofosfatemi %26,9 saptanmışken bu oran 1000 mg alanlarda %50,8 olarak bildirilmiştir^{7,13}. Kümülatif dozların karşılaştırıldığı bir çalışmada, 2090 mg DKM uygulananlarda, ortalama 1350 mg uygulananlara göre daha fazla oranda hipofosfatemi saptanmıştır ($p = 0,04$)¹⁵. Hipofosfatemi cut-off değeri ve serum fosfor seviyesinin değerlendirildiği gün her çalışmada farklı olarak belirtilmiştir. DKM uygulanan hastalarda rutin fosfor seviyesinin bakılmasının gerekli olup olmadığı ve bakılacak ise de tedaviden sonra hangi günlerde bakılacağı hakkında standart bir fikir birliği halen oluşmamıştır.

FGF-23, başlıca osteoblast ve osteositler tarafından üretilen sekretuar protein ligandır. Yalnızca iFGF-23 biyolojik olarak aktiftir. iFGF-23'ün proteolitik yolla C terminal parçası ayrılır ve inaktif hale gelir. FGF-23 fizyolojik koşullarda, dokuya spesifik olmayan alkalen fosfatazı baskılar. Üriner fosfat atılımını artırır ve fosfat geri emilimini inhibe eder. Sonuçta gelişen hipofosfatemi kemik mineralizasyonunda inhibisyona neden olur. FGF-23; mineral metabolizmasında yer alan

fosfat, D vitamini, PTH ile uyandırılır. Ayrıca demir eksikliğinde ve proenflamatuvar sitokinlerin salınımı durumunda da serum seviyelerinde artış olur¹⁶. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayanlarda total serum FGF-23 düzeyi, serum demir konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Demir eksikliğinde total FGF-23 seviyeleri artmasına rağmen iFGF23 seviyesi genellikle normal sınırlardadır. Bunun sebebi, post-translasyonel FGF-23 bölünmesindeki dengeleyici durumun, C-terminal FGF-23 düzeylerindeki artışa rağmen iFGF-23 seviyelerinin normal olarak kalmasını sağlamasıdır. Bu nedenle DEA'da genellikle hipofosfatemi görülmez¹⁷. Demir eksikliği durumunda FGF-23 transkripsiyonu artmakla beraber iFGF-23 normal sınırlarda kalır. Tedavide demir dekstran kullanıldığında, FGF-23 transkripsiyonundaki artış normale döner. Artmış olan C-terminal FGF-23 seviyeleri normale gelirken, iFGF-23 seviyelerinde değişiklik olmaz. DKM kullanıldığı zaman ise FGF-23 transkripsiyonu normale gerilerken, iFGF-23 proteininin üretimi artar. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, DKM'nin karbonhidrat kılıfının FGF-23'ün proteolitik bölünmesini inhibe ederek iFGF-23 artışına sebep olduğu düşünülmektedir. Bu artış da hipofosfatemiye neden olmaktadır¹³. DKM ve diğer iv demir preparatları arasındaki hipofosfatemi görülme sıklığındaki farklılık bu hipotezle açıklanmıştır.

Randomize kontrollü çalışmalarda DKM'ye bağlı hipofosfatemi çoğunlukla asemptomatik olarak tanımlanmış olmasına rağmen akut dönemde ciddi hipofosfatemi gelişen, kramp, baş dönmesi, yorgunluk, bulantı şikayetleri olan ve uzun süre hastaneye yatış gereken vakalar bildirilmiştir^{14,15,18}. İlaven son yıllarda tekrarlayan dozlarda tedavi alanlarda hipofosfatemik osteomalazi ve buna bağlı kırık vakaları raporlanmıştır. Bu hastalarda iki yıl boyunca aylık DKM infüzyonu uygulanmıştır^{19,20}. Özellikle sık DKM tedavisi verilenlerde, yetersiz beslenmede, 25-OH Vit D eksikliğinde, osteoporozda, hiperparatiroidizmde, bazal düşük kalsiyum ve fosfor düzeylerine sahip hastalarda DKM sonrası osteomalazi ve kırık riskinin artabileceği belirtilmiştir²⁰.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır. Bu nedenle fosfor düzeyleri sadece DKM tedavisi sonrası 10-14 gün aralığında elde edilmiştir. Buna rağmen hipofosfatemi sıklığı literatür ile uyumlu bulundu.

SONUÇ

Sonuç olarak DKM, DEA tedavisi için günlük pratiğimizde sık kullanılmaktadır. Avantajları bize kolaylık sağlasa da diğer iv demir preparatlarına göre hipofosfatemi sıklığı ve süresi daha uzundur. Çoğunlukla hipofosfatemi asemptomatik seyreder. Şu an için rutin serum fosfor takibi önerilmemektedir. Ancak yüksek ve sık tekrarlayan dozlarda DKM kullanımında

hipofosfatemiye bağlı osteomalazi ve kırıklar görülebildiği bildirilmiştir. Özellikle bazal fosfor düzeyi düşük olan ve yüksek dozlarda DKM tedavisi uygulanan olgularda hipofosfatemi açısından dikkatli olunmalıdır. Bu sebepten dolayı riskli hastalarda fosfor seviyesinin takibi akılda tutulmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 25.06.2020 tarih ve 2020/82 protokol numarası ile etik kurul onayı alındı.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. Switzerland: World Health Organization; 2001.
- World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:291-303.
- Gereklioglu C, Asma S, Korur A, Erdogan F, Kut A. Medication adherence to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Pak J Med Sci*. 2016;32:604-7.
- Qunibi WY. The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anaemia: a review. *Arzneimittelforschung*. 2010;60:399-412.
- Emrich IE, Lizzi F, Siegel JD, Seiler-Mussler S, Ukena C, Kaddu-Mulindwa D, et al. Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose-the randomized controlled HOME aFers study. *BMC Med*. 2020;18:178.
- Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020;323:432-43.
- Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight*. 2018;3:e124486.
- World Health Organization, Worldwide Prevalance of Anemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. Switzerland: World Health Organization; 2008.
- Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2013;87:98-104.
- World Health Organization, International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision, World Health Organization Geneva, Switzerland: 2016.
- Cañado RD, Muñoz M. Intravenous iron therapy: how far have we come? *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33:461-9.
- Bregman DB, Goodnough LT. Experience with intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Ther Adv Hematol*. 2014;5:48-60.
- Gaspy JA, Lim-Watson MZ, Libre MA, Karkare SS, Hadker N, Bajic-Lucas A, et al. Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:245-59.
- Hardy S, Vandemergel X. Intravenous iron administration and hypophosphatemia in clinical practice. *Int J Rheumatol*. 2015;2015:468675.
- Hanudel MR, Laster M, Salusky IB. Non-renal-Related Mechanisms of FGF23 Pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16:724-9.
- Imel EA, Liu Z, McQueen AK, Acton D, Acton A, Padgett LR, et al. Serum fibroblast growth factor 23, serum iron and bone mineral density in premenopausal women. *Bone*. 2016;86:98-105.
- Ifie E, Oyibo SO, Joshi H, Akintade O. Symptomatic hypophosphatemia after intravenous iron therapy: an underrated adverse reaction. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019:19-0065.
- Callejas-Moraga EL, Casado E, Gomez-Nuñez M, Caresia-Aroztegui AP. Severe osteomalacia with multiple insufficiency fractures secondary to intravenous iron therapy in a patient with Rendu-Osler-Weber syndrome. *Bone Rep*. 2020;13:100712.
- Fang W, McMahon LP, Bloom S, Garg M. Symptomatic severe hypophosphatemia after intravenous ferric carboxymaltose. *JGH Open*. 2019;3:438-40.