



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Kronik böbrek hastalarında ferrik karboksimaltoz tedavisinin serum fosfor düzeyine etkisi

The impact of ferric carboxymaltose treatment on serum phosphorus levels in chronic kidney disease

Emel Işıktaş Sayılar¹

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2021;46(1):266-272

Abstract

Purpose: This study aimed to investigate the effect of ferric carboxymaltose (FCM) replacement on mineral metabolism parameters, mainly the phosphorus, and the anemia profile in patients with chronic kidney disease (CKD).

Materials and Methods: A total of 59 patients with CKD who received FCM treatment for iron deficiency anemia were included in this study conducted between September 2018 and March 2020. All patients received single-dose 1000 mg FCM and post-treatment 1st month and 3rd month laboratory parameters were recorded.

Results: Pre-treatment mean±SD serum phosphorus levels were 3.82±0.65 mg/dL, hemoglobin levels were 11.19±1.55 g/dL and ferritin levels were 25.70 (11.90-54.70) µg/L. After 1-month FCM treatment, hypophosphatemia was noted in 19(32.2%) patients with decrease from baseline serum phosphorus levels by 17.8%, while no significant change occurred in PTH, 25(OH)D vitamin, creatinine and eGFR levels. None of patients developed adverse events related to FCM. In the 3rd month of treatment, hemoglobin levels were increased by ≥1 g/dL in 25(42.3%) patients.

Conclusion: In CKD patients not on dialysis, FCM seems to be a fast acting parenteral treatment alternative with favorable tolerance. Hypophosphatemia develops as an asymptomatic and transient side effect in most of cases with significant impact on treatment decision.

Keywords: Chronic kidney disease; iron deficiency anemia; iron replacement; ferric carboxy maltose; hypophosphatemia

Öz

Amaç: Çalışmamızda kronik böbrek hastalarında Ferrik karboksimaltoz (FKM) replasmanının başta fosfor olmak üzere mineral metabolizma parametreleri ve anemi profili üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2018 ve Mart 2020 tarihleri arasında kronik böbrek hastalığı nedeniyle takip edilen ve demir eksikliği anemisi nedeniyle FKM tedavisi verilmiş 59 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara FKM tek doz 1000mg olarak verilmiş, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay laboratuvar tetkikleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tedavi öncesi ortalama serum fosfor düzeyi 3.82±0.65 mg/dL, hemoglobin değeri 11.19±1.55 g/dL ve ferritin düzeyi 25.70 (11.90-54.70) µg/L bulunmuştur. FKM replasmanı sonrası 1. ayda 19 hastada (%32.2) hipofosfatemi gelişmiştir ve serum fosfor düzeyinde başlangıca göre ortalama %17.8 oranında düşüş izlenirken kalsiyum, PTH, 25(OH)D vitamini, kreatinin ve eGFR düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Hiçbir hastada FKM ilişkili yan etki gözlenmemiştir. Tedavi sonrası 3. ayda 25 hastada (%42.3) hemoglobin değeri ≥1 g/dL artış göstermiştir.

Sonuç: Diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında demir eksikliği anemisi tedavisinde FKM iyi tolere edilen ve hızlı etki gösteren bir parenteral tedavi seçeneğidir. Sıklıkla asemptomatik ve geçici olarak ortaya çıkan hipofosfatemi önemsiz ve tedavi kararını etkilemeyecek bir yan etki olarak kabul edilebilir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı; demir eksikliği anemisi; demir replasmanı; ferrik karboksimaltoz; hipofosfatemi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emel Işıktaş Sayılar, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Turkey E-mail: emelisiktas@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 14.09.2020 Kabul tarihi/Accepted: 23.10.2020 Çevrimiçi yayın/Published online: 15.01.2021

GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi (DEA) toplumda oldukça sık görülen ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir sorundur. Tedavide sıklıkla oral demir preparatları kullanılmaktadır fakat ilaçların tolerasyon sorunu olması ve çoğu zaman tedavi yanıtının tatmin edici olmaması nedeniyle günümüzde intravenöz demir replasman tedavisi daha sık tercih edilmeye başlanmıştır^{1,2}.

Kronik böbrek hastalığında (KBH) transferrin saturasyonu (TSAT%) $< \%20$ ve ferritin düzeyi < 100 $\mu\text{g/L}$ olması demir eksikliği olarak değerlendirilir ve KBH evresine bağlı olarak $\%20-70$ oranında görülmektedir³. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda eritropoetin üretimindeki azalma, diyet kısıtlaması nedeniyle yetersiz demir alımı, sık tekrarlanan kan tetkiklerinin yapılması, hemoliz ve gastrointestinal sistem kanamalarının sık görülmesi, diyalize giren hastalarda ayrıca seans sırasındaki işlemlerin ve setlerin neden olduğu kan kaybı da DEA insidansını arttırmaktadır. Kronik böbrek hastalarında gelişen demir eksikliği anemisinin tedavisinde intravenöz demir replasmanı oral tedaviye kıyasla çok daha etkili olması ve daha iyi tolere edilmesi nedeniyle öncelikli tercih edilmektedir^{4,5}.

Ferrik karboksi maltoz (FKM) dekstran olmayan bir demir kompleksidir, karbonhidrat yapıda bir kabuk ile sarmalanarak stabilize edilmiş ferrik hidroksitten (karboksimaltoz) oluşmuş, nötral pH (5.0-7.0) ve fizyolojik ozmolariteye sahip, dokulara kontrollü geçiş gösteren yeni jenerasyon demir preparatıdır⁶. Başta KBH olmak üzere konjestif kalp yetmezliği, postpartum veya yoğun menstürel kanama, malignite ve kemoterapi ilişkili DEA'nde tercih edilmektedir⁷⁻¹⁰. Demir depolarını hızlı doldurması, tolerasyonunun iyi olması, test dozu uygulaması gerektirmemesi ve nadiren anaflaktik reaksiyon veya mide bulantısı, hipertansiyon, baş dönmesi gibi ilaç yan etkilerine yol açması nedeniyle son yıllarda sıklıkla tercih edilmektedir. Ferrik karboksi maltozun farklı bir yan etkisi ise hipofosfatemidir, genel popülasyonda $\%3.7-58.8$ oranında görülmekte ve çoğunlukla asemptomatik, geçici hipofosfatemiye neden olmaktadır¹¹. Kronik böbrek hastaları ile yapılmış çalışmalarda ise FKM replasmanı sonrası hipofosfatemi insidansı $\%3.8-\%75$ olduğu gösterilmiştir¹². Benzer çalışmalarda farklı insidans sonuçları öncelikle çalışmaların yer alan hastaların demografik ve klinik özellikleri, verilen ferrik

karboksi maltoz tedavi dozu, tedavi sonrası takip süresi gibi değişkenlerle ilişkilidir.

Ülkemizde kronik böbrek hastalığı nedeniyle takip edilen hasta sayısı ve bu hastaların multidisipliner tedavi yaklaşımları ile ilgili bilgi ve deneyimlerimiz giderek artmaktadır, fakat bu bağlamda kronik böbrek hastalarında güncel bir tedavi seçeneği olan ferrik karboksi maltoz replasmanı ile ilgili yapılmış bir araştırma bulunmamaktadır. Bu çalışmada ülkemizde kronik böbrek hastalarında FKM replasmanı sonrası hipofosfatemi insidansının ve FKM replasmanının başta fosfor olmak üzere mineral metabolizma parametreleri ve anemi profili üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2018 ve Mart 2020 tarihleri arasında kronik böbrek hastalığı nedeniyle Nefroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve DEA nedeniyle intravenöz FKM tedavisi verilmiş 85 hasta dahil edilmiş, çalışma kriterlerine uyan 59 hasta ile retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma Ufuk Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu (20200703/1) tarafından onaylanmış, Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak yapılmış, çalışmaya katılan hastaların sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

Örneklem

Hemoglobin değeri ≤ 11.5 g/dL, ferritin düzeyi ≤ 100 $\mu\text{g/L}$ veya ferritin düzeyi ≤ 200 $\mu\text{g/L}$ ve beraberinde TSAT% $< \%20$ olan, 18 yaş üstü prediyaliz kronik böbrek hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaşından küçük olan, hemodiyaliz tedavisi uygulanan, son 1 ay içerisinde demir replasman tedavisi veya eritrosit transfüzyonu yapılmış, gastrointestinal kanama, alkol veya madde bağımlılığı, FKM'a karşı bilinen hipersensitivitesi olan, aktif enfeksiyonu veya malignitesi olan, ağır karaciğer hastalığı, ağır kardiyovasküler hastalığı, demir depo hastalığı olan, gebelik veya laktasyon döneminde olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Prosedür

Çalışma süresince eritropoetin stimülan ajan ve 25(OH)D vitamini replasmanı alan hastalarda tedaviye devam edilmiş, oral fosfor replasmanı veya fosfor bağlayıcı ajan klinik olarak gerekli olmadığı sürece verilmemiştir.

Hastaların demografik özellikleri, KBH etiyojileri,

laboratuvar tetkik sonuçları (tam kan sayımı, kreatinin, eGFR, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, TSAT%, fosfor, kalsiyum, parathormon, 25(OH)D vitamin düzeyi) elektronik kayıt sistemi üzerinden kaydedilmiştir.

Tam kan sayımı; Abott (Abbott Park, Illinois, U.S.A.) CELL DYN Ruby cihazı kullanılarak MAPSS TM laser ölçüm teknolojisi ve LED flow cell teknolojisi ile, demir ve demir bağlama kapasitesi; Abbott Architect c8000 cihazı kullanılarak spektrofotometrik Ferene ve Ferrozine yöntemi ile, kreatinin, fosfor ve kalsiyum; Abbott Architect c8000 cihazı kullanılarak sırasıyla spektrofotometrik kinetik alkalın pikrat, fosfomolibdat ve arsenazo III yöntemi ile, ferritin, parathormon ve 25(OH)D vitamin düzeyleri; Abbott Architect i2000 cihazı kullanılarak kemilüminesan mikropartikül immünolojik ölçüm (CMIA) yöntemi ile ölçülmüştür. Serum fosfor düzeyi <2.5 mg/dL olması hipofosfatemi kabul edilmiş, tahmini glomerül filtrasyon hızı (eGFR) CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü ile hesaplanmıştır¹³.

Ferrik karboksi maltoz tedavisi

Ferrik karboksi maltoz (Ferinject®, Abdi İbrahim İlaç Sanayi, Türkiye) tek doz 1000mg olarak 100 ml %0.9 serum fizyolojik ile 30 dakikada intravenöz olarak yataklı servis ortamında sorumlu hemşire tarafından verilmiştir.

Diğer tetkikler

Rutin değerlendirme prosedürü içerisinde araştırmanın sorumlu hekimi tarafından hastaların başlangıç, 1.ay ve 3.ay laboratuvar tetkik sonuçları (tam kan sayımı, kreatinin, eGFR, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, TSAT%, fosfor, kalsiyum, parathormon, 25(OH)D vitamin düzeyi) kaydedilmiştir. Tedavi sonrası 1.ay ve 3.aydaki değerler başlangıç değerleri ile karşılaştırılmış ve başta fosfor olmak üzere mineral metabolizma parametreleri ile anemi profilindeki değişiklikler değerlendirilmiştir. Hastalar tedavi sonrası 1.ay serum fosfor düzeylerine göre hipofosfatemik grup ve normofosfatemik grup olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar yaş, cinsiyet, tedavi öncesi kreatinin, eGFR, hemoglobin, ferritin, TSAT%, kalsiyum, fosfor, PTH, 25(OH)D vitamini düzeyleri ile inaktif D vitamini replasmanı alıyor olmak açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Olası komplikasyonları değerlendirme

Intravenöz tedavi verilmeden önce tüm hastaların

kan basıncı, nabız sayısı, solunum sayısı ve fizik muayenesi araştırmanın sorumlu hekimi tarafından değerlendirilmiş ve hastalara olası komplikasyonlar hakkında bilgi verilmiştir. Tedavi süresince ve sonrasında 1 saat boyunca tüm hastalar özellikle anafilaktik reaksiyon açısından gözlemlenmiş, hipertansiyon, taşikardi ve takipne açısından vital bulguları 10 dakika aralıklarla kontrol edilmiştir. Ayrıca nefes darlığı, çarpıntı, mide bulantısı, baş dönmesi, burun akıntısı, yüzde kızarma, kaşıntı gibi semptomlara ilişkin sorgulama tedavi başlangıcından itibaren aralıklarla tekrarlanarak devam etmiştir. Tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerde ise araştırmanın sorumlu hekimi tarafından hastalara halsizlik, myalji ve aritmi şikayetleri sorulmuş, myalji tarif etmeleri halinde rabdomiyoliz açısından kreatinin kinaz düzeyi çalışması, ritim bozukluğu tarif edilmesi veya fizik muayenede aritmi tespit edilmesi halinde elektrokardiyografi ile değerlendirilmeleri planlanmıştır.

İstatistiksel analiz

Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±standart sapma ile nonparametrik değişkenler medyan ve IQR ile gösterilmiştir. Ferrik karboksi maltoz replasmanının mineral metabolizması ve anemi profili üzerindeki etkisi araştırılırken zamana bağlı değişim parametrik veriler için (fosfor, PTH, kreatinin, eGFR, hemoglobin, MCV ve MCH) eşleştirilmiş t testi ile, nonparametrik değişkenler (kalsiyum, 25(OH)D vitamini, ferritin, TSAT%) ise Wilcoxon işaretli sıralar testi ile hesaplanmıştır. Hipofosfatemik ve non-hipofosfatemik hastaların tedavi öncesi laboratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması parametrik veriler (yaş, kreatinin, eGFR, hemoglobin, fosfor, PTH) bağımsız gruplar t testi ile, nonparametrik değişkenler (ferritin, TSAT%, kalsiyum, 25(OH)D vitamini) Mann-Whitney U testi ile ve kategorik değişkenler (cinsiyet, 25(OH)D vitamini replasmanı alan hastalar) ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Testler için p anlamlılık değeri <0.05 kabul edilmiş olup analizler SPSS21 (IMC, Chicago, IL) paket programı ile hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamız KBH tanılı 59 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 67.7±15yaş, 39'u (%66.1) kadın, hastalarda kronik böbrek hastalığının en sık nedeni hipertansif nefropati (%86.4) ve 30 hastada (%50.8) Evre 3 KBH tespit edilmiştir. Tedavi öncesi ortalama kreatininin

değeri 1.54 ± 0.66 mg/dL, eGFR 48.15 ± 25.81 ml/dk/1.73m², hemoglobin 11.19 ± 1.55 g/dL, ferritin 25.70 (11.90-54.70) µg/L, TSAT% 12.73 (9.05-16.00), serum fosfor düzeyi 3.82 ± 0.65 mg/dL, kalsiyum 9.20 (8.80-9.50) mg/dL, PTH

146.26 ± 124.77 ng/L, 25(OH)D vitamini düzeyi 11.53 (8.28-19.65) ng/mL bulunmuştur. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Hiçbir hastada FKM ilişkili yan etki gözlenmemiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi öncesi laboratuvar değerleri

Değişken	N=59
Yaş	67.7±15
Kadın/Erkek	39/20 (%66.1/%33.9)
Primer Böbrek Hastalığı	
Hipertansiyon	51 (%86.4)
Diabetes Mellitus	32 (%54.2)
Konjestif Kalp Yetmezliği	17 (%28.8)
Glomerülonefrit	3 (%5.1)
Kronik Böbrek Hastalığı Evresi	
Evre 1	7 (%11.9)
Evre 2	7 (%11.9)
Evre 3	30 (%50.8)
Evre 4	14 (%23.7)
Evre 5	1 (%1.7)
ESA tedavisi alan hasta sayısı	12 (%20.3)
25(OH)D vitamini replasmanı alan hastalar	38 (%64.4)
Kreatinin (mg/dL)	1.54±0.66
eGFR (ml/dk/1.73m ²)	48.15±25.81
Hemoglobin (g/dL)	11.19±1.55
Ferritin (µg/L)	25.70 (11.90-54.70)
Transferrin saturasyonu (%)	12.73 (9.05-16.00)
Kalsiyum (mg/dL)	9.20 (8.80-9.50)
Fosfor (mg/dL)	3.82±0.65
PTH (ng/L)	146.26±124.77
25(OH)D vitamini (ng/mL)	11.53 (8.28-19.65)

eGFR: tahmini glomerül filtrasyon hızı; ESA: eritropoetin stimulan ajan; PTH: parathormon

Tedavi sonrası 1. ayda 19 hastada (%32.2) hipofosfatemi gelişmiş (3.82 ± 0.65 vs 3.14 ± 0.81 , $p < 0.001$) ve serum fosfor düzeyinde başlangıca göre ortalama %17.8 oranında düşüş izlenmiştir. 3. ay değerlendirmede de hastaların %6.8'inde hipofosfatemi tespit edilmiş ve tedavi öncesine göre serum fosfor düzeyindeki düşüşün devam ettiği (3.82 ± 0.65 vs 3.65 ± 0.66 , $p = 0.037$) görülmüştür. FKM replasmanı ile hastaların 1. ay ve 3.ay serum kalsiyum, PTH, 25(OH)D vitamini, kreatinin ve eGFR düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır (Tablo 2). Demir replasmanının 1. ayında hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet ve tedavi öncesine ait kreatinin, eGFR, hemoglobin, ferritin, TSAT%, kalsiyum, fosfor, PTH, 25(OH)D vitamini düzeyleri ile inaktif D vitamini replasmanı almak açısından istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Tedavi sonrası 3. ayda 25 hastada (%42.3) hemoglobin değeri ≥ 1 g/dL artış göstermiş ve tedavi öncesine göre 1. ay hemoglobin (11.19 ± 1.55 vs 12.61 ± 1.76 , $p < 0.001$) MCV (82.41 ± 8.04 vs 85.76 ± 7.17 , $p < 0.001$), MCH (26.34 ± 3.31 vs 29.43 ± 3.53 , $p < 0.001$), ferritin [25.70 (11.90-54.70) vs 308.50 (197.55-578.30), $p < 0.001$] ve TSAT% [12.73 (9.05-16.00) vs 34.80 (22.48-41.15), $p < 0.001$] düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı artmıştır.

Benzer şekilde 3. ay hemoglobin (11.19 ± 1.55 vs 12.62 ± 1.61 , $p < 0.001$), MCV (82.41 ± 8.04 vs 87.4 ± 6.37 , $p < 0.001$), MCH (26.34 ± 3.31 vs 29.59 ± 3.08 , $p < 0.001$), ferritin [25.70 (11.90-54.70) vs 226.75 (157.10-339.50), $p < 0.001$] ve TSAT% [12.73 (9.05-16.00) vs 29.28 (24.57-37.95), $p < 0.001$] düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Ferrik karboksi maltoz replasmanının mineral metabolizması ve anemi profili üzerindeki etkisi

	Başlangıç	1.ay	p	3.ay	p
Fosfor (mg/dL)	3.82±0.65	3.14±0.81	<0.001	3.65±0.66	0.037
Kalsiyum (mg/dL)	9.20 (8.80-9.50)	9.50 (9.00-9.80)	0.170	9.40 (8.95-9.65)	0.268
PTH (ng/L)	146.26±124.77	117.53±68.02	0.020	111.32±67.86	0.016
25(OH)D vitamini (ng/mL)	11.53 (8.28-19.65)	18.40 (13.00-28.00)	0.007	19.20 (13.15-27.53)	0.029
Kreatinin (mg/dL)	1.54±0.66	1.59±0.75	0.203	1.57±0.69	0.457
eGFR (ml/dk/1.73m ²)	48.15±25.81	47.02±25.22	0.358	46.85±24.42	0.400
Hemoglobin (g/dL)	11.19±1.55	12.61±1.76	<0.001	12.62±1.61	<0.001
MCV (fL)	82.41±8.04	85.76±7.17	<0.001	87.4±6.37	<0.001
MCH (pg)	26.34±3.31	29.43±3.53	<0.001	29.59±3.08	<0.001
Ferritin (µg/L)	25.70 (11.90-54.70)	308.50 (197.55-578.30)	<0.001	226.75 (157.10-339.50)	<0.001
TSAT (%)	12.73 (9.05-16.00)	34.80 (22.48-41.15)	<0.001	29.28 (24.57-37.95)	<0.001

eGFR: tahmini glomerül filtrasyon hızı; MCV: ortalama korpüsküler hacim; MCH: ortalama korpüsküler hemoglobin; TSAT: transferrin saturasyonu

Tablo 3. Hipofosfatemik ve non-hipofosfatemik hastaların tedavi öncesi laboratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hipofosfatemik (n=19)	Non-hipofosfatemik (n=40)	p
Yaş	65±14	69±16	0.481
Cinsiyet (K/E)	11/8	28/12	0.135
Kreatinin (mg/dL)	1.36±0.75	1.62±0.60	0.270
eGFR (ml/dk/1.73m ²)	61.26±32.07	41.92±19.82	0.090
Hemoglobin (g/dL)	11.21±1.55	11.19±1.57	0.506
Ferritin (µg/L)	18.47 (8.40-54.70)	26.0 (13.96-51.31)	0.385
TSAT (%)	11.62 (8.40-13.71)	13.73 (9.54-16.71)	0.101
Kalsiyum (mg/dL)	9.10 (8.70-9.70)	9.20 (8.95-9.40)	0.505
Fosfor (mg/dL)	3.62±0.67	3.92±0.63	0.843
PTH (ng/L)	133.75±86.94	152.20±139.83	0.181
25(OH)D vitamini (ng/mL)	13.50 (8.44-26.0)	9.80 (7.80-18.0)	0.318
25(OH)D vitamini replasmanı alan hastalar	12	26	0.792

eGFR: tahmini glomerül filtrasyon hızı; PTH: parathormon; TSAT: transferrin saturasyonu

TARTIŞMA

Son yıllarda diyaliz öncesi KBH olan kişilerde demir eksikliği anemisinin tedavisi için yan etkileri ve tedavi yetersizliği sık görülen oral demir preparatları yerini intravenöz demir tedavisine bırakmıştır¹⁴. İntravenöz FKM tedavisi sonrası asemptomatik ve geçici hipofosfatemi geliştiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Charytan ve arkadaşlarının KBH tanılı hastalar ile yaptığı çalışmada FKM sonrası %4.3 (8/186) oranında hipofosfatemi tespit edilmiştir⁷. Benzer şekilde 147 KBH tanısı olan

hastada 1000mg FKM sonrası %2.7 oranında hipofosfatemi gelişmiş fakat hiçbir hastada semptom gözlenmemiştir⁵. Çalışmamızda ise FKM sonrası 1. ayda hastaların %32.2'sinde 3. ayda %6.8'inde hipofosfatemi tespit edilmiş ve hiçbir hastada semptom izlenmemiştir.

Diyalize girmeyen 47 kronik böbrek hastasında FKM replasmanı sonrası başlangıç değerlere göre serum fosfor düzeyleri değerlendirildiği bir çalışmada 3. haftada %14, 12. haftada %9.5 azalma tespit edilmiştir¹². Çalışmamızda ise FKM replasmanı sonrası başlangıca göre serum fosfor düzeyi 1. ayda

ortalama %17.8 ve 3. ayda %3 azalmıştır.

Demir eksikliği anemisinde osteositlerde inaktif formdaki C-terminal FGF23 (cFGF23) üretiminin arttığı fakat biyolojik olarak aktif form olan intakt FGF23 (iFGF23) düzeyinin değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur¹⁵⁻¹⁷. Demir replasmanı ile osteoblastik progenitör hücrelerin diferansiyasyonunun inhibisyonu, osteositlerden FGF23'ün üretimi ve aktif/inaktif forma ayrışmadaki dengenin bozulması sonucunda cFGF23 düzeyi azalırken iFGF23 düzeyi artmakta ve bu nedenle fraksiyonel fosfor ekskresyonunda artış, aktif vitamin D sentezinde azalma meydana gelerek hipofosfatemi görülmektedir^{12,18,19}. Huang ve arkadaşlarının KBH olan hastalar ile yapmış olduğu çalışmada FKM replasmanı sonrası iFGF23/cFGF23 oranı 2. günde 4.2 ± 2.2 ve 42. günde 3.0 ± 1.8 bulunmuştur²⁰. Ayrıca net olarak açıklanamamakla birlikte, FKM replasmanı sonrası hızla artan eritropoez nedeniyle hücre içine geçen fosfor miktarındaki artışa bağlı olarak veya intravenöz demir tedavisinin doğrudan proksimal tübülde yer alan NaPi2a ve 2c kotransporter inhibisyonu yapmasına bağlı olarak tübüler fosfor ekskresyonundaki artış sonucunda hipofosfatemi gelişebilmektedir^{9,21,22}.

Prats ve arkadaşlarının diyalize girmeyen 47 kronik böbrek hastası ile yapmış olduğu çalışmada FKM tedavisinin 1,25-vitamin D ve PTH düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir¹². Bu durum kronik böbrek hastalığında iFGF23'ün böbreklerde 1,25-vit D üretimini baskılaması ve doğrudan parathormon salınımı üzerindeki inhibe edici etkisi ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda da FKM tedavisi ile 25(OH)D vitamini ve PTH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Literatürde yer alan 19 randomize klinik çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, FKM tedavisine bağlı hipofosfatemi tespit edilen tüm hastaların asemptomatik olduğu belirtilmiştir¹. Bizim çalışmamızda da hipofosfatemi gelişen hiçbir hastada halsizlik, myalji, rabdomiyoliz ve aritmi gibi klinik bulgular görülmemiştir.

Diyalize girmeyen kronik böbrek hastaları ile yapılmış 8 haftalık bir çalışmada 147 hastaya FKM tedavisi ve 103 hastaya oral demir replasmanı verilmiş ve sonrasında hemoglobin değeri ≥ 1 g/dL artış oranı FKM alanlarda %60.4 iken oral demir tedavisi alan hastalarda %34.7 ($p < 0.001$) bulunmuştur⁵. Benzer özelliklerdeki 405 KBH tanılı hasta ile yapılmış 4 haftalık başka bir çalışmada ise FKM tedavisi alan 202

hastanın %27.5'inde hemoglobin değeri ≥ 1 g/dL artış gözlenmiştir⁷. Bizim çalışmamızda ise FKM replasmanı sonrası 3 aylık takipte hastaların %42.3'ünün hemoglobin değerinde ≥ 1 g/dL artış olmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri FGF-23 düzeyi bakılmamış ve kontrol grubu oluşturulmamış olmasıdır, ayrıca çalışma süresi uzun dönem güvenilirlik ve etkinlik değerlendirmesi için kısadır. Çalışma süresince hastaların diyet ile aldığı fosfor miktarı bilinmemektedir.

Sonuç olarak, diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında demir eksikliği anemisi tedavisinde FKM iyi tolere edilen ve hızlı etki gösteren bir parenteral tedavi seçeneğidir. Sıklıkla asemptomatik ve geçici olarak ortaya çıkan hipofosfatemi risk/fayda açısından değerlendirildiğinde; önemsiz ve tedavi kararını etkilemeyecek bir yan etki olarak kabul edilebilir. Bu konu ile ilgili olarak daha fazla hastanın katılımı ile yapılacak olan ve uzun dönem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: EIS; Veri toplama: EIS; Veri analizi ve yorumlama: EIS; Yazı taslağı: EIS; İçeriğin eleştirel incelenmesi: EIS; Son onay ve sorumluluk: EIS; Teknik ve malzeme desteği: EIS; Süpervizyon: EIS; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 03.07.2020 tarih ve 20200703/1 proje başvurusu ile etik onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : EIS; Data acquisition: EIS; Data analysis and interpretation: EIS; Drafting manuscript: EIS; Critical revision of manuscript: EIS; Final approval and accountability: EIS; Technical or material support: EIS; Supervision: EIS; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: Ethical approval was obtained for this study from the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of Ufuk University Faculty of Medicine with a project application dated 03.07.2020 and 20200703/1.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Glaspy 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.
2. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015;373:485-6.
3. Gotlob L, Silverberg D, Fudin R, Shostak A. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron. *J Nephrol.* 2006;19:161-7.

4. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Buerkert J, Hamerski D et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:833-42.
5. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger SD. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1599-607.
6. Sari V, Atiqi R, Hoorn EJ, Heijboer AC, van Gelder T, Hesselink DA. Ferric carboxymaltose-induced hypophosphataemia after kidney transplantation. *Neth J Med.* 2017;75:65-73.
7. Charytan C, Bernardo MV, Koch TA, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard medical care in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease: a randomized, active-controlled, multi-center study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:953-64.
8. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436-48.
9. Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, Hadley PE, Jehle JA, Goodnough LT. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion.* 2009;49:2719-28.
10. Steinmetz T, Tschene B, Harlin O, Klement B, Franzem M, Wamhoff J et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol.* 2013;24:475-82.
11. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69:739-56.
12. Prats M, Font R, Garcia C, Cabre C, Jarrod M, Veá AM. Effect of ferric carboxymaltose on serum phosphate and C-terminal FGF23 levels in non-dialysis chronic kidney disease patients: post-hoc analysis of a prospective study. *BMC Nephrol.* 2013;14:167.
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
14. Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B, Kaskas MO, Leehey DJ, Besarab A. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2006;26:445-54.
15. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight.* 2018;3(23).
16. Bhattacharyya N, Chong WH, Gafni RI, Collins MT. Fibroblast growth factor 23: state of the field and future directions. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:610-8.
17. Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23:411-9.
18. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res.* 2013;28:1793-803.
19. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2332-7.
20. Huang LL, Lee D, Troster SM, Kent AB, Roberts MA, Macdougall IC et al. A controlled study of the effects of ferric carboxymaltose on bone and haematologic biomarkers in chronic kidney disease and pregnancy. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1628-35.
21. McLane JA, Fell RD, McKay RH, Winder WW, Brown EB, Holloszy JO. Physiological and biochemical effects of iron deficiency on rat skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1981;241:C47-54.
22. Fang W, McMahon LP, Bloom S, Garg M. Symptomatic severe hypophosphatemia after intravenous ferric carboxymaltose. *JGH Open.* 2019;3:438-40.