



İntravenöz Ferrik Karboksimaltoz Verilen Kronik Böbrek Hastalarında Hipofosfatemi Sıklığı ve Hipofosfatemiye Etki Eden Faktörler

Hypophosphatemia Incidence in Patients with Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Ferric Carboxymaltose and Factors Related to Hypophosphatemia

Abdullah Şumnu, Ali Erdem Dal*

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda ferrik karboksimaltoz (FKM) tedavisinin hipofosfatemi insidansını ortaya çıkarmayı ve hipofosfatemi gelişimini öngörücü faktörleri irdelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Tek merkezli ve retrospektif olan pilot çalışmamız Ocak 2018-Ocak 2019 arasında nefroloji polikliniğine başvurup FKM tedavisi alan toplam 43 erişkin hasta alındı. Diyalize girmeyen 32 KBH hastası KBH grubunu oluştururken, demir eksikliği anemisi tanısıyla FKM tedavisi verilen ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan 11 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Tedavi öncesi ve sonrası serum fosfor düzeylerine ulaşılamayan hastalar dışlandı.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması 68,8±10,2 (%69 kadın) idi. Serum kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı ortalamaları sırasıyla 2,3±1,1 mg/dL ve 29,7±17,6 mL/dk/1,73 m² bulundu. FKM sonrası 1. haftada kontrol grubundaki 11 hastadan beşinde (%44,5) ve KBH grubundaki 32 hastadan üçünde (%9,4) hipofosfatemi gelişti (p=0,008). Lineer regresyon analizine göre bazal fosfor düzeyi hipofosfateminin tek ön görücüsü olarak tespit edildi (p=0,006).

Sonuç: Çalışmamız KBH hastalarında FKM tedavisi ilişkili hipofosfatemi sıklığının literatür ile uyumlu oranlarda olduğunu göstermiştir. Bazal fosfor düzeyi düşük hastalarda FKM tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Kronik böbrek hastalığı, ferrik karboksimaltoz, hipofosfatemi

Abstract

Aim: We aimed to find the incidence of hypophosphatemia and to investigate predictive factors for the development of hypophosphatemia in patients with chronic kidney disease (CKD) treated with intravenous ferric carboxymaltose (FCM).

Methods: In our single center retrospective study, we included 43 adult patients who were given FCM therapy after nephrology clinic admission. Thirty-three non-dialysis CKD patients constituted the CKD group. Control group consisted of 11 patients with the diagnosis of iron deficiency anemia and normal renal function. Patients with missing data on serum phosphorus level before and after treatment were excluded.

Results: The average age of CKD group was 68.8±10.2 years (69% female). The average serum creatinin level and estimated glomerular filtration rate were 2.3±1.1 mg/dL and 29.7±17.6 mL/min/1.73m², respectively. After the first week following FCM treatment, five of 11 patients in the control group (44.5%) and three of 32 patients in the CKD group (9.4%) developed hypophosphatemia (p=0.008). On linear regression analysis, it was found that baseline phosphorus level was the single predictor of hypophosphatemia (p=0.006).

Conclusion: Our study demonstrated that the incidence of hypophosphatemia associated with FCM treatment in CKD patients was compatible with the rates in the literature. Clinicians should be careful in FCM treatment especially in patients having low baseline phosphorus level.

Keywords: Chronic kidney disease, ferric carboxymaltose, hypophosphatemia

Giriş

Anemi kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda birçok semptomun altında yatan neden olduğu gibi; bu hastalarda mortalite ve hastane yatışlarının önde gelen nedenlerinden biridir (1,2). KBH evre 3'te ortaya çıkmaya başlayan aneminin prevalansı glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düştükçe artmaktadır (3). KBH'deki aneminin etiyojisinde özellikle eritropoetin üretiminin yetersizliği yatmaktadır. KBH hastalarında anemiyi derinleştiren en önemli neden ise demir eksikliği anemisidir (DEA). Eritropoezi uyaran ilaçlara yeterli yanıtın alınabilmesi için demir depolarının yeterliliği sağlanmalıdır. Kılavuzlara göre KBH hastalarında hemoglobin konsantrasyonunda artış isteniyorsa ve laboratuvar kriterleri sağlanıyorsa (transferin satürasyonu <30 ve ferritin <500 ng/mL) intravenöz (iv) demir kullanılabilir (4).

Ferrik karboksimaltoz (FKM) iv demir preparatları içerisinde yüksek dozda ve hızlı uygulanabilir olan bir formdur (5,6). İçlerinde FKM'nin de olduğu intravenöz demir preparatlarının önemli bir yan etkisi tedavisi sonrasında erken dönemde gelişen geçici hipofosfatemidir (7,8). Gelişen hipofosfateminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber hem tübüler fosfat reabsorpsiyonunun inhibisyonu, hem de vitamin D'nin 1-alfa hidroksilasyonunun bozulması, fosfatürük bir hormon olan fibroblast büyüme faktörü-23'ün (FGF-23) iv demir ilişkili hipofosfatemide bir rolü olduğunu göstermektedir (9,10). Tek doz FKM tedavisi sonrası geçici plazma fosfat düşüklüğü görülebilmektedir. Fosfat seviyesi normal aralığa 4.-12. haftalarda dönmektedir. Klinik pratikte tekrarlayan doz gerektiren ve demir kaybı devam eden hastalarda uzamış hipofosfatemiler ve bunun neden olduğu osteomalazi ve kas gücü kaybı bildirilmiştir (11-13). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda FKM'nin hipofosfatemi geliştirme insidansı yüksektir (14). Hemodiyalize girmeyen KBH hastalarında FKM ile yapılan hipofosfatemi çalışmaları sınırlıdır. Çalışmamızda KBH hastalarında FKM tedavisinin hipofosfatemi insidansını ortaya çıkarmayı ve hipofosfatemi gelişimini öngörücü faktörleri irdelemeyi amaçladık.

Yöntemler

Tek merkezli ve retrospektif olan pilot çalışmamızda DEA tanısı koyulup FKM tedavisi verilen ve hemodiyalize girmeyen 32 KBH hastası KBH grubunu oluştururken, DEA tanısıyla FKM tedavisi verilen ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan 11 hasta kontrol grubunu oluşturdu. KBH grubu için çalışmaya dahil olma kriterleri şu şekildeydi:

- Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi kriterlerine (15) göre KBH tanısına sahip olmak (KBH grubu için)

- Hemodiyaliz ya da periton diyaliz tedavisi almıyor olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Hematolojik ya da non-hematolojik aktif malignitesi olmamak
- Tedaviden önceki 1 aylık dönemde ve FKM tedavisi sonrası 5 ila 10 gün içerisinde serum fosfor düzeylerine ulaşabiliyor olmak

Ocak 2018-Ocak 2019 arasında nefroloji polikliniğine başvurup FKM tedavisi alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Tedavi öncesi ve sonrası serum fosfor düzeylerine ulaşamayan hastalar dışlandı. Sekiz saat açlık sonrası alınan kan örneklerinden hemoglobin Sysmex XN 1000 cihazı ile, kreatinin, ferritin, transferin satürasyonu (TSAT), kalsiyum, fosfor, parathormon, 25-OH vitamin D ise Roche Cobos 6000 cihazı ile çalışıldı, Hastaların kimlik bilgileri, boy, kilo, diyabet varlığı, laboratuvar parametreleri, kullanılan FKM dozu, 1. hafta serum fosfor, ferritin ve hemoglobin (Hg) değerleri not edildi. Tahmini GFH (tGFH) değeri için "Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi" (CKD-EPI) formülü kullanıldı. Veriler SPSS 22.0 veri tabanına aktarıldı. Hipofosfatemi, serum fosfor düzeyinin normalin alt sınırının altında (<2,6 mg/dk) olması; ağır hipofosfatemi serum fosfor düzeyinin <1 mg/dL olması şeklinde tanımlandı.

Çalışma için, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 02.07.2018 tarihli 10840098-604.01.01-E.21636 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 22.0 bilgisayar istatistik programı kullanıldı. 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-IQR (çeyrekler arası aralık) olarak gösterildi. Nominal değişken verileri yüzde (%) olarak verildi.

İki grup arasındaki istatistiksel değerlendirmeler için, normal dağılımın olduğu sayısal verilerde Student t-testi ve normal dağılıma uymayan sayısal verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal olmayan (kategorik) verilerin değerlendirilmesi ki-kare testiyle yapıldı. Çoklu değişken analizi için lineer regresyon analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza hasta grubundan 32 ve kontrol grubundan 11 olmak üzere toplam 43 hasta dahil edildi. Hasta grubunun %69'unu kadınlar oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması 68,8±10,2 idi. Serum kreatinin ortalaması

2,3±1,1 mg/dL iken, tGFH ortalaması 29,7±17,6 mL/dk/1,73 m² bulundu. KBH evrelerine göre hastalar gruplara ayrıldığında üç hasta evre 5 (%9), 16 hasta evre 4 (%50), sekiz hasta (%25) evre 3b, dört hasta (%13) evre 3a ve bir hasta (%3) evre 1 KBH idi (Şekil 1). Evre 1 KBH olan tek hasta böbrek transplantasyonu ve hipermenoresi olan bir kadın hastaydı. Evre 2 KBH hastası çalışmamızda yer almadı. Hastaların Hb ortalaması 10,4±1,1 g/dL iken, ferritin ortalaması 64±61 ng/mL, TSAT ortalaması %17,2±9,7 ve bazal fosfor ortalaması ise 4,08±0,84 mg/dL bulundu.

Kontrol grubunun hepsi kadın cinsiyetteydi ve yaş ortalaması 41±15 idi. Serum kreatinin ortalaması 0,7±0,1 mg/dL, tGFH ortalaması 102±21 mL/dk/1,73 m², Hb ortalaması 10,6±1,3 g/dL, ferritin ortalaması 15±18,8 ng/mL, TSAT ortalaması %9,9±4,3 ve bazal fosfor ortalaması ise 3,7±0,2 mg/dL bulundu.

İki grubun bazal karakteristikleri karşılaştırıldığında kontrol grubu anlamlı olarak daha gençti. Laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda kreatinin, ferritin, TSAT, C-reaktif protein, bazal fosfor değerleri KBH grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Her iki grubun karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

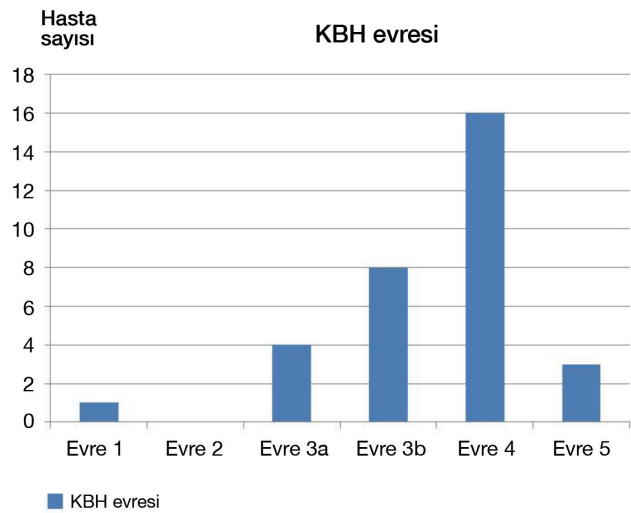
Kontrol grubundaki 11 hastadan dördüne 500 mg, yedisine ise 1000 mg FKM verilmişti. KBH grubunda ise 32 hastadan 28'ine 500 mg, dördüne ise 1000 mg FKM verilmişti. Dolayısıyla kontrol grubuna anlamlı olarak daha yüksek FKM verilmişti.

FKM sonrası 1. haftada kontrol grubundaki 11 hastadan beşinde (%44,5) ve KBH grubundaki 32 hastadan üçünde (%9,4) hipofosfatemi gelişti (p=0,008) (Şekil 2). Kontrol grubunda hipofosfatemi gelişen beş hastanın üçüne 1000 mg, ikisine ise 500 mg FKM verilmişti. KBH grubunda

hipofosfatemi gelişen üç hastanın hepsine 500 mg FKM verilmişti.

FKM tedavisi sonrası birinci hafta hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında (Tablo 2), hipofosfatemi gelişen grupta tGFH (p=0,08) ve fosfor düşüşü (p=0,004) anlamlı olarak yüksek, bazal fosfor düzeyi ise (p=0,004) anlamlı olarak daha düşüktü.

Hipofosfatemiye etki eden faktörlerin araştırılması için lineer regresyon analizi yapıldı (Tablo 3). Buna göre bazal fosfor düzeyi hipofosfateminin tek ön görücüsü olarak tespit edildi (p=0,006).



Şekil 1. KBH evresine göre çalışmaya alınan hasta sayıları
Evre 1: GFH>90, Evre 2: GFH 60-89, Evre 3a: GFH 45-59, Evre 3b: GFH 30-44, Evre 4: GFH 15-29, Evre 5: GFH <15

KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun bazal özelliklerinin karşılaştırması*

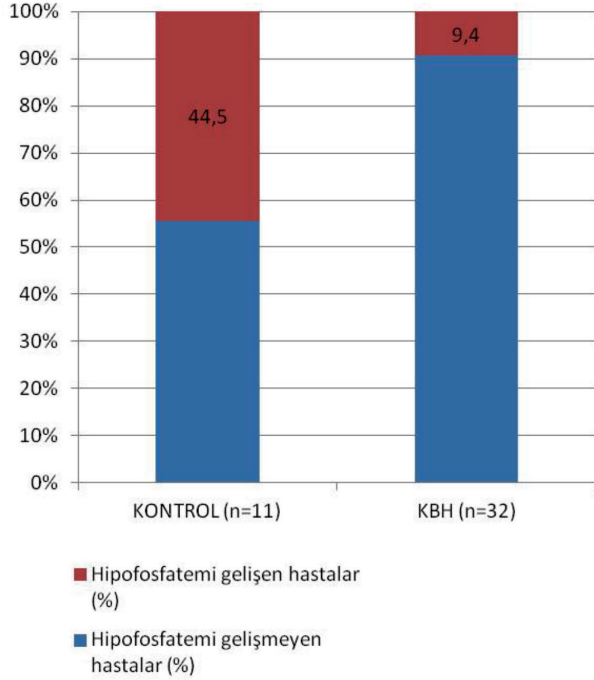
	Kontrol grubu	KBH grubu	p değeri
Yaş	41±15	68±10	<0,001
Kadın cinsiyet (%)	100	68,8	0,043
VKİ	28±5	29±6	0,607
Diyabet varlığı (%)	27,3	40,6	0,424
Hgb (g/dL)	10,6±1,3	10,4±1,1	0,627
Kreatinin (mg/dL)	0,7 (0,4-0,9)	2,15 (0,8-5,9)	<0,001
tGFH (mL/dk/1,73 m²)	107,6 (66,0-134,0)	25,6 (8,0-100,0)	<0,001
TSAT (%)	10,3 (3,7-15,5)	14,7 (4,8-40,9)	0,048
Ferritin (ng/mL)	8 (3-63)	47,5 (5-229)	<0,001
Kalsiyum (mg/dL)	9,4±0,2	9,0±0,8	0,145
Fosfor (mg/dL)	3,7±0,2	4,0±0,8	0,031
Parathormon (pg/mL)	39 (34-69)	131 (23-606)	0,060
CRP (mg/L)	2,3 (0,5-58,0)	9,5 (1,0-80,0)	0,042
25-OH Vit D (ng/mL)	14,7 (5,0-60,0)	16,5 (4,0-57,3)	1,000

Hgb: Hemoglobin, KBH: Kronik böbrek hastalığı, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, TSAT: Transferin satürasyonu, SS: Standart sapma, Vit: Vitamin, VKİ: Vücut kitle indeksi, CRP: C-reaktif protein, 25-OH Vit D: 25 dihidroksi vitamin D
*Normal dağılılan veriler ortalama ± SS olarak, normal dağılmayan veriler ortanca olarak verilmiştir

Tartışma

Çalışmamız KBH hastalarında demir eksiliği anemisi tedavisinde sık kullanılan FKM tedavisinin hipofosfatemi riskini ortaya koymayı ve hipofosfatemiye etki eden faktörleri araştırmayı hedeflemiştir.

İv demir preparatlarının hipofosfatemi geliştirme mekanizması üzerine birçok teori ortaya koyulmuştur.



Şekil 2. KBH ve kontrol grubunda FKM sonrası hipofosfatemi gelişen hasta yüzdeleri (p=0,17)

KBH: Kronik böbrek hastalığı, FKM: Ferik karboksimaltoz, n: Sayı

Tablo 2. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen grubun karşılaştırılması*

	Hipofosfatemi gelişmeyen grup (n=35)	Hipofosfatemi gelişen grup (n=8)	p değeri
tGFH (mL/dk/1,73 m ²)	28,4 (8-134)	94 (17-119)	0,008
25-OH vitamin D (ng/mL)	15,7 (4-60)	16 (10,3-32)	0,530
Bazal fosfor (mg/dL)	4,1±0,7	3,3±0,5	0,004
1. hafta fosfor düşüşü (mg/dL)	0,47±0,54	1,13±0,56	0,004
Kalsiyum (mg/dL)	9,07±0,8	9,3±0,4	0,420
Hemoglobin (g/dL)	10,4±1,2	10,4±1,1	0,892
FKM dozu (500 mg/1000 mg) (%)	71/29	62/38	0,399

FKM: Ferik karboksimaltoz, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, SS: Standart sapma, n: Sayı

*Normal dağılan veriler ortalama ± SS olarak, normal dağılmayan veriler ortanca olarak verilmiştir

Net mekanizma halen bilinmemekle beraber farklı demir preparatlarının FGF-23'ün intrasellüler metabolizması üzerine değişken etkisi, artmış fraksiyonel fosfor atılımı ve azalmış aktif vitamin D üretimi üzerinde durulmaktadır (9,16). İv demir ve FGF-23'ün hipofosfatemik etkisi hipermenoze olan kadınlarda gösterilmiştir (9). Ancak hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalar bu hasta grubunda bu teoriyi desteklememektedir (17-19). Huang ve arkadaşları diyalize girmeyen KBH hastalarında FKM tedavisi sonrası FGF-23'ün biyolojik olarak aktif formu olan intakt FGF-23'ün (iFGF-23) akut olarak yükseldiğini, bunu artmış fraksiyonel fosfat eksresyonunun izlediğini ve sonuç olarak serum fosfat düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir (20). Aynı çalışmada FKM ilişkili hipofosfateminin prediktörleri, düşük bazal serum fosfat düzeyi ve FKM dozu olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza alınan her iki grubun bazal özelliklerine bakıldığında kadın cinsiyetin hakim olması, DEA'nin kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle beklenen bir bulguydu. Kontrol grubunun anlamlı olarak daha genç olması da DEA'nin benzer epidemiyolojik faktörlerine bağlıydı. Bunun dışında iki grup arasında vücut kitle indeksi, diyabet varlığı, bazal Hb, kalsiyum, 25-OH vitamin D açısından anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamıza alınan hastalardan hiçbirinde ciddi ilaç ilişkili yan etki görülmedi. Literatürde böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda FKM sonrası hipofosfatemi sıklığı %45-64 oranlarında bildirilmiştir (14,21). Bizim çalışmamızda FKM sonrası 1. haftada kontrol grubundaki 11 hastanın beşinde (%44,5) hipofosfatemi gelişti. Diyalize girmeyen KBH hastalarında yapılan çalışmalarda FKM ilişkili hipofosfatemi ise hastaların %2,7-%18,5'inde bildirilmiştir (22,23). Çalışmamızda ise KBH grubundaki 32 hastadan üçünde (%9,4) hipofosfatemi gelişti. Gerek kontrol grubunda gerekse KBH grubunda gelişen hipofosfatemi oranları literatür ile uyumlu idi. İki grup arasında hipofosfatemi gelişimi açısından

Tablo 3. Ferik karboksimaltoz tedavisi sonrası hipofosfatemi gelişiminin öngörülmesi

Lineer regresyon analizi		
R ² =0,874	Beta	p değeri
Diyabet varlığı	0,13	0,93
tGFH	-0,8	0,94
Kalsiyum	0,5	0,21
Bazal fosfor	0,76	0,006
25-OH vit D	-0,14	0,35
FKM dozu	-0,26	0,17
CRP	0,44	0,27
PTH	0,2	0,25

FKM: Ferik karboksimaltoz, PTH: Parathormon, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, vit: Vitamin, CRP: C-reaktif protein

istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,008$). Hipofosfatemi, olgularının hiçbirisi semptomatik değildi ve ağır hipofosfatemi ($<1,0$ mg/dL) hiçbir olguda gözlemlenmedi.

KBH grubunda hipofosfatemi insidansının düşük olmasının görünen en önemli nedeni; iki grup arasında beklenen bir bulgu olan ve istatistiksel açıdan anlamlılığa da ulaşan bazal fosfor düzeyi yüksekliğidir. KBH hastalarında hiperfosfatemi genellikle tGFH 30 mL/dk/ $1,73$ m² altına düştüğünde başlamaktadır. KBH grubunun %59'unun evre 4 ve evre 5 olduğu, evre 1 ve evre 2'den toplam sadece bir hasta bulunması hesaba katıldığında hipofosfatemi insidansının KBH grubunda daha düşük olması kaçınılmaz olarak gözükmektedir.

Çalışmamızın retrospektif karakterde olması ve dolayısıyla grupların randomize olmaması nedeniyle kontrol grubundaki daha çok hasta daha yüksek dozda (1000 mg) FKM aldı. Buna rağmen kontrol grubunda hipofosfatemi gelişen beş hastanın üçüne 1000 mg, ikisine ise 500 mg FKM verilmişti. KBH grubunda hipofosfatemi gelişen üç hastanın hepsine 500 mg FKM verilmişti. Hasta grubunda 1000 mg FKM verilen hiçbir hastada hipofosfatemi gelişmedi.

Parenteral demir preparatları kullanımı sonrası gelişen hipofosfatemi genellikle geçici ve hafif hipofosfatemidir. Bununla beraber klinik pratikte tekrarlayan doz gerektiren ve demir kaybı devam eden hastalarda uzamış hipofosfatemiler ve bunun neden olduğu osteomalazi ve kas gücü kaybı bildirilmiştir (11-13). Dolayısıyla özellikle bu grup hastalarda hipofosfatemi gelişiminin prediktörlerini bilmek klinisyene gereken özeni göstermesine yardımcı olabilir. Huang ve ark. (20) 25 diyalize girmeyen KBH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada 1. hafta fosfor düzeyinin tek değişkenli analizde prediktörleri bazal serum fosfat, iFGF-23 ve 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyleri bulunmuştur. Bu çalışmada FKM dozu hipofosfatemiye öngörmüyordu. Ancak, bu çalışmadaki gebe ve kontrol grubu da analize dahil edildiğinde FKM dozunun artması da hipofosfatemiye öngörüyordu. Bizim çalışmamızda birinci hafta hipofosfatemi gelişiminin tek ön görücüsü bazal serum fosfor düzeyi idi ($p=0,006$). Özellikle KBH grubunda sadece dört hastada 1000 mg FKM dozu seçilmesi, dozun hipofosfatemiye ön görmesi konusunda yetersiz kalmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın ciddi sınırlamaları mevcuttur. Hasta ve kontrol grubunun örneklem sayısının düşük olması, yaş ortalamalarının korele olmaması, çalışmanın retrospektif karakterde olması, iFGF-23 ve aktif vitamin D düzeylerinin bakılmaması eksiklikler olarak göze çarpmaktadır. Ayrıca hastaların alkol alma durumları, malabsorbsiyon veya

malnütrisyon anamnezleri ve proton pompa inhibitörü kullanımı gibi hipofosfatemi etiyolojisinde yer alabilecek faktör verilerinin, çalışmanın retrospektif karakteri nedeniyle eksik olması bir diğer sınırlamadır. KBH hastalarında hipofosfatemi patogenezinin açıklanması ve hipofosfatemiye öngörücü faktörlerin ortaya koyulması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Çalışmamız KBH hastalarında FKM tedavisi ilişkili hipofosfatemi sıklığının literatür ile uyumlu oranlarda olduğunu, özellikle 500 mg FKM dozunun bu hasta grubunda güvenli olabileceğini göstermiştir. Özellikle bazal fosfor düzeyi düşük hastalarda ve altta yatan osteomalazisi olanlarda FKM tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.Ş. Dizayn: A.Ş. Veri Toplama veya İşleme: A.Ş., A.E.D. Analiz veya Yorumlama: A.Ş. Literatür Arama: A.Ş., A.E.D. Yazan: A.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir mali destek almadıklarını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610-9.
2. Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1309-16.
3. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh JA. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401-8.
4. McMurray JJV, Parfrey PS, Adamson JW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter Suppl* 2012;2:279-335.
5. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert* 2009;23:11-6.
6. Funk F, Ryle P, Canclini C, Neiser S, Geisser P. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittelforschung* 2010;60:345-53.
7. 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.
8. Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric

- oxide. Another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone* 2009;45:814-6.
9. 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.
 10. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight* 2018;3:e124486.
 11. Fierz YC, Kenmeni R, Gonthier A, Lier F, Pralong F, Coti Bertrand P. Severe and prolonged hypophosphatemia after intravenous iron administration in a malnourished patient. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:531-3.
 12. Mani LY, Nseir G, Venetz JP, Pascual M. Severe hypophosphatemia after intravenous administration of iron carboxymaltose in a stable renal transplant recipient. *Transplantation* 2010;90:804-5.
 13. Vandemergel X, Vandergheynst F. Potentially life-threatening phosphate diabetes induced by ferric carboxymaltose injection: a case report and review of the literature. *Case Rep Endocrinol* 2014;2014:843689.
 14. Bager P, Hvas CL, Dahlerup JF. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1118-25.
 15. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63:713-35.
 16. 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.
 17. Iguchi A, Kazama JJ, Yamamoto S, et al. Administration of ferric citrate hydrate decreases circulating FGF23 levels independently of serum phosphate levels in hemodialysis patients with iron deficiency. *Nephron* 2015;131:161-6.
 18. Takeda Y, Komaba H, Goto S, et al. Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2011;33:421-6.
 19. Yamashita K, Mizuiri S, Nishizawa Y, Kenichiro S, Doi S, Masaki T. Oral iron supplementation with sodium ferrous citrate reduces the serum intact and c-terminal FGF23 levels of maintenance hemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2016;22:947-53.
 20. Huang LL, Lee D, Troster SM, 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. Schaefer B, Würtinger P, Finkenstedt A, et al. Choice of High-Dose Intravenous Iron Preparation Determines Hypophosphatemia Risk. *PLoS One* 2016;11:e0167146.
 22. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, 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.
 23. Lysen-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs* 2009;69:739-56.