T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İNTRAVENÖZ DEMİR TEDAVİSİ SONRASI HİPOFOSFATEMİ GELİŞİM SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. YUSUF KİMYON

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024



Tıp Fakültesi

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İNTRAVENÖZ DEMİR TEDAVİSİ SONRASI HİPOFOSFATEMİ GELİŞİM SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. YUSUF KİMYON

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. GÖKHAN TAZEGÜL

İSTANBUL 2024

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her zaman desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Dilek Gogas YAVUZ olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Genel Dahiliye Polikliniği'nde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum, kıymetli bilgi ve deneyimleriyle her zaman yol gösterici olan çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Zekaver ODABAŞI'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, manevi desteğini her zaman hissettiğim ve çalışmalarımda değerli fikirleriyle yol gösteren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gökhan TAZEGÜL'e,

Genel Dahiliye Servisi'nde birlikte çalışmaktan mutluluk ve huzur duyduğum, destekleri ve samimiyetiyle her zaman yanımda olan kıymetli Ağabey'im Sayın Uzm. Dr. Abidin GÜNDOĞDU'ya,

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte uyum, saygı ve sevgi içinde çalıştığım; başta hekim arkadaşlarım olmak üzere, hemşireler, sekreterler, diğer tüm sağlık personeli ve çalışma arkadaşlarıma,

Ve tez sürecimde her aşamada yanımda olan, bana desteklerini esirgemeyen sevgili aileme içtenlikle teşekkür ederim.

Yusuf Kimyon

Aralık 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ ……..……...…ii

TABLOLAR DİZİNİ ……..……iv

KISALTMALAR VE SİMGELER…….……...…v

ÖZET……..……..…vii

ABSTRACT…….……ix

1.GİRİŞ VE AMAÇ ……..……1

2.GENEL BİLGİLER……..…….....2

2.1 Demir ve Demir Metabolizması…….……..2

2.2 Demir Emilimi……..……...……3

2.3 Demir Homeostazı ve Regülasyonu…….……..……..6

2.4 Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi……...……7

2.4.1 Demir eksikliği anemisi prevelansı……..……8

2.4.2 Demir eksikliği anemisi sebepleri……..……..……...9

2.4.3 Demir eksikliği anemisi semptom ve bulguları...……..11

2.4.4 Demir eksikliği anemisi tedavisi……..……12

2.5 İntravenöz Demir Tedavisi…….……...……14

2.5.1 Endikasyon ve kontreendikasyon……..……...…...16

2.5.2 Komplikasyon ve yan etkiler…….……..……17

2.6 Fosfor Metabolizması……18

2.7 Ferrik Karboksimaltoz ve FGF23 İlişkili Hipofosfatemi…...……20

3.GEREÇ VE YÖNTEM……..…..……22

3.1 Araştırma Grubu ve Tasarımı ……..……..……22

3.2 İstatiksel Analiz ……..……...…….…...25

4. BULGULAR……..……..26

4.1 Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri……...26

4.2 Hastaların DE/DEA ile İlişkili Özellikleri …….……28

4.3 Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Bulguları.…….....30

4.4 Hastaların Tedavi Protokolleri ve Sonuçları…….32

4.5. Hipofosfatemi Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Klinik ve Demografik Verilerinin Karşılaştırılması……33

4.6. Hipofosfatemi Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Jinekolojik Verilerinin Karşılaştırılması……..……..…33

4.7 Hipofosfatemi Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların DE/DEA ile ilişkili özelliklerinin karşılaştırılması……..36

4.8 Hipofosfatemi Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması…….……37

4.9 Hipofosfatemi Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Tedavi Protokollerinin Karşılaştırılması……..……..40

4.10 Hipofosfatemi ile ilişkili Faktörlerin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analiz Sonuçları……...…….41

5.TARTIŞMA……..……43

6.SONUÇ…….……47

7.KAYNAKÇA……..……..48

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1: Hastaların demografik ve klinik bulguları

Tablo 4.2: Kadın hastaların jinekolojik anamnezlerine ilişkin özellikler

Tablo 4.3: Hastaların anemi ve demir eksikliği ile ilişkili özellikleri

Tablo 4.4: Hastaların tedavi öncesi laboratuvar bulguları

Tablo 4.5: Hastalara uygulanan tedavi şemaları

Tablo 4.6: Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7: Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların jinekolojik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4.8: Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların anemi ve demir eksikliği ile ilişkili özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.9: Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların tedavi öncesi labaratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 4.10: Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların tedavi öncesi fosfor düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.11: Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların uygulanan tedavi şemalarının karşılaştırılması

Tablo 4.12: Hipofosfatemi ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli binary lojistik regresyon analizi sonuçları

Tablo 4.13: Hipofosfatemi ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli binary lojistik regresyon analizi sonuçları

KISALTMALAR VE SİMGELER

ALP: Alkalen fosfataz

BUN: Kan Üre Azotu

Ca: Kalsiyum

C vit: Askorbik Asit

Dcytb: Duodenal Sitokrom B redüktaz

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

dL: desilitre

DMT1: Divalent metal katyon taşıyıcı-1

DNA: Deoksiriboz Nükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EPO: Eritropoetin

FCM: Ferrik Karboksimaltoz

Fe: Demir

Fe^{+2}: Ferröz demir

Fe^{+3}: Ferrik Demir

FGF: Fibroblast Growht Faktör

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GİS: Gastrointestinal Sistem

HBS: Huzursuz Bacak Sendromu

HGB: Hemoglobin

HIF-2a: Hipoksiye Bağlı Faktör-2a

HT: Hipertansiyon

H_2O_2: Hidrojen Peroksit

IU: İnternasyonel Ünite

İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı

İV: İntravenöz

Kalsitriol: D-vitamini

KBH: Kronik Böbrek Hasarı

KY: Kalp Yetmezliği

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

mEq: mili ekivalan

mL: mililitre

m^2 : metre kare

P: Fosfor

PBAC Skoru: Görsel Kanama Değerlendirme Çizelgesi

pg: Pikogram

PTH: Parathormon

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom

SD: Standart Sapma

TIBC: Total Demir Bağlama Kapasitesi

%: Yüzde işareti

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç, demir eksikliği/demir eksikliği anemisi olan ve intravenöz demir ile tedavi edilen hastalarda, infuzyon sonrasında gelişen hipofosfatemi sıklığını ve hipofosfatemi gelişimi ile ilişkili klinik faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma, 01/01/2023-01/04/2024 tarihleri arasında intravenöz demir infüzyonu yapılan erişkin hastaların verileri retrospektif olarak taranarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların demografik ve klinik verileri, laboratuvar bulguları retrospektif olarak hasta dosyalarından edinilmiştir. Hipofosfatemi sınırı 2 mg/dL ve altı, ağır hipofosfatemi sınırı ise 1 mg/dL altı, semptomatik hipofosfatemi ise tedavi öncesi olmayan semptomların sorgusu ile (kas güçsüzlükleri, paresteziler, çarpıntı, ensefalopati bulguları ve diğer bulgular) tedavi sonrası ortaya çıkışı olarak tanımlanmıştır. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 26.0 kullanılmış ve P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 202 hastanın neredeyse tamamında demir eksikliğine bağlı anemi mevcuttu, sadece 7 (%3,5) hastada demir eksikliği olup anemi yoktu. Hastaların 177'sinde (%87,6) DE/DEA tanısı eski tanı idi. Hastalara medyan 1000 mg (ÇAA 1000-1500 mg) intravenöz demir tedavisi uygulanmıştı. Hastaların 89'unda (%44,1) hipofosfatemi izlenmiştir. Hipofosfatemi gelişen hastaların 22'si (hipofosfatemi olan hastaların %10,9'u) semptomatikti ve 8'i (hipofosfatemi gelişen hastaların %4'ü) 4 haftadan uzun sürmesi nedeni ile persistan kabul edildi. Hipofosfateminin medyan süresi 2 hafta (ÇAA 2-3 hafta) saptandı. Hipofosfatemi gelişimi üzerine etkinliği olan tüm değişkenler bir arada, çoklu binary lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildiğinde ise, 3 ana faktör birbirlerinden bağımsız olarak hipofosfatemi ile istatistiki ilişki oluşturmaktadır: yeni tanı DE/DEA, bazal fosfor düzeyinin 3.5 mg/dL üzerinde olması ve uygulanan tedavi dozunun 1000 mg altında olması, birbirlerinden bağımsız olarak hipofosfatemi gelişim riskini her biri yaklaşık %70 oranında düşürmektedir.

Geliştirilmiş olan bu modelin performansı incelendiğinde hipofosfatemi gelişmeyen hastaları %86,4 doğruluk ile tespit ettiği izlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda iv demir tedavisi sonrası hipofosfateminin yaygın olduğu gösterilmiştir. Bazal fosfor düzeyi, anemi süresi ve tedavi dozu hipofosfatemi gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle, IV demir tedavisi alan bu risk faktörlerine sahip hastaların hipofosfatemi ve semptomları açısından yakından takip edilmesi ve gerekirse uygun müdahalelerde bulunulması gerektiği gösterilmiştir. Bu bulgular, hastaların tedavi yönetiminde rehberlik sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Demir Eksikliği, Demir Karboksimaltoz Tedavisi, Hipofosfatemi

ABSTRACT

Aim: This study aimed to determine the frequency and factors associated with hypophosphatemia developing after intravenous iron infusion in patients with iron deficiency/iron deficiency anemia.

Patients and Methods: This study was conducted by retrospectively on adult patients who received intravenous iron between 01/01/2023-01/04/2024. The patients ' demographic and clinical data and laboratory findings were obtained retrospectively. Hypophosphatemia was defined as 2 mg/dL and below, severe hypophosphatemia was defined as below 1 mg/dL, and symptomatic hypophosphatemia was defined as the emergence of related symptoms that were not present before treatment (muscle weakness, paresthesias, palpitations, encephalopathy findings and other findings) after treatment. SPSS 26.0 was used for analysis; a P value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: Almost all of the 202 patients included in the study had anemia due to iron deficiency, only 7 (3.5%) had no anemia. In 177 (87.6%), iron deficiency/anemia diagnosis was older than six months. Patients were treated with a median of 1000 mg (IQR 1000-1500 mg) intravenous iron. Hypophosphatemia was observed in 89 (44.1%). 22 patients (10.9% of the patients with hypophosphatemia) had symptomatic hypophosphatemia, and 8 (4% of the patients with hypophosphatemia) were considered to have persistent hypophosphatemia lasting longer than 4 weeks. The median duration of hypophosphatemia was 2 weeks (IQR 2-3 weeks). When all variables effective on the development of hypophosphatemia were evaluated together with multiple binary logistic regression analyses, three main factors independently created a statistical relationship with hypophosphatemia: newly diagnosed ID/IDA, basal phosphorus level above 3.5 mg/dL and the applied treatment dose below 1000 mg, each independently reduced the risk of hypophosphatemia by approximately 70%. When the performance of this developed model was examined, it was observed that it detected patients who did not develop hypophosphatemia with 86.4% accuracy.

Conclusion: We showed hypophosphatemia is common after IV iron. Basal phosphorus levels, duration of anemia, and treatment dose were independent risk factors for hypophosphatemia. Patients with these risk factors who receive IV iron treatment should be closely monitored for hypophosphatemia and its symptoms, and appropriate interventions should be made if necessary. These findings may guide the treatment management of patients.

Keywords: Iron Deficiency, Iron Carboxymaltose Treatment, Hypophosphatemia

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği ve buna bağlı anemi, dünya genelinde en yaygın görülen nutrisyonel eksikliklerden ve anemi nedenlerinden biridir. Tedavi seçeneklerinde ilk tercih oral yol olsa da bazı klinik durumlar bu tedavinin etkinliğini kısıtlamaktadır. Gastrointestinal malabsorpsiyon sendromlu hastalar, inflamatuar bağırsak hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, artmış sistemik inflamasyon ve aktif gastrointestinal kanama gibi klinik tablolar veya oral demirin yetersiz kaldığı durumlarda intravenöz (IV) demir tedavisini gerektirebilir. IV demir, demirin regülasyon mekanizması olan intestinal emilimini aşarak daha hızlı ve etkin bir tedavi sağlar (1-4). Geleneksel IV demir preparatları hipersensitivite reaksiyonları nedeni ile sınırlı bir şekilde kullanılmıştır. Ancak yeni formülasyonlar, daha yüksek dozlarda dahi daha az hipersensitive reaksiyonu ile güvenli ve hızlı bir tedavi sağlar. Ancak modern IV demir preparatlarının kullanımı artarken, tedavi sonrası hipofosfatemi, osteomalazi ve frajilite kırıkları gibi kas-iskelet sistemi problemleri bildirilmiştir (5,6). Hipofosfatemi, bazı intravenöz demir formülasyonlarının uygulanması sonrası, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) seviyelerini artışı ile renal fosfatüri ve serum 1,25-dihidroksivitamin D seviyelerinin düşüşü ile gelişir. Her ne kadar hipofosfatemi, IV demir tedavisi sonrası iyi tanımlanmış bir yan etki olsa da hipofosfateminin görülme sıklığı hasta grupları arasında farklılık göstermektedir. Ayrıca hipofosfatemi gelişimini etkileyen risk faktörleri konusunda sınırlı bilgi mevcuttur. Obezite, kronik böbrek hastalığı ve yüksek ferritin seviyelerinin hipofosfatemiye karşı koruyucu olabileceği yönünde bazı bulgular olsa da literatürde bu konuda yeterince çalışma bulunmamaktadır (7,8).

Bu çalışmanın amacı, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prof. Dr. Asaf Ataseven Ek Hizmet Binası İç Hastalıkları Kliniği'nde demir eksikliği veya demir eksikliğine bağlı anemi tanısı konmuş ve intravenöz demir tedavisi almış hastalarda, tedavi sonrası hipofosfatemi gelişim sıklığını ve hipofosfatemi ile ilişkili faktörleri belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Demir ve Demir Metabolizması

Demir (Fe), dünyada en çok bulunan elementlerden biridir. Neredeyse tüm hücreler, oksijen taşınması, enerji üretimi ve DNA sentezi gibi hayati biyokimyasal süreçlerde bir kofaktör olarak demiri kullanmaktadır (9). Demir, vücutta birçok reaksiyonda elektron alıp verme yeteneği sayesinde kullanılır. Bu sebeple demir, tek hücreli organizmalardan insanlara kadar yaşamın devamı için en kritik elementlerden biri olarak kabul edilir. DNA sentezi, nükleik asit onarımı, hücresel solunum, hücre büyümesi ve ölümü gibi çeşitli hücresel işlevlerde önemli rol oynar ve bağışıklık savunması ile hücre sinyallemesine katkıda bulunur (10).

İnsan vücudundaki demirin büyük bir kısmı (%80) eritrositlerdeki hemoglobine bağlıdır. Kalan demir ise makrofajlarda, hepatositlerde depolanır veya diğer hem proteinlerinde ve demir-kükürt (Fe-S) kümelerinde işlev görür (11). Bu demirin büyük bölümü, kırmızı kan hücrelerinin üretimi olan eritropoez için kullanılır. Bir eritrosit yaklaşık 280 milyon hemoglobin molekülü içerir, bu da hücre başına 1 milyardan fazla demir atomu anlamına gelir. Hemoglobinin temel işlevi, oksijen taşımak ve dokulara iletmektir. Demir, oksijenin eritrositler tarafından taşınmasında görevlidir. Hemoglobin üzerinde yer alan demir elementine bağlanan oksijen, gerekli bölgeye taşınarak hücrelerin oksijen ihtiyacını karşılar.

Demir, insan vücudunda elektron alışverişi sayesinde iki farklı oksidasyon durumu alabilir. Demir, insan sağlığı açısından hayati önem taşımasına rağmen, hidrojen peroksit (H_2O_2) varlığında toksik hale gelebilir. İki değerlikli ferröz demir (Fe^{2+}), ferrik (Fe^{3+}) haline oksitlendiğinde, hidrojen peroksitle reaksiyona girerek hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türlerini (ROS) oluşturur (12). Fenton veya Fenton benzeri reaksiyonlarla ortaya çıkan bu radikaller oksidatif hasara neden olabilir ve lipid peroksidasyonu ile doku hasarına yol açabilir. Hidroksil radikali, vücutta en

etkili oksidanlardan biri olarak kabul edilir ve protein, lipid, nükleik asit ve karbonhidratlara zarar vererek hücre ölümüne ve peroksidasyona sebep olabilir. Yüksek düzeylerde demir, vücutta zararlı etkilere sahip olacağından dolayı demirin yüklenmesini önleyecek şekilde sıkı bir denetim mekanizması gereklidir. Uzun süreli demir eksikliği ise, kemik iliğinde demirin yetersiz kullanılmasına bağlı olarak eritropoezin azalmasına ve orta ila şiddetli anemiye neden olabilir (13).

Günlük demir ihtiyacına göre dolaşımdaki demir miktarı daha fazla olduğundan eritropoez ve diğer ihtiyaçlar için eski kırmızı kan hücrelerinden sürekli demir geri dönüşümü yapılmalıdır. Diyetle alınan demir miktarı ise sadece 1-2 mg civarındadır. Özetle demirin tek regülasyon yolağı emilim üzerinedir ve fazlası toksik olduğu için emilim hepsidin-ferropontin yolağı ile sıkı bir kontrol altında tutulur. Organizmadan demir atan normal fizyolojik bir mekanizma yoktur. Gastrointestinal sistemden dökülen epitelyal hücrelerle az miktarda ve kanamalar dışında demir kaybı olmaz. Fazlası toksik olan bu elementin sistemik dengesi tamamen emilimin kontrolu ile sağlanmaktadır (14).

2.2 Demir Emilimi

Besinlerle alınan demirin emilimi, esas olarak ince bağırsağın duodenum ve üst jejunumunda bulunan enterositler aracılığıyla gerçekleşir. İnsan vücudunun aktif bir demir atılım mekanizması olmadığı için bağırsaktaki demir emilimi, vücuttaki demir dengesini korumada kritik rol oynar. Tipik bir Batı diyetinde, 1000 kcal başına yaklaşık 7 mg demir bulunurken, bunun sadece 1-2 mg'ı günlük olarak emilir (15).

Diyetle alınan demir iki formda bulunur: hem demir ve hem olmayan demir. Hem demir kaynakları başlıca et ve kümes hayvanlarında bulunan hemoglobin ve miyoglobin iken, hem olmayan demir kaynakları tahıllar ve sebzelerdir. Diyetle alınan demirin %90'ını hem olmayan demir oluşturur ve genellikle Fe^{3+} kompleksleri formunda bulunur. Hem olmayan demirin

emilimi, diyet bileşenleri ve vücuttaki demir düzeylerinden etkilenir. Buna karşılık, hem demir, daha yüksek bir emilim oranına sahiptir ve diyet faktörlerinden daha az etkilenir. Hem demir, toplam diyet demirinin yaklaşık %10'unu oluşturur (15). Bağırsaklarda hem demir ve hem olmayan demir için iki farklı emilim mekanizması vardır, ancak her iki form da emildikten sonra hücre içinde aynı demir havuzuna katılır ve gerektiğinde demir depolama proteinlerinde depolanabilir. Vücuttaki demir durumu ve tüketilen gıdaların türleri de bağırsaktaki demir emilimini etkileyebilir (15,16). Gıdalardaki demirin hem ya da hem olmayan formda olması, emilim oranı açısından büyük önem taşır. Özellikle hem olmayan demirin emilimi, tüketilen gıdaların bileşimi ve diyet alışkanlıklarına göre değişkenlik gösterebilir (16).

Hayvansal kaynaklardan (et, deniz ürünleri ve kümes hayvanları) elde edilen hem demiri, hemoglobinden ve miyoglobinden gelir ve en kolay emilen formdur (%15-35 oranında emilir) ve toplam emilen demirin %10'undan fazlasını oluşturur. (15). Buna karşılık, bitkilerden ve demirle zenginleştirilmiş gıdalardan elde edilen hem olmayan demir, daha düşük oranda emilir. Günlük demir ihtiyacı az olmasına rağmen (bir erişkinin diyetinde yer alan yaklaşık 10 mg demirden 1 mg emilir) demir eksikliği sık görülen bir durumdur. Demir eksikliği hem gelişmiş ülkelerdeki aneminin önde gelen nedenlerinden biridir, hem de gelişmekte olan ülkelerdeki anemilerin neredeyse yarısına sebep olur (16).

Her ne kadar demir eksikliği yaygın olsa da fazlalığı da vücut için zararlıdır. Aşırı demir, özellikle kalp, karaciğer ve endokrin organlarda disfonksiyona neden olabilir. Buna ek olarak fazla demir, Fenton reaksiyonu yoluyla serbest hidroksil radikalleri üreterek lipitler, proteinler ve nükleik asitlerle oksidatif reaksiyonlara girip dokulara zarar verebilir. Bu sebeple, diyetle alınan demirin emilimi ve vücuttaki biyoyararlanımı son derece sıkı bir şekilde kontrol edilmek zorundadır (17).

Demirin emilim süreci, duodenumun pH'ına bağlıdır ve bazı diyet bileşenleri bu süreci engelleyebilir ya da artırabilir. Non-hem demir emiliminin ilk adımı, ferrik formunun duedonal sitokrom b redüktaz tarafından ferröz forma dönüştürülmesidir. Bu dönüşümde gastrik asidin önemli bir rolü vardır. Gastrik asit proksimal duodenumdaki pH'ı düşürerek ferrik formdaki demirin çözünürlüğünü ve alımını artırır. Ferrik demir, ferroz demire indirgendikten sonra, enterositlerin apikal membranında bulunan divalan metal katyon taşıyıcı 1 (DMT1) proteini aracılığıyla hücre içine alınır. DMT1, non-hem demir alımını sağlayan en önemli proteindir. Enterositin içine girdikten sonra demir ferritin proteinine bağlı olarak ferrik formda depolanabilir veya bazolateral membrandan ferroportin aracılığı ile taşınarak transferrine bağlı olarak dolaşıma girebilir. Ferroportin, hücrelerde demirin dışarı taşınmasını sağlayan bir transmembran proteindir ve vücutta hepsidin tarafından düzenlenir (16,17).

Bazı ilaç ve gıdalar, non-hem demirin emilimi ile etkileşir. Proton pompası inhibitörleri (örn. omeprazol, lansoprazol vd.) kullanıldığında, demir emilimi belirgin şekilde azalır (15,16). Demir emilimini engelleyen bileşikler arasında fitatlar da bulunur. Fitatlar, bitki bazlı diyetlerde yaygındır ve demir emilimini doza bağlı olarak azaltır. Polifenoller ise siyah ve bitkisel çay, kahve, şarap, baklagiller, tahıllar, meyve ve sebzelerde bulunur ve hem olmayan demirin emilimini engeller. Kalsiyum, DMT1 ile taşınarak demirin emilimini azaltır ve enterositlere alınmasını engeller. Ayrıca, kazein, peynir altı suyu, yumurta beyazı ve soya proteini gibi bazı hayvansal ve bitkisel proteinlerin de demir emilimini engellediği gösterilmiştir. Oksalik asit ise ıspanak, pazı, fasulye ve kuruyemişlerde bulunur ve demire bağlanarak emilimini engeller. Demir emilimini artıran faktörler arasında en önemlisi askorbik asittir. Midedeki düşük pH'da askorbik asit, ferrik demirle bir şelat oluşturur ve bu şelat, duodenumdaki alkali ortamda çözünürlüğünü korur ve demirin emilimini kolaylaştırır (16).

Hem demirin emilimi ise, non-hem demirin aksine, emilimi kolaylaştıran düşük pH, askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere ihtiyaç duymaz. Besinlerde bulunan demir bağlayıcılardan da etkilenmez. Hem demiri ferröz formda olup, demir eksikliği olduğunda emilimi 2-3 kat artmaktadır (15,16,18). Hem duodenal enterosite, hem taşıyıcı protein 1 denilen özel bir taşıyıcı ile girer. Enterositten plazmaya çıkarken hem olmayan demir ile aynı yolu kullanır (17).

2.3 Demir Homeostazı ve Regülasyonu

Demir, oksijen taşınımı, enerji üretimi ve DNA sentezi gibi birçok temel biyolojik süreç için hayati önem taşır. Ancak, aşırı demir toksik etkilere neden olabilir, bu yüzden vücut demir dengesi çok önemlidir ve sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Vücut, demiri doğrudan atma yeteneğine sahip olmadığından, demir dengesinin esas olarak diyetten emilim yoluyla kontrol edilmesi gerekir.

Bu süreçte en önemli düzenleyici, hepatosit tarafından salgılanan peptit hormonu **hepsidin**'dir. Hepsidin, bağırsaktan demir emilimini ve demirin makrofajlar gibi geri dönüştüren hücrelerden veya karaciğerde depolayan hücrelerden salınmasını kontrol eder. Bu şekilde, plazmadaki demir konsantrasyonlarını düzenler. Hepsidin, etkilerini ferroportine bağlanarak gösterir. Yüksek plazma demir seviyeleri hepsidin üretimini artırır. Demir depolarının doluluğu da hepsidin seviyelerini yükseltir. İnflamasyon sırasında hepsidin artar, bu da patojenlerin demirden yararlanmasını engeller. Hepsidin karaciğer tarafından üretilir ve vücudun demir homeostazını kontrol eden ana hormonlardan biridir. Yüksek demir seviyeleri ve IL-6 aracılı artmış inflamasyon durumlarında hepsidin üretimi artar. Böylece hepsidin, enterositlerdeki ferroportin aktivitesini baskılayarak, demirin kana geçişini engeller ve hücrelerde demir birikmesini sağlar. Bu mekanizma, homeostazda demir regülasyonunun ana mekanizmasıdır (17,18).

Eritropoez miktarında artış ise hepsidin düzeylerini düşürebilir ve demir mobilizasyonunu artırabilir. Hepsidin regülasyonundaki bozukluklar, çeşitli demir metabolizması hastalıklarının gelişimine neden olabilir. Örneğin **hepsidin eksikliği**, kalıtsal hemokromatozis ve transfüzyon yapılmayan β-talasemi gibi hastalıklarda aşırı demir birikimine yol açar. **Hepsidin aşırı üretimi ise**, kronik böbrek hastalığı, kronik inflamatuar hastalıklar, bazı kanserler ve kalıtsal demir refrakter demir eksikliği anemisi gibi durumlarla ilişkili demir eksikliği anemisine neden olur. Bu patolojiler, demir homeostazının düzgün bir şekilde korunmasının ne kadar kritik olduğunu göstermektedir (18,19).

2.4 Demir Eksikliği Anemisi

Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre anemi 15 yaş üstünde erkekte 13 g/dL, 15 yaş üstünde ve gebe olmayan bir kadında 12 g/dL, gebede ise 11 g/dL'nin altı olarak tanımlanmaktadır (20). Demir eksikliği vücutta toplam demirin azalmasıdır, yani aneminin henüz oluşmadığı safhadır. Demir eksikliği ise eritropoez azalmasıyla birlikte anemi gelişmeye başlamasıdır.

DEA gelişmiş ve gelişmemiş ülkeleri etkileyen, bireysel olarak sağlık, yaşam kalitesi, toplum üzerinde önemli sonuçları olan küresel bir halk sağlığı sorunudur. DSÖ, DEA'yı dünyadaki en yaygın beslenme eksikliği olarak tanımlamıştır ve nüfusun %30'unun bu durumdan etkilendiği bilinmektedir. Çocuk ve kadınlarda daha yaygın olmakla birlikte, yetişkin erkeklerde de içinde bulundukları sosyoekonomik durum ve sağlık koşullarına bağlı olarak görülmektedir (21).

Anemisi olan bir hastada, demir eksikliği anemisi tanısı için çeşitli laboratuvar testleri kullanılmaktadır:

- MCV (Mean Corpuscular Volume): Kırmızı kan hücrelerinin ortalama büyüklüğünü göstermektedir. Normal MCV kan değeri 80-100 femtolitredir (fL). 80 fL'nin altında olan değerler, mikrositer

kırmızı kan hücrelerini gösterir, bu da demir eksikliği anemisinde yaygın bir bulgudur.

- RDW (Red Cell Distribution Width): Kırmızı kan hücrelerinin boyutlarındaki farklılıkları ölçen bir testtir. Artmış RDW, kırmızı kan hücrelerinin boyutlarındaki farklılıkların arttığını gösterir.
- Retikülosit sayısı: Düşük retikülosit sayısı, kemik iliğinin yeterince yeni kırmızı kan hücresi üretmediğini gösterir.
- Ferritin düzeyi: Düşük ferritin düzeyleri demir eksikliğini gösterir. Ferritin, vücudun demir deposu durumunu yansıtan bir proteindir ve düzeyinin 15 ng/ml'nin altında olması, yetişkinlerde demir eksikliğini gösteren en güvenilir testlerden biridir.
- Serum demir düzeyi: Azalmış serum demir düzeyi, dolaşımdaki demir miktarının azaldığını gösterir.
- Total demir bağlama kapasitesi (TIBC): Artmış demir bağlama kapasitesi, kanda daha fazla demirin bağlanabileceği yerlerin olduğunu ve vücutta demir eksikliği olduğunu gösterir.
- Transferrin saturasyonu: Azalmış transferrin saturasyonu, demir eksikliğinin bir diğer göstergesidir.

Bütün bu bulgular, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin teşhisinde kritik rol oynar. Özellikle ferritin düzeyinin 15 ng/mL'nin altında olması, tanı için en güvenilir testtir (21).

2.4.1. Demir eksikliği anemisi prevelansı

DSÖ tarafından 2010'da yapılan bir çalışma, aneminin dünyanın üçte birini etkilediğini göstermiştir. Bu vakaların yarısının ise DEA olduğu tahmin edilmiştir. Dünya genelinde demir eksikliği anemisi yaygın bir sorun olmasına rağmen, prevalansı ülkelerin ekonomik durumlarına göre önemli ölçüde farklılık gösterir. Düşük gelirli ülkelerde beslenme yetersizlikleri, enfeksiyonlar ve yetersiz sağlık hizmetleri nedeniyle daha yaygın görülürken,

yüksek gelirli ülkelerde de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (18,22).

Araştırmalar, dünya genelinde yaklaşık 1,24 milyar kişinin demir eksikliği anemisi yaşadığını tahmin etmektedir. DEA, özellikle hamile kadınlar, çocuklar ve düşük sosyoekonomik düzeydeki gruplar arasında yaygındır. Gebe kadınlar, büyüyen fetüs ve plasentadan kaynaklanan daha yüksek demir talepleri, artan eritrosit kütlesi ve genişleyen anne kan hacmi nedeniyle DEA açısından daha yüksek risk altındadır. ABD'de gebelerde demir eksikliğinin genel yaygınlığı yaklaşık %18'dir ve gebelerin %5'inde anemi görülür ve demir eksikliği oranları trimesterler boyunca %6,9'dan %14,3'e ve %28,4'e yükselmektedir. Sonuç olarak demir eksikliği anemisi, özellikle çocukları, üreme çağındaki kadınları ve düşük gelirli bölgelerdeki bireyleri etkileyen, küresel olarak yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Demir eksikliğine bağlı anemi oranı, bölgeye ve sosyoekonomik duruma göre önemli ölçüde değişmektedir (23,24). Demir eksikliğinin erken tespiti ve uygun şekilde yönetilmesi, geniş kapsamlı sağlık etkilerini azaltmak için çok önemlidir.

2.4.2 Demir eksikliği anemisi sebepleri

Demir eksikliği anemisinin temel nedenleri arasında yetersiz demir alımı, kan kayıpları ve demirin yetersiz emilimi bulunmaktadır. Yetersiz beslenme, malnütrisyona yol açarak vücudun ihtiyaç duyduğu demiri yeterince alamamasına neden olabilir. Özellikle demir açısından zengin gıdaların yetersiz tüketimi, demir eksikliğinin başlıca sebeplerinden biridir.

Kan Kayıpları

- **Travmatik kanamalar:** Kaza veya yaralanmalar sonucu meydana gelen büyük kan kayıpları.

- **Gastrointestinal kayıplar:** Çeşitli etyolojilere (GİS maligniteleri, gastrit, telenjiektaziler..) bağlı gastrointestinal sistem (özofagus, mide, intestinal ve kolonik) kanamaları yoluyla kan kaybı.
- **Respiratuar kanamalar:** Çeşitli etyolojilere bağlı hemoptizi veya akciğer veya bronşlardan kaynaklı kanamalar.
- **Genitoüriner kayıplar:** Aşırı miktarda veya uzun süren regl kanamaları, hamilelik ve doğum sırasında meydana gelen kan kayıpları veya çeşitli etyolojilere bağlı hematüriler nedeni ile kanamalar.
- **Kan bağışı:** Düzenli ve sık kan bağışı ile oluşan iatrojenik kanamalar ve tıbbi testler için düzenli kan alımı (25,26).

Azalmış Demir Emilimi

- **Atrofik gastrit**: Atrofik gastrit, mide mukoza hasarı ile giden ve kronik süreçte intestinal metaplazinin eşlik ettiği bir hastalıktır. Gastrik ekzokrin bezlerin kaybı sonucunda hipoklorhidri, demir, vitamin B12 eksikliği ve bunlara bağlı klinik bulgular meydana gelebilmektedir.
- **Helicobacter pylori enfeksiyonu**: Helicobakter enfeksiyonu kronik gastrite neden olur. Kronik enfeksiyon genellikle asemptomatik olmasına rağmen, enfekte kişileri gastrik ve duodenum ülserlerine, gastrik malignite ve mukozal ilişkili lenfoid doku lenfomalarına yatkın hale getirebilir. Bu lezyonlar kronik gastrointestinal kanamaya neden olarak demir eksikliği anemisine yol açabilir.
- **Çölyak Hastalığı**: Çölyak hastalığı bağırsak mukozasında intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve villüs atrofisi ile giden, proksimal ince bağırsağı tutan bir hastalıktır. Duodenum mukozasında gelişen hasar sonucunda demirin emilimi bozulur ve demir eksikliği anemisi görülür.
- **Bariatrik cerrahi**: Bariatrik cerrahi sonrasında gelişen gıda intoleransı, hipoklorhidri ve oral olarak alınan demirin ferröz formuna

indirgenmesinin bozulması sonucu hastalarda demir eksikliği görülmektedir.

- **Yardımcı faktörler**: Bazı maddeler ve gıdalar demir emilimini olumsuz etkileyebilir. Bunlar arasında tannat (çay ve kahvede bulunan tanenler), fosfat, fitat (tam tahıllar, baklagiller) ve yüksek kalsiyum içeren gıdalar yer alır. Bu maddeler, demirin bağırsaklardan emilimini zorlaştırır ve demir eksikliğine yol açabilir (25, 26).

Diyetle Yetersiz Alım

- Diyetle yetersiz demir alımı, özellikle demir içeriği düşük veya emilimi zor olan besinlerin tüketildiği durumlarda, demir eksikliğine yol açabilir. Bu durum, yetersiz beslenme veya özel beslenme biçimleri5nden (vegan ya da vejetaryen diyet) kaynaklanabilir. Hayvansal kaynaklı besinlerde bulunan hem demir, vücut tarafından daha kolay emilirken; bitkisel kaynaklardaki non-hem demirin emilimi genellikle daha düşüktür ve emilimi fitat, polifenol gibi maddeler tarafından daha fazla engellenir (25, 26).

Fizyolojik İhtiyaçların Artışı

- Diyetle alınan demirin, vücudun kullanımını veya kaybını karşılayamadığı durumlarda demir eksikliği anemisi gelişebilir. Bu durum özellikle fizyolojik ihtiyaçların arttığı dönemde olan çocukları ve gebeleri etkilemektedir. Kadınlarda günlük ortalama demir ihtiyacı 1-3 mg olup bu miktar gebelikte günlük 6 mg'a kadar çıkmaktadır (27).

2.4.3 Demir eksikliği anemisi semptom ve bulguları

Aneminin semptomları ve şiddeti, aneminin derecesi, ortaya çıkma hızı ve hastanın yaşı ve de fizyolojik durumu gibi bir dizi faktör tarafından belirlenir. Anemi, hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. En yaygın semptom, demir seviyelerinde küçük düşüşlerle bile ortaya çıkabilen yorgunluktur. Ferritin seviyeleri 50 ng/mL'den düşük olan kadınlar, demir takviyeleri aldıktan sonra genelde yorgunluktan kurtulduklarını

söylemektedirler. Kronik yorgunluk anemi için önemli bir semptomdur. Demir eksikliği, huzursuz bacak sendromu (HBS) ile bağlantılıdır. Semptomlar, demir tedavisi ile hafiflemektedir. Demir eksikliği, santral sinir sisteminde de düşük demir seviyelerine yol açarak dikkat, konsantrasyon güçlüğüne neden olur. Baş ağrısı, baş dönmesi, dispne, taşikardi ve pika (toprak, buz gibi besleyici olmayan maddeleri yeme isteği) demir eksikliğinin sık görülen fiziksel belirtileridir. Demir eksikliği, uyku kalitesinin düşmesi ve uykusuzluk ile de ilişkilidir. Demir takviyesi bu sorunları hafifletebilir. Demir eksikliği saç dökülmesine ve kırılgan tırnaklara neden olabilir. Tırnak bombeliğinin kaybolması, zamanla içe çökmesi ve kaşık tırnak oluşumu (koilonişi) demir eksikliğine özgül bir semptomdur. Demir eksikliği ayrıca anksiyete, huzursuzluk ve depresyon gibi ruhsal sorunlara neden olabilir; demir tedavisi ile bu belirtiler hafifleyebilir (29). Dil papillarında atrofi, dilin iltihaplanması (glossitis), yanak mukozasının incelmesi ve keliozis, angular stomatit gibi belirtiler özellikle yaşlı bireylerde gözlenir. Bu durumlar da demir eksikliği ile ilişkilidir. Özellikle yaşlı kadınlarda demir eksikliğine bağlı olarak özofagus bölgesinde gelişen ince zar benzeri yapılar disfajiye yol açabilir. Bu tabloya Plummer-Vinson veya Peterson-Brown-Kelly sendromu adı verilir ve ileride özofagus yassı hücreli kanseri için predispozan faktörlerdendir. Ayrıca, mide mukozasının atrofisi de hem demir eksikliği ile ilişkili olarak gelişebilir hem de bazen demir eksikliğinin bir sonucu olarak görülebilir (29).

2.4.4 Demir eksikliği anemisi tedavisi

Demir eksikliği anemisi tedavisinde, genellikle stabil hastalarda ilk tercih edilen yöntem oral demir replasman tedavisidir. Bu yöntem hem ekonomik hem de etkili bir çözüm sunar. Oral demir tedavisine başlanmasının ardından hemoglobin düzeyleri genellikle hızlı bir iyileşme gösterir. Ancak, demir depolarının tamamen yenilenmesi ve serum ferritin düzeylerinin normale dönmesi için genellikle 3 ila 6 ay süren bir tedavi süreci gereklidir (1-4).

Oral demir tedavisinde kullanılan ilaçlar, genellikle demirin iki farklı formunu içerir: ferröz ve ferrik kompleksler. Ferröz formu daha yaygın olarak

tercih edilir, çünkü daha iyi emilir. Bu kompleksler arasında demir sülfat, demir fumarat ve demir glukonat sık kullanılan formlar arasındadır. Ferrik formdaki ilaçlar da kullanılabilir, ancak bunların genellikle emilimi daha azdır. Yetişkinlerde oral demir tedavisi, günlük 180 mg elementer demir dozunda yapılır. Ancak, tedavi dozu hastanın yaşına, ferritin düzeyine, semptomların şiddetine ve gastrointestinal yan etkilere göre 100-200 mg arasında değişebilir. Tedavi dozu ayarlanırken bulguların ciddiyeti ve demir depolarının durumu göz önüne alınır. Bazı hastalarda gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, kabızlık) görülebilmekte olup, bu yan etkileri azaltmak için demir preparatı bölünmüş dozlarla verilebilir veya düşük dozlarla tedaviye başlanabilir. Oral demir ilaçlarının emilimi, mide boşken alındığında önemli ölçüde artar. İdeal olarak, demir ilaçları yemekten 1,5-2 saat sonra alınmalıdır. Ayrıca, asitli meyve suları veya C vitamini gibi maddeler demir emilimini artırırken, multi vitaminler, kalsiyum ve anti-asitler demirin emilimini azaltabilir. Bu nedenle, demir takviyeleri alırken bu faktörlere dikkat edilmesi gerekmektedir (30,31).

Demir eksikliği anemisinde oral demir tedavisine başlandıktan sonra hemoglobin düzeyleri genellikle 2-4 hafta içinde 1-2 g/dL artar. Bu nedenle, tedavinin etkili olup olmadığını değerlendirmek için 2-4 hafta sonra bir kan sayımı yapılması önerilir. Eğer uygun demir dozları verilmişse ve altta yatan nedenler düzeltilmişse, anemi genellikle 2-4 ay içinde tamamen iyileşir (30,31). Ancak, hemoglobin düzeyleri normale döndükten sonra bile, vücuttaki demir depolarını tamamen doldurmak için tedaviye 3 ay daha devam edilmesi gerekir. Tedavinin devamı, hastanın klinik durumu, aneminin şiddeti, altta yatan nedenler ve doku hipoksisi veya kalp yetersizliği gibi durumların varlığına göre düzenli izlemelerle kontrol edilmelidir (31).

Oral demir tedavisi hem güvenli hem de maliyet açısından tedavide ilk tercih olmalıdır. Ancak oral demir tedavisi sonrası bulantı, şişkinlik, kabızlık ve dışkıyı siyaha boyama gibi yan etkileri nedeni ile tedaviye uyumsuzluk gösteren hastalar, bağırsaklardan demir emilimini engelleyebilecek

komorbiditeleri (çölyak, inflamatuar bağırsak hastalıkları) olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, aktif gastrointestinal kanaması olan hastalar, preoperatif anemi gibi hızlı hemoglobin artışı ihtiyacı olan hastalar, 12 haftalık oral demir tedavisine rağmen beklenen hemoglobin artışını göstermeyen hastalar, aktif malignitesi olan hastalar, otolog kan transfüzyonu adayı olan hastalar, kalp yetmezliği tanısı olup sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50 olan hastalar paranteral demir tedavisi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (32).

2.5 İntravenöz Demir Tedavisi

Demir eksikliği anemisinin tedavisinin ilk aşamalarında, stabil hastaların tedavisinde kullanışlı, ucuz ve etkili olan oral demir replasman tedavisi yer alır. Hemoglobin düzeyleri genellikle oral demir tedavisine hızlı yanıt verse de demir depolarının yenilenmesi ve serum ferritin düzeylerinin normale dönmesi 3-6 aylık tedavi gerektirebilir. Oral demirle uzun süreli tedavi; tat değişikliği ve bulantı, kusma, kabızlık ve karın rahatsızlığı gibi gastrointestinal semptomlarla ilişkili intolerans nedeniyle sınırlı olabilir (33).

20. yüzyılın başlarında, IV demir tedavisi konusunda tüm dünyada ciddi bir endişe mevcuttu. Elementel demir içeren kolloidal ferrik hidroksit kullanımı sonrasında, serbest ve kararsız demirin dolaşıma girmesi nedeni ile ciddi toksik etkiler ve komplikasyonlar meydana geldi. Bu durum, demirin serbest formda vücutta birikmesine ve oksidatif hasara yol açmasına neden olabilmekteydi. Kararsız serbest demirin vücutta birikmesi, organ hasarı, anafilaksi ve ölüm gibi ciddi yan etkilere yol açabilirdi. Bu nedenle, IV demir tedavisinin kullanımı uzun yıllar boyunca yasaklanmış ve kullanmaktan kaçınmıştır. Ancak sonrasındaki yıllarda yapılan çalışmalar, bu toksik etkilerin, modern IV demir bileşiklerinin geliştirilmesiyle önemli ölçüde azaldığını ve paranteral demir tedavisinin güvenli bir seçenek haline geldiğini ortaya çıkardı (33, 34).

Gelişen teknoloji ve yeni jenerasyon demir preparatlarının kullanımıyla, IV demir uygulamaları hem daha güvenli hale gelmiş hem de özellikle oral demir tedavisine yanıt vermeyen hastalar için önemli bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Modern IV demir formülasyonları, karbonhidratla kaplı ferrik oksi-hidroksit nanopartiküllerinden oluşur. Bunlar arasında demir dekstran, demir derisomaltoz (eski adıyla demir izomaltoz 1000), ferrik karboksimaltoz, ferrumoksitol, demir sukroz ve sodyum ferrik glukonat bulunur. Bu formülasyonlar farklı dozlarda infüze edilebilir ve spesifik formülasyona bağlı olarak 1 ila 2 haftada tek veya tekrarlanan dozlarla uygulanabilir (33).

Tüm iv demir preparatları, ciddi infüzyon reaksiyonları riski taşısa da hem güncel prospektif klinik çalışmalarda hem de randomize kontrollü çalışmalarda bu riskin tüm modern preparatlar arasında benzer olduğu ve genellikle hastaların %1'inden azını etkilediği gösterilmiştir. Bu durum, modern demir formülasyonlarının hem güvenli hem de etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul görmesine katkıda bulunmuştur.

IV demir tedavisine başlamadan önce öncelikle hastanın ihtiyacı olan toplam demir miktarı hesaplanmalıdır. Bu hesaplama, demir eksikliğinin derecesini değerlendirmek ve tedavi için uygun dozu belirlemek amacıyla yapılır. Bu hesaplama için Ganzoni tarafından bildirilen formül kullanılmaktadır.

Toplam Demir Açığı (mg) = Vücut Ağırlığı (kg) x [Hedef Hgb (g/dL)- Mevcut Hgb (g/dL)] x 2,4 + Demir depoları (mg)) (33,34).

Hesaplanan demir açığı, IV demir preparatlarıyla replase edilir. Günümüzde yaygın olarak demir polimaltoz, ferrik karboksimaltoz ve demir sükroz formülasyonları kullanılmaktadır. Her birinin infüzyon protokolü, sıklığı ve tek seferde uygulanabilecek maksimum doz miktarı farklı olduğundan, tedavi o preparatın protokolüne uygun olarak düzenlenir (33,34).

2.5.1 Endikasyon ve kontrendikasyon

İntravenöz demir tedavisinin literatürde kabul gören çeşitli endikasyonları aşağıdaki gibidir:

- Gastrointestinal yan etkiler nedeniyle oral demiri tolere edemeyen ve oral demir ile kabızlık, ishal, dispepsi, mide bulantısı yaşayan, oral demir tedavisine yanıt vermeyen hastalar
- Gastrointestinal malabsorpsiyonu bulunan hastalar (örn. Çölyak hastalığı, atrofik gastrit veya diğer intestinal malabsorptif tablolar)
- İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar
- Renal replasman tedavisi uygulanan son evre böbrek hastalığı (Evre 5) hastaları
- Henüz diyalize girmeyen ileri evre kronik böbrek yetmezliği (Evre 4-5) olan hastalar
- Demir eksikliği olan kalp yetmezliği hastaları
- Oral demir tedavisine intoleran gebeler (ikinci trimesterden itibaren)
- Postpartum dönemde anemik olan hastalar
- Cerrahi öncesi veya sonrası dönemde gözlenen anemisi olan hastalar
- Maligniteye bağlı anemisi olan hastalar

Güncel literatürde ve ülkemizde IV demir tedavisi endike kabul edilmektedir. IV demir tedavisinin literatürde kabul gören kontraendikasyonları arasında ise demir eksikliği haricinde anemiler, aşırı demir yüklenmesi ile ilişkili hastalıklar, aktif enfeksiyonlar ve gebeliğin ilk trimesteri yer alır. Aşırı IV demir tedavisi, doku hasarına ve oksidatif stresi artırarak potansiyel olarak aterogeneze (damar sertliği) ve kardiyovasküler olaylara katkıda bulunabilir. Yüksek ferritin seviyeleri, ölüm, kardiyovasküler olaylar, hastaneye yatış ve enfeksiyon risklerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak, bazı çalışmaların bulguları önyargılar nedeniyle bu ilişkileri doğrulamamaktadır. Aktif enfeksiyonların varlığında IV demir kullanımı dikkatli bir şekilde yapılmalı ve mümkünse tercih edilmemelidir. Demir, bakteriyel büyüme için gerekli olduğundan, enfeksiyonun şiddetini

artırma potansiyeline sahiptir (33). IV demire karşı akut aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşamı tehdit edici olabilir. Risk faktörleri arasında daha önce demir infüzyonlarına karşı yaşanan reaksiyonlar, hızlı infüzyon oranları, çoklu ilaç alerjileri, şiddetli atopi (alerjik duyarlılık) ve sistemik inflamatuar hastalıklar bulunmaktadır. Hipersensitivite reaksiyonları da sıklıkla kontraendikasyon kabul edilmekle beraber, alternatif ajan bulunmaması ve mutlak endikasyon hallerinde hastalara premedikasyon-desensitizasyon ile tedavi uygulanabilir (33).

2.5.2 Komplikasyon ve yan etkiler

IV demirle ilişkili çoğu olumsuz olay öngörülebilir nitelikte olup yan etkilerin ne zaman ve nasıl oluşabileceği konusunda personel bilgilendirilmelidir. Hastaların ve sağlık personelinin bu olaylara nasıl tepki vereceği konusunda eğitimler verilmelidir. Bu şekilde gereksiz tedavi kesintileri veya infüzyon iptallerinin önüne geçilebilir. Sonuç olarak, hasta bilgilendirmesi, doğru uygulama ve personel eğitimi, demir infüzyonu sırasında ortaya çıkabilecek olumsuz olayları yönetmek için kritik öneme sahiptir. Herhangi bir tıbbi müdahale, genellikle hastalar için doğal bir endişe kaynağıdır. Bu durum çoğu senaryoda yaygındır. Demir eksikliği, kaygı, çarpıntı, göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi fiziksel semptomlara neden olabilir, bu da tedaviye dair endişeyi artırabilir (33-34).

Parenteral demirin nadir görülen bir yan etkisi cilt lekelenmesidir. Çevre dokuya ekstravazasyon varsa intravenöz infüzyonlarda demir lekelenmesi meydana gelebilir. Klinik çalışmalarda intravenöz demir preparatları ile cilt rengini bozulması oranı %0,68 ile %1,3 olarak bildirilmiştir (29-31). Enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişlik, basınç hissi, karıncalanma olabilir. Yaygın olarak enjeksiyon bölgesinin etrafında açık-koyu kahverengi renginde lekelenmeler görülür. Birçok vakada demir lekelenmesi kalıcıdır. Bazı hastalarda lekenin zamanla solduğu veya lazer tedavisiyle başarılı bir tedavi uygulandığı bildirilmiştir (33-34).

Fishbane reaksiyonu, geçici kızarma, göğüs ve sırtta sıkışma ve eklem ağrısı ile karakterize parenteral demire karşı hafif akut bir reaksiyondur. Bu reaksiyondaki semptomlar kendiliğinden kaybolur, genellikle tekrarlama ile tekrarlamaz ve IgE veya kompleman aracılı olmaktan ziyade labil demire bağlı olduğu düşünülmektedir (33-34).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılmıştır. Bilinen alerji öyküsü, şiddetli astım, egzaması olan hastalarda daha fazla görülmektedir. Genellikle reaksiyonlar infüzyon sonrası saniyeler içinde kızarma ile başlar. Hafif vakalarda tedavi, infüzyonu durdurup hastanın semptomlarının geçmesini beklemek ve bu sürenin ardından infüzyona daha düşük bir hızda tekrar başlamak önerilmektedir. Orta dereceli vakalarda hastanın gözlemlerine göre 500 mL sıvı bolusu ile veya tek başına glukokortikoid enjeksiyonu yapılıp ani gelişebilecek komplikasyonlar açısından hasta izlenmelidir. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları anafilaksi olarak algılanıp hızlıca resüsitasyon prosedürü uygulanmalıdır. Tedaviden 2-5 gün sonra grip benzeri semptomlar olabilmektedir. Bu semptomlar arasında miyalji, kemik ağrısı ve bazen artan vücut sıcaklığı yer alır ve genellikle 24-48 saat içinde kendiliğinden geçmektedir (33,34,35).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, intravenöz demir tedavisinin özellikle FCM gibi formülasyonların kullanımında hipofosfatemi olabileceğini göstermiştir. FCM, FGF23'ü artırarak böbreklerde fosfat atılımını artırabilir, bu da serum fosfat seviyelerinin düşmesine yol açar. Hipofosfatemi, hafif vakalarda genellikle asemptomatik olsa da uzun süreli veya ciddi vakalarda kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yapabilir ve kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı ve yorgunluk gibi belirtilere neden olabilir (35).

2.6. Fosfor Metabolizması

70 kg ağırlığındaki bir bireyin vücudunda toplam fosfor miktarı yaklaşık olarak 700-800 gram civarındadır. Bu fosforun %80-85'i kemikte depolanırken, geri kalan %15-20'si yumuşak dokularda ve kan dolaşımında

bulunur. Kan plazmasındaki fosforun oranı yaklaşık %5'tir. Fosfat, hem hücre zarlarının yapısında yer alan fosfolipidler için önemli bir yapı taşıdır, hem de DNA ve RNA'daki nükleotidlerin bir parçası olarak hücre bölünmesi ve genetik materyalin taşınması, ATP üretimi açısından kritik rol oynar. Ekstraselüler boşluktaki fosfat konsantrasyonları yaklaşık olarak 0,8–1,4 mmol/L (veya 3–4,5 mg/dL) aralığındadır. Bu fosfatın yaklaşık %85'i serbest formdadır ve vücut sıvılarında iyonize fosfat olarak bulunur. Kalan fosfatın %10'u proteine bağlı şekilde dolaşırken, geri kalan %5'i ise kalsiyum veya magnezyum ile kompleks oluşturmuş haldedir (35,36).

Böbrekler, plazmadaki inorganik fosfat seviyelerinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar ve plazmadaki serum fosfor düzeyinin ana düzenleyicisidir ve fosfor metabolizmasının ana endokrin düzenleyicileri PTH, FGF23 ve 1,25-dihidroksi vitamin D'dir. FGF23, böbreklerin fosfat dengesini düzenlemesinde kritik rol oynar. FGF23 kemikteki osteositler ve osteoblastlar tarafından salgılanan bir peptittir ve özellikle yüksek fosfat seviyelerine karşı yanıt olarak aktif hale gelir (35,36). FGF23'ün temel işlevi, normal serum fosfat seviyelerini korumaktır. Bunu iki ana mekanizma ile gerçekleştirir.

1) **Renal fosfat geri emilimini azaltma:** FGF23, böbreklerdeki proksimal tübüler hücrelerde FGF reseptörlerine (FGFR) ve klotho isimli ko-reseptöre bağlanarak etki gösterir. Bu etkileşim, sodyum-fosfat ko-transporteri IIa (Na/Pi II-a)'nın baskılanmasına yol açar. Bu transporterların azalması, proksimal tübüllerde fosfatın geri emilimini düşürerek daha fazla fosfatın idrar yoluyla atılmasına neden olur.
2) **Kalsitriol üretimini azaltma:** FGF23, proksimal tübüllerde bulunan 1-alfa hidroksilaz enziminin salgılanmasını azaltarak kalsitriol (aktif D vitamini) sentezini engeller. Kalsitriol üretiminin azalması, bağırsakta fosfat emilimini de sınırlayarak serum fosfat seviyesini düşürür.

Bu iki mekanizma sonucunda FGF23, hem doğrudan fosfatın böbrekler yoluyla atılımını artırır hem de dolaylı olarak bağırsaktaki fosfat emilimini baskılar. Net etkisi ise serum fosfat seviyesini düşürmek ve fosfat dengesini

korumaktır (35-36). PTH, vücutta hem kalsiyum hem de fosfat homeostazının ana düzenleyicisidir. PTH, kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunu uyarır, böbreklerde kalsiyumun geri emilimini artırır ve kalsitriol üretimini teşvik ederek bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır. Ayrıca fosfatüriyi artırarak fosfatın geri emilimini azaltır ve serum fosfat seviyelerini düşürür. Kalsitriol, bağırsaktan aktif transselüler kalsiyum ve fosfat emilimini uyarır. Kemikte kalsiyum ve fosfatın yeterli düzeyde bulunmasını sağlayarak kemik dokusunun mineralizasyonunu destekler.

2.7 Ferrik Karboksimaltoz ve FGF-23 İlişkili Hipofosfatemi

FCM, demir eksikliğini hızla düzeltmek için yaygın olarak kullanılan üçüncü nesil bir parenteral demir ilacıdır. Bager ve arkadaşlarının normal böbrek fonksiyonları olan, 231 hastayı içeren çalışmasında FCM ve demir izomaltosid sonrasında oluşan hipofosfatemi karşılaştırılmış ve FCM alan grupta anlamlı bir şekilde daha fazla hipofosfatemi olduğu görülmüştür (%64'e karşı %9; $p < 0.01$). Schafer ve arkadaşları tarafından 81 hasta üzerinde yapılan, FCM ve demir izomaltosid sonrası oluşan hipofosfatemi karşılaştırılmış ve FCM alan grupta anlamlı derecede daha yüksek hipofosfatemi bulunmuştur (%45,5'e karşı %4) (38,39).

FCM uygulaması, 1-α,25-dihidroksivitamin D konsantrasyonunun azalmasına neden olan 1α-hidroksilaz aktivitesini azaltıp, fosfatın emilimini sağlayan sodyum fosfat kotransporter 2a ve 2c ekspresyonunu azaltarak fosfatüriyi artıran osteosit kaynaklı bir faktör olan FGF23 seviyelerini artırabilir. FGF23'teki bu artış, uygulamadan sonraki haftalarda hipofosfatemiye neden olur. Şiddetli hipofosfatemi, rabdomiyoliz, kalp yetmezliği ve solunum yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir ve kronik hipofosfatemi osteomalazi ve kırıklarla komplike hale gelebilir. Wolf ve arkadaşları tarafından 2018'de yapılan 245 hastayı içeren randomize, çift kör, kontrollü bir çalışmada FCM ve ferumoksitol tedavisine yanıt olarak hipofosfatemi oranları karşılaştırılmış olup, bu çalışmaya göre FCM uygulamasından kısa bir süre sonra hastaların %75'inde hipofosfatemi

gözlenmiş ve vakaların %11,3'ünde ciddi hipofosfatemi (serum fosfat <2 mg/dL veya <0,11 mmol/L) kaydedilmiştir. Bununla birlikte, FCM ile ilişkili hipofosfateminin tipik olarak infüzyon sonrasındaki 12 hafta içinde düzeldiği gösterilmiş (37).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Grubu ve Tasarımı

Bu araştırma, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prof. Dr. Asaf Ataseven Ek Hizmet Binası İç Hastalıkları Kliniği'nde 01/01/2023-01/04/2024 tarihleri arasında intravenöz demir infüzyonu yapılan, infüzyon öncesi en az bir hemogram, ferritin, demir ve demir bağlama kapasitesi ve fosfor değeri mevcut olan, ve infuzyon sonrasında ilk bir ay içerisinde en az bir sefer hemogram ve fosfor değeri değerlendirilmiş olan erişkin hastaların verileri retrospektif olarak taranarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan, değerlendirmeye alınması planlanmış anamnez ve laboratuvar bilgileri yetersiz veya eksik olan, tedavi sonrası tetkiklerini dış merkezlerde yaptırmış olup, sonuçları sadece hastane bilgi yönetim sisteminde anamnez notunda yer alan, veya ilk bir aylık süreçte, herhangi bir nedenle hipofosfatemi sebebi olduğu veya hipofosfatemiye yatkınlık yaptığı bilinen, ancak intravenöz demir tedavisi ile ilişkisiz geliştiği araştırma ekibince geçmiş anamnezlere dayandırılarak tespit edilmiş, azalmış fosfor alımı ile ilişkili (starvasyon, malnütrisyon benzeri süreçler), fosfor redistribüsyonu durumları (sepsis, cerrahi, glukoz infüzyonu benzeri süreçler) veya renal tübüler fosfor kayıpları (glukokortikoid kullanımı, diüretik kullanımı, renal yetmezlik benzeri süreçler) olan hastaların verileri, çalışmada değerlendirmeden hariç tutulmuştur. Araştırma verileri, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prof. Dr. Asaf Ataseven Ek Hizmet Binası İç Hastalıkları Kliniği'nde mevcut hasta dosyalarından retrospektif olarak edinilerek kayıt altına alınmıştır. Araştırma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.05.2024 tarihli 09.2024.576 sayılı onayını müteakip gerçekleştirilerek tamamlanmıştır (Ek-1**).**

Çalışmaya alınmaya uygun hastaların yaş, cinsiyet, tıbbi özgeçmiş (ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve diğer tıbbi anamnez bilgileri), intravenöz demir tedavisi endikasyonu, tedavi dozu, hemoglobin, hematokrit, ferritin,

transferrin satürasyonu, demir eksikliği etiyolojisi hakkındaki değerlendirmeleri, eşlik eden diğer nutrisyonel parametrelerinin bilgileri kliniğimiz tarafından üretilmiş hasta anamnez kayıtlardan ve kliniğimiz tarafından üretilerek hastane bilgi yönetim sistemine işlenmiş elektronik sağlık kayıtlarından edinilerek değerlendirilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, bilinen hastalıklar, cerrahi öyküsü, GİS kanama öyküsü, kullandığı ilaçlar, gebelik ve menapoz öyküsü, premenapozal hastalar için regl anamnezi, Görsel Kanama Değerlendirme Çizelgesi (Pictorial Blood Loss Assessment Chart, PBAC) skoru ile ölçülen kanama miktarları, postmenapozal hastalar için postmenapozal kanama öyküsü, demir eksikliği veya demir eksikliği anemisinin etyolojisi/etyolojileri, tanıdan geçen süre, geçmişte transfüzyon, oral veya IV demir öyküsü, ailede anemi veya talasemi öyküsü, B12 ve folik asit eksikliğine dair anamnez bulguları, uygulanan toplam IV demir dozu, IV demir preparatı ve doz şeması, infüzyon sonrası reaksiyon öyküleri, hastaların takip başvurularına kadar geçen süre (gün) ve hastaların laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin konsantrasyonu (HGB, g/d/L), hematokrit (HCT, %), ortalama korpüsküler hacim (MCV, fL), ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH, pg), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC, g/dL), nötrofil sayısı (NEU, k/µL), lenfosit sayısı (LYM, k/µL), monosit sayısı (MON, k/µL), lökosit sayısı (WBC, k/µL), eritrosit sayısı (RBC, milyon/µL), trombosit sayısı (PLT, k/µL), retikülosit yüzdesi (RET, %), c-reaktif protein (CRP, mg/L),), kan üre azotu (BUN, mg/dL), kreatinin (Kre, mg/dL), tiroid uyarıcı hormon (TSH, mIU/L), serbest tiroksin (T4, ng/dL), kalsiyum (Ca, mg/dl), fosfor (P, mg/dL), magnezyum (Mg, mg/dl), sodyum (Na, mEq/L), potasyum (K, mEq/L), klor (Cl, mmol/L), 25-hidroksikolekalsiferol (25-OH-D vit, µg/L), parathormon (PTH, pg), idrar fosforu (İdrar F, mg/dL), idrar kreatinin (İdrar Kre, mg/dL), demir (ng/mL), demir bağlama kapasitesi (DBK, ug/dL), total demir bağlama kapasitesi (µg/dL), kobalamin (B12, ng/L), folik asit (folat, µg/L), ferritin (ng/mL), total

protein (g/dL), albümin (g/L), aspartat transaminaz (AST, u/L), alanin transaminaz (ALT, u/L), alkalen fosfataz (ALP, IU/L), gama-glutamil transpeptidaz (GGT, IU/L), total bilirubin (Tbil, mg/dL), direkt bilirubin (dBil, mg/dL), Ürik Asit(UA, mg/dL), laktat dehidrogenaz (LDH, U/L), kayıt altına alındı. Hastaların komorbiditeleri gastroenterolojik, nöropsikiyatrik, endokrin, kardiyovasküler, romatolojik, solunumsal, nefrolojik ve diğer hastalıklar olarak sınıflandırılarak analiz edildi. Hastaların ilaç anamnezlerinde asetilsalisilik asit, NSAİİ, PPİ, vitamin D ve diüretik kullanımları değerlendirmeye alındı. Hastalarda anemi varlığı bildirilirken, Dünya Sağlık Örgütü tanımına olan erkekte 13 g/dL, gebe olmayan kadında 12 g/dL, gebe kadında 11 g/dL'nin altı hemoglobin değerleri kullanıldı (20). Hastaların başlangıç fosfor düzeyleri ise 0,5 mg/dL aralıklar ile 2,5 mg/dL altı, 2.5-3 mg/dL, 3-3,5 mg/dL, 3.5-4 mg/dL, 4-4.5 mg/dL, 4.5 mg/dL üzeri olarak sınıflandırıldı. Hastaların idrar fosfor atılımlarının analizi için, fraksiyone fosfat tübüler reabsorpsiyonu (Fractional Tubular Reabsorption of Phosphate, TRP) ve maksimal tübüler fosfor reabsorpsiyonunun glomerüler filtrasyon hızına oranı (ratio of tubular maximum reabsorption of phosphate, TmP, glomerular filtration rate, GFR, TmP/GFR) hesaplanmıştır. TRP ve TmP/GFR hesaplanırken aşağıdaki formüllere göre hesaplanmış ve değerler yüzde ve mg/dL olarak kaydedilmiştir. Normal TRP düzeyleri %85-95 olarak kabul edilmiştir (40). Normal TmP/GFR düzeyleri 2,6-3,8 mg/dL kabul edilmiştir (41).

$$TRP = 1 - \left(\left(\frac{\text{İdrar } fosfor}{Plazma\ fosfor}\right) \times \left(\frac{Plazma\ kreatinin}{\text{İdrar } kreatinin}\right)\right)$$

$$TmP/GFR = Plazma\ fosfor - \left(\frac{\text{İdrar } fosfor}{\text{İdrar } kreatinin}\right) \times Plazma\ kreatinin$$

Hastalarda demir açığı, hastaların başvuru anında mevcut hemoglobin ve kilo değerlerine göre Ganzoni formülü kullanılarak hesaplanarak tedavi doz ve protokollerine karar verilmiştir (42). Tanımlama olarak hipofosfatemi sınırı 2 mg/dL ve altı, ağır hipofosfatemi sınırı ise 1 mg/dL olarak kabul edildi (39). Hastaların hipofosfatemi açısından semptomları, fosfor düzeyinden

bağımsız olarak klinik takiplerinde başvurudan sonraki takiplerinde hipofosfatemi ile ilişkilendirilen ve tedavi öncesi olmayan semptomların sorgusu ile (kas güçsüzlükleri, paresteziler, çarpıntı, ensefalopati bulguları ve diğer bulgular) ile hastanın müdavi klinisyenlerince hasta dosyalarına not edildi. Dört haftadan uzun süren hipofosfatemi, persistan olarak tanımlandı. Hastaların toplam hipofosfatemi süresi, hipofosfateminin ilk saptandığı vizitten, serum fosfor düzeyinin herhangi bir replasman tedavisi (oral veya intravenöz) veya kalsitriol tedavisi almaksızın 2 mg/dL fosfor düzeylerinin saptandığı vizite geçen zaman olarak kayıt altına alındı.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 (SPSS Inc; Chicago, USA) kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde (%), normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher's exact testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında değerlendirilmesi için T testleri, normal dağılıma uymayanlar durumlarda ise Mann-Whitney U ve Wilcoxon sign-rank testleri kulanılarak karşılaştırılmıştır. İkili analizlerde anlamlı bulunan değişkenlere, verinin dağılımına göre Pearson veya Spearman korelasyon testleri, hipofosfatemi gelişimi ile çeşitli faktörlerin ilişkisinin incelenmesi için ise univariate ve multivariate lojistik regresyon analizleri uygulanmıştır. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

01/01/2023-01/04/2024 tarihleri arasında intravenöz demir infüzyonu yapılan 229 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Verisi eksik olan 27 hastanın verileri analizden çıkartılmış, nihai analize 202 hastanın verisi dahil edilmiştir. Tüm hastalar demir karboksimaltoz ile tedavi edilmişlerdi. Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 43 (ÇAA 36-49) yıldı. Hastaların %91,1'i kadındı, ortalama VKİ değerleri 25,9 kg/m² idi. Hastaların toplam %58,4'ünde komorbid hastalık vardı. Hastaların %6,4'ünde gastroenterolojik komorbidite vardı. Bunların içinde 3 tane gastrit, 2 tane ülseratif kolit, 2 tane irritabl bağırsak sendromu, 2 tane duodenal ülser, 2 tane çölyak, 1 tane gastroözefagual reflü hastalığı vardı. %10,9'unda nöropsikiyatrik komorbidite vardı. Bunların içinde 3 tane serebrovasküler hastalık, 6 tane migren, 1 tane bipolar, 2 tane epilepsi, 1 tane trigeminal nöralji, 1tane panik atak, 1 tane multipl skleroz, 3 tane depresyon, 2 tane anksiyete hastalığı vardı. %34,7'sinde endokrinolojik komorbidite vardı. Bunların içinde 31 tane diyabetes mellitus, 39 tane tiroid fonksiyon bozukluğu, 12 tane hiperlipidemi, 1 tane adrenal bez hastalığı vardı. %23,8'inde kardiyolojik komorbidite vardı. Bunların içinde 34 tane hipertansiyon, 10 tane koroner arter hastalığı, 6 tane kapak hastalığı, 2 tane kalp yetmezliği, 5 tane ritm bozukluğu hastalığı vardı. %6,9'unda romatolojik komorbidite vardı. Bunların içinde 1 tane raynaud, 1 tane ANCA, 4 tane Romatoid artrit, 2 tane FMF, 3 tane bağ doku, 2 tane Behçet, 1 tane ankilozan spondilit hastalığı vardı. %7,9'unda solunumsal komorbidite vardı. Bunların içinde 12 tane astım, 5 tane pulmoner tromboemboli, 2 tane KOAH hastalığı vardı. %6,4'ünde nefrolojik komorbidite vardı. Bunların içinde 11 tane kronik böbrek yetmezliği, 1 tane polikistik böbrek, 1 tane nefrolitiazis hastalığı vardı. %5'inde onkolojik komorbidite vardı. Bunların içinde 2 tane remisyonda mide ca, 2 tane remisyonda meme ca, 1 tane remisyonda over ca, 1 tane KLL, 1 tane prostat ca, 1 tane SSS tümörü, 1 tane MGUS, 1 tane testis ca hastalığı vardı. Hastaların %7,4'ünde GİS kanama öyküsü, %14,9'unda GİS cerrahi öyküsü

mevcuttu. Bunların içinde 8 tane safra kesesi, 3 tane gastrektomi, 1 tane transit bipartisyon, 1 tane tüp mide, 8 tane apendektomi, 1 tane divertikül, 8 tane sleeve gastrektomi, 1 tane rektum, 1 tane subtotal gastrektomi, 1 tane gastrik bypass, 1 tane duodenal ülser operasyon öyküsü vardı. Hastaların demografik ve klinik bulguları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik bulguları

Parametreler		**Bulgular**
Yaş (yıl)		43 (36-49)
Cinsiyet	Kadın	184 (%91,1)
	Erkek	18 (%8,9)
VKİ		25,9 (22,9-30,1)
Komorbidite		118 (%58,4)
	Gastroenterolojik	13 (%6,4)
	Nöropsikiyatrik	22 (%10,9)
	Endokrin	70 (%34,7)
	Kardiyovasküler	48 (%23,8)
	Romatolojik	14 (%6,9)
	Solunumsal	16 (%7,9)
	Nefrolojik	13 (%6,4)
	Onkolojik	10 (%5)
Gastrointestinal kanama öyküsü		15 (%7,4)
Gastrointestinal cerrahi öyküsü		30 (%14,9)
Medikasyon kullanımı		
	Asetilsalisilik asit	23 (%11,4)
	NSAİİ	61 (%30,2)
	PPİ	62 (%30,7)
	Vitamin D	42 (%20,8)
	Diüretikler	15 (%7,5)

Kategorik değişkenler frekans (%), sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir**.** VKİ: Vücut kitle endeksi**,** NSAİİ: Non steroid antiinflamatuar ilaç**,** PPİ: Proton Pompa İnhibitörü

Çalışmada değerlendirmeye alınan kadın hastaların jinekolojik anamnezlerine ilişkin özellikler Tablo 2'de sunulmuştur. Çalışmaya katılan kadınların 146'sı (Tüm kadın hastaların %79,3'ü) premenopozal dönemdeydi. Kadınlar medyan 2 (ÇAA 2-3 doğum) doğum yapmıştı ve son doğumdan bugüne ortalama 12 (ÇAA 7-19 yıl) yıl geçmişti. Premenopozal kadınların regl süresi medyan 7 (ÇAA 5-8) gündü. Postmenopozal kadınların 11'inde (%35,4) postmenopozal kanama vardı.

Tablo 4.2. Kadın hastaların jinekolojik anamnezlerine ilişkin özellikler

Parametreler		**Bulgular**
Gebelik öyküsü		156 (%84,7)
Gebelik sayısı		3 (2-4)
Doğum sayısı		2 (2-3)
Abortus sayısı		0 (0-1)
Son doğumdan geçen süre (yıl)		12 (7-19)
Emzirme öyküsü		144 (%78,2)
Son emzirmeden geçen süre (yıl)		10 (6-19)
Menapozal evre	Premenopozal	146 (%79,3)
	Perimenapozal	7 (%3,8)
	Postmenopozal	31 (%16,8)
Premenopozal hastaların:		
Regl süresi (gün)		7 (5-8)
PBAC skoru		179 (75-293)
Ara kanama öyküsü		30 (%20,5)
Pıhtılı kanama öyküsü		103 (%70,5)
Sık ped değişim öyküsü		89 (%60,9)
Postmenopozal hastaların:		
Menapoz yaşı		46 (44-50)
Postmenopozal kanama öyküsü		11 (%35,4)

Veriler medyan (çeyrekler arası aralık) veya frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. PBAC: Pictorial Blood Assessment Chart (Görsel Kanama Değerlendirme Çizelgesi)

4.2. Hastaların DE/DEA ile İlişkili Özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların neredeyse tamamında demir eksikliğine bağlı anemi mevcuttu, sadece 7 (%3,5) hastada demir eksikliği olup anemi yoktu. Hastaların 177'sinde (%87,6) DE/DEA tanısı eski tanı idi. Tanısı yeni olmayan hastaların DE/DEA süresi medyan 10 yıl (ÇAA 5-17 yıl) idi. Hastaların 168'si (%83,2) daha önce oral demir tedavisi kullanmıştı. Daha önce IV demir tedavisi alan hastalar medyan 1 kere (ÇAA 1-2 tekrar) IV demir almışlardı, son IV demir uygulaması üzerinden medyan 1 yıl (ÇAA 1-6 yıl) geçmişti. ES alan hastaların ise son transfüzyonları üzerinden medyan 1 yıl (ÇAA 1-7 yıl) geçmişti. Hastaların anemi ve demir eksikliğine ilişkin diğer özellikleri Tablo 4.3.'te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Hastaların anemi ve demir eksikliği ile ilişkili özellikleri

Parametreler		Bulgular
DE/DEA durumu	DE	7 (%3,5)
	DEA	195 (%96,5)
DE/DEA tanısı	Yeni tanı	25 (%12,4)
	Bilinen tanı	177 (%87,6)
DE/DEA süresi (yıl)		10 (5-17)
Daha önceki tedaviler	Oral demir tedavisi (herhangi)	168 (%83,2)
	Oral demir tedavisi (+2)	64 (%31,7)
	Oral demir tedavisi (+3)	20 (%9,9)
	Oral demir tedavisi (+2 ve +3)	84 (%41,5)
	IV demir tedavisi	68 (%33,7)
	Eritrosit süspansiyonu	46 (22,8)
Ailede DE/DEA		94 (%46,5)
	Birinci derece kadında	77 (%38,1)
	Birinci derece erkekte	6 (%3)
	Birinci derece kadın ve erkekte	7 (%3,5)
	Diğer akrabalarda	4 (%2)

Veriler medyan (çeyrekler arası aralık) veya frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. DE/DEA: Demir Eksikliği/ Demir Eksikliği Anemisi. IV: İntravenöz.

Hastaların DE/DEA yanı sıra, diğer mikronutrientlerden B12 ve folat eksikliği nedeni ile de replasman kullanımı öyküsü olanlar mevcuttu 148 (%73,3) hastada hayatı boyunca en az 1 kere B12 replasmanı kullanım öyküsü vardı, bunun 76'sı (%37,6) oral 44'ü (%21,8) IV replasman almıştı. Replasman alan hastaların ise 50'si (%33,7) hala B12 kullanmaya devam etmekteydi. 53 (%26,2) hastada hayatı boyunca en az 1 kere gebelik dışı folik asit replasman öyküsü vardı, bu replasman alan hastaların ise 23'ü (%11,4) hala folik asit kullanmaya devam etmekteydi.

4.3. Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Bulguları

Hastaların tedavi öncesi laboratuvar bulgularında Hgb medyan değerinin 9,4 (8,2-10,8) g/dL olduğu, 25-OHD medyan değerinin 13,7 (9,1-25,4) µg/L olduğu görüldü. Hastaların tedavi öncesi laboratuvar bulguları tablo 4.4 'de gösterilmiştir. Hastaların 195'i (%96,5) anemik olup, sadece 7 hasta (%3,5) anemi olmaksızın demir eksikliği ile IV demir almıştır. Vitamin D düzeyleri 129 (%63,8) hastada eksiklik (20 µg/L altı), 41 (%20,2) hastada yetersizlik (20-30 µg/L arası), 32 (%16) hastada ise yeterli (30 µg/L üzeri) düzeyindedir.

Hastaların tedavi öncesi fosfor düzey dağılımları değerlendirildiğinde, 11 (%5,4) hastanın fosfor düzeyi 2,5 mg/dL altında, 48 (%23,8) hastanın fosfor düzeyi 2.5-3 mg/dL arasında, 59 (%29,2) fosfor düzeyi 3-3,5 mg/dL arasında, 58 (%28,7) fosfor düzeyi 3.5-4 mg/dL arasında, 20 (%9,9) hastanın fosfor düzeyi 4-4.5 mg/dL arasında ve 6 hastanın (%3) fosfor düzeyi 4.5 mg/dL üzerinde saptanmıştır. Hastaların TRP kategorileri değerlendirildiğinde ise, %85 altı TRP düşük kabul edilerek 13 (%6,4) hastanın bazal TRP düzeyi düşük, %95 üzeri TRP yüksek kabul edilerek 29 hastanın (%14,4) bazal TRP düzeyi yüksek saptanmıştır. Hastaların TmP/GFR kategorileri değerlendirildiğinde ise, 2,6 mg/dL altı düşük kabul edilmiş ve 32 hastanın (%15,8) bazal TmP/GFR değeri düşük, 3,8 mg/dL düzeyi ise yüksek kabul edilerek 15 hastanın (%7,4) bazal TmP/GFR değeri yüksek saptanmıştır.

Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi laboratuvar bulguları

Parametre	Bulgular
Hgb (g/dL)	9,4 (8,2-10,8)
Hct (%)	31,2 (28,1-34,1)
MCV (fL)	72,9 (66,5-78,6)
MCH (pq)	22,05 (19,4-24,8)
MCHC (g/dL)	30,1 (28,8- 31,4)
NEU (k/µL)	3,95 (3,1-5)
LENF (k/µL)	2 (1,6-2,4)
MON (k/µL)	0,5 (0,4-0,6)
PLT (k/µL)	321 (252-378)
RET (%)	1,4 (1,2-1,9)
CRP (mg/L)	1,81 (0,63-4,1)
BUN (mg/dL)	11 (9-14)
Kre (mg/dL)	0,62 (0,56-0,71)
TSH (mIU/L)	2,03 (1,4-3,03)
T4 (ng/dL)	1,1 (0,9-1,2)
Kalsiyum (mg/dL)	9,22 (8,9-9,5)
Fosfor (mg/dL)	3,4 (3-3,7)
Magnezyum (mg/dL)	2 (1,9-2,1)
25OHD (µg/L)	13,7 (9,1-25,4)
PTH (pg)	43,5 (31,5-61,6)
uPi (mg/dL)	41,2 (24,9-61,9)
uCr (mg/dL)	110 (64,3-170,3)
Ferritin (ng/mL)	8,97 (6,3-12,5)
Demir (ng/mL)	26 (17-36)
DBK (ug/dL)	415 (371-446)
TDBK, (ug/dL)	442 (405-472)
B12 (ng/L)	345 (262-553)
Folat (µg/L)	7,7 (5,5-11,6)
TRP (%)	0,92 (0,90-0,94)
TmP/GFR (mg/dL)	3,08 (2,74-3,48)

Veriler medyan (çeyrekler arası aralık) veya frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. HGB: Hemoglobin; MCV**:** Ortalama Korpusküler Hacim; MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobin;

MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu; MON: Monosit; PLT: Trombosit; RET: Retikülosit; CRP: C-Reaktif Protein; Kre: Kreatinin; TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon; T4: Serbest Tiroksin; 25OHD: 25 hidroksikolekalsiferol, PTH: Parathormon; Upi: Spot İdrar Fosfor, Ucr**:** Spot idrar kreatinin, DBK: Demir Bağlama Kapasitesi; TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, B12: Kobalamin; TRP: Fractional Tubular Reabsorption of Phosphate, (Fraksiyone Tübüler Fosfor Reabsorpsiyonu); TmP/GFR: The ratio of tubular maximum reabsorption of phosphate (TmP) to glomerular filtration rate (GFR) (Tübüler Maksimum Fosfat Reabsorpsiyonunun Glomerüler Filtrasyon Hızına Oranı)

4.4. Hastaların Tedavi Protokolleri ve Sonuçları

Çalışmamızda hastaların Ganzoni formülü ile hesaplanan demir açığı medyan 956 mg (ÇAA 769-1134 mg) saptanmış olup, hastalara medyan 1000 mg (ÇAA 1000-1500 mg) intravenöz demir tedavisi uygulanmıştır.19 (%9,4) hastaya 500 mg tek doz, 121 (%59,9) hastaya tek doz 1000 mg, kalan 62 hastaya (%30,8) 2 farklı haftada tedavi uygulanmıştır. Hastaların tedavi şemaları Tablo 4.5.'te sunulmuştur.

Hastalarda hipofosfatemi gelişim sınırı, tedavi sonrası takipte 2 mg/dL altında plazma fosfor düzeyi saptanması olarak belirlenmiş olup, hastaların 89'unda (%44,1) hipofosfatemi geliştiği izlenmiştir. İki farklı haftada tedavi alan 62 hastada ise, ikinci doz için başvurdukları haftada ikinci doz öncesi 13'ünde (ikinci hafta da tedavi alan hastaların %20,9'unda) hipofosfatemi mevcuttu. Hipofosfatemi gelişen hastaların 22'si (hipofosfatemi olan hastaların %10,9'u) semptomatikti ve 8'i (hipofosfatemi gelişen hastaların %4'ü) 4 haftadan uzun sürmesi nedeni ile persistan kabul edildi. Hipofosfateminin medyan süresi 2 hafta (ÇAA 2-3 hafta) saptandı.

Tablo 4.5. Hastalara uygulanan tedavi şemaları

Tedavi şeması	Frekans
500 mg tek doz	19 (%9,4)
1000 mg tek doz	121 (%59,9)
500 + 500 mg	10 (%4,9)
1000 + 500 mg	47 (%23,2)
1000 + 1000 mg	5 (%2,6)

4.5. Hipofosfatemi Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Klinik ve Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

Hipofosfatemi gelişen hastaların klinik özelliklerine bakıldığında endokrinolojik ve nöropsikiyatrik tanısı olan hastalarda hipofosfatemi gelişim sıklığı sırası ile p değerleri 0,006 ($p<0,05$) ve 0,014 ($p<0,05$) açısından anlamlı bulunmuştur. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

4.6. Hipofosfatemi Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Jinekolojik Verilerinin Karşılaştırılması

Gebelik sayısının hipofosfatemi olmayanlarda medyan değeri 3 (ÇAA 2-4), hipofosfatemi gelişenlerde ise 3 (ÇAA 2-4) idi ve anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.51$, Mann-Whitney U testi). Doğum sayısının hipofosfatemi gelişmeyen hastalarda medyan değeri 2 (ÇAA 2-3), hipofosfatemi gelişen hastalarda medyan değeri 2 (ÇAA 2-3), idi ve anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,38$, Mann-Whitney U testi). Hipofosfatemi gelişmeyen postmenapozal hastaların sıklığı 21 (%20,3), gelişenlerin ise sıklığı 10 (%12,3) ($p=0,16$) olup anlamlı fark görülmedi. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların jinekolojik verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması

		Hipofosfatemi gelişmeyen (n=113)	Hipofosfatemi gelişen (n=89)	P değeri
Yaş (yıl)		43 (36-50)	43 (37-47)	0.89
Cinsiyet	Kadın			
	Erkek			0.58
VKİ		26.1 (22.8-30.8)	25.9 (23.1-29.6)	0.47
Komorbidite				0.237
	Gastroenterolojik	7 (%6,2)	6 (%6,7)	0.548
	Nöropsikiyatrik	7 (%6,2)	15 (%16,9)	**0.014**
	Endokrin	48 (%42,5)	22 (%24,7)	**0.006**
	Kardiyovasküler	30 (%26,5)	18 (%20,2)	0.189
	Romatolojik	7 (%6,2)	7 (%7,9)	0.423
	Solunumsal	9 (%8,0)	7 (%7,9)	0.596
	Nefrolojik	8 (%7,1)	5 (%5,6)	0.452
	Onkolojik	6 (%5,3)	4 (%4,5)	0.529
GİS kanama öyküsü		9 (%8,0)	6 (%6,7)	0.48
GİS cerrahi öyküsü		14 (%12,4)	16 (%18,0)	0.18
Medikasyon kullanımı				
	Asetilsalisilik asit	15 (%13,3)	8 (%9,0)	0.23
	NSAİİ	38 (%33,6)	23 (%25,8)	0.14
	PPİ	37 (%32,7)	25 (%28,1)	0.28
	Vitamin D	25 (%22,1)	17 (%19,1)	0.36
	Diüretikler	7 (%6,2)	8 (%8,9)	0.33

Kategorik değişkenler frekans (%), sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir**.** VKİ: Vücut kitle endeksi**,** NSAİİ: Non steroid antiinflamatuar ilaç**,** PPİ: Proton Pompa İnhibitörü

Premenapozal hastaların 70'inde (%86) hipofosfatemi gelişti. Hipofosfatemi gelişmeyen ve gelişen premenapozal hastaların regl süreleri sırası ile 7 (5-8) gün ve 7 (5-7) gün idi ve anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.77, Mann-Whitney U testi). Hipofosfatemi gelişmeyen ve gelişen premenapozal hastaların PBAC skorları sırası ile 169 (ÇAA 73-285) ve 185 (ÇAA 107,50-312,50) idi ve anlamlı fark saptanmadı. (p=0.47, Mann-Whitney U testi).

Tablo 4.7. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların jinekolojik verilerinin karşılaştırılması

		Hipofosfatemi gelişmeyen (n=103)	Hipofosfatemi gelişen (n=81)	P değeri
Gebelik öyküsü		87 (%84,5)	69 (%85,2)	0.53
Gebelik sayısı		3 (2-4)	3 (2-4)	0.51
Doğum sayısı		2 (2-3)	2 (2-3)	0.38
Abortus sayısı		0 (0-1)	0 (0-1)	0.97
Son doğumdan geçen süre (yıl)		12 (7-22)	12,5 (7-16)	0.41
Emzirme öyküsü		81 (%95,3)	63 (%92,6)	0.36
Son emzirmeden geçen süre (yıl)		10 (5-21)	11 (6-15)	0.53
Menapozal evre	Premenopozal	76 (%0,73)	70 (%86)	
	Perimenapozal	6 (%5,82)	1 (%1,23)	
	Postmenopozal	21 (%20,3)	10 (%12,3)	0.16

Veriler medyan (çeyrekler arası aralık) veya frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. PBAC: Pictorial Blood Assessment Chart (Görsel Kanama Değerlendirme Çizelgesi)

Hipofosfatemi gelişmeyen ve gelişen premenapozal hastaların sırasıyla 15 hastada (hipofosfatemi gelişmeyenlerin %19'u) ve 15 hastada (hipofosfatemi gelişenlerin %21,1'i) ara kanama öyküsü vardı ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.74, ki-kare testi). Hipofosfatemi gelişmeyen ve gelişen premenapozal hastaların sırasıyla 52 hastada (hipofosfatemi gelişmeyenlerin %65,8'i) ve 51 hastada (hipofosfatemi gelişenlerin %71,8'i) pıhtı öyküsü vardı ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.42, ki-kare testi). Hipofosfatemi gelişmeyen ve gelişen premenapozal hastaların sırasıyla 44 hastada (hipofosfatemi gelişmeyenlerin %55,7'si) ve 45 hastada (hipofosfatemi gelişenlerin %63,4'ü) sık ped değiştirme öyküsü vardı ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.39, ki-kare testi).

Postmenapozal hastaların 21'inde (%31) hipofosfatemi gelişmedi, 10'unda (%31) gelişti. Hipofosfatemi gelişen postmenapozal hastalar, hipofosfatemi gelişmeyen hastalara göre medyan 5 yıl daha yaşlıydı; hipofosfatemi gelişen hastalar medyan 50 (ÇAA 48-52) yaşında iken hipofosfatemi gelişmeyen hastalar ise medyan 45 (43-48) yaşlarında idi (p=0.015, mann-whitney U testi). Postmenapozal kanama öyküsü ise hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen postmenapozal hastalar arasında benzerdi (p=0.54, ki-kare testi).

4.7. Hipofosfatemi Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların DE/DEA ile İlişkili Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hipofosfatemi gelişimi ile hastaların demir eksikliği ve anemi hakkındaki anamnezleri ile ilişkili bilgiler değerlendirildiğinde, demir eksikliği anemisi tanısı bilinen tanı (en az 6 aydır) olan hastaların hipofosfatemi yaşama oranları ve geçmişte herhangi bir oral demir tedavisi kullanan hastaların hipofosfatemi yaşama oranları istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur**.** Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların demir eksikliği ve anemi verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Hipofosfatemi gelişmeyen ve gelişen hastaların sırasıyla 84'ü (%74,3) ve 64'ü (%71,9) hayatında herhangi bir zaman B12 vitamini tedavisi almıştı, bu iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.409, ki-kare testi). İki grup arasında kullanılan B12 vitamini türü (oral, İM veya her ikisi de), ve halen B12 vitamini kullanma durumları da benzer bulundu.

Hipofosfatemi gelişmeyen ve gelişen hastaların sırasıyla 34'ü (%30,1) ve 19'u (%21,3) hayatında herhangi bir zaman folik asit tedavisi almıştı, bu iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.107, ki-kare testi). İki grup arasında halen folat kullanma durumları da benzer bulundu.

Tablo 4.8. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların anemi ve demir eksikliği ile ilişkili özelliklerinin karşılaştırılması

		Hipofosfatemi gelişmeyen (n=113)	Hipofosfatemi gelişen (n=89)	P değeri
DE/DEA durumu	DE	6 (%5,3)	1 (%1,1)	
	DEA	107 (%94,7)	88 (%98,9)	0.107
DE/DEA tanısı	Yeni tanı	20 (%17,7)	5 (%5,6)	
	Bilinen tanı	93 (%82,3)	84 (%94,4)	**0.007**
DE/DEA süresi (yıl)				
Daha önceki tedaviler	Oral demir tedavisi (herhangi)	89 (%78,8)	79 (%88,8)	**0.043**
	Oral demir tedavisi (+2)	40 (%44,9)	24 (%30,4)	
	Oral demir tedavisi (+3)	9 (%10,1)	11 (%13,9)	
	Oral demir tedavisi (+2 ve +3)	40 (%44,9)	44 (%55,7)	0.14
	IV demir tedavisi	36 (%31,8)	89 (%35,9)	0.33
	Eritrosit süspansiyonu	24 (%21,2)	22 (%24,7)	0.338
Ailede DE/DEA				
	Birinci derece kadında	42 (%37,2)	35 (%39,3)	
	Birinci derece erkekte	4 (%3,5)	2 (%2,2)	
	Birinci derece kadın ve erkekte	3 (%2,7)	4 (%4,5)	
	Diğer akrabalarda	2 (%1,8)	2 (%2,2)	0.409

Veriler medyan (çeyrekler arası aralık) veya frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. DE/DEA: Demir Eksikliği/ Demir Eksikliği Anemisi. IV: İntravenöz.

4.8. Hipofosfatemi Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Hastaların laboratuvar sonuçları incelendiğinde, sadece bazal fosfor düzeyleri ve TmP/GFR düzeylerinde hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Vitamin D kategorilerine göre gruplar arası dağılım benzer saptanmıştır. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 4.9'da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların tedavi öncesi laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Hipofosfatemi gelişmeyen (n=113)	Hipofosfatemi gelişen (n=89)	P değeri
Hemoglobin (Hgb, g/dL)	9,2 (8,3-10,8)	9,5 (8,2-10,7)	0.719
Hematokrit (Hct, %)	30,9 (28,3-34,3)	31,3 (28-33,8)	0.571
Ortalama Korpusküler Hacim (MCV, fL)	72 (66,4-77,3)	74,4 (67,1-78,6)	0.498
Ortalama Eritrosit Hemoglobin (MCH, pq)	21,7 (19,1-24,9)	22,6 (19,7-24,7)	0.471
Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC, g/dL)	30 (28,8-31,3)	30,2 (29-31,6)	0.398
Nötrofil (NEU, k/µL)	4 (3,2-5,2)	3,9 (3,1-4,7)	0.232
Lenfosit (LENF, k/µL)	2,1 (1,7-2,4)	1,9 (1,6-2,4)	0.097
Monosit (MON, k/µL)	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	0.355
Trombosit (PLT, k/µL)	332 (260-378)	306,5 (236-377)	0.094
Retikülosit (RET, %)	1,4 (1,2-1,9)	1,5 (1,2-1,9)	0.791
C-reaktif Protein (CRP, mg/L)	1,85 (0,63-4)	1,63 (0,63-4,17)	0.981
BUN (mg/dL)	11 (9-14)	11 (9-14)	0.43
Kreatinin (Kre, mg/dL)	0,61 (0,56-0,71)	0,62 (0,56-0,71)	0.67
Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH, mIU/L)	2,1 (1,26-3,050)	1,9 (1,5-3,030)	0.78
Serbest Tiroksin (T4, ng/dL)	1,095 (0,9-1,24)	1,145 (0,955-1,285)	0.14
Kalsiyum (mg/dL)	9,31 (9,02-9,53)	9,15 (8,88-9,47)	0.057
Fosfor (mg/dL)	3,55 (3,1-3,9)	3,3 (3-3,5)	**0.001**
Magnezyum (mg/dL)	2 (1,9-2,1)	2 (1,9-2,1)	0.674
25-hidroksikolekalsiferol (25OHD, µg/L)	12,7 (8,83-24,78)	14,4 (9,6-24,7)	0.586
Parathormon (PTH, pg)	44,5 (31,9-64,15)	41,4 (31-57,2)	0.269
Spot idrar fosfor (uPi, mg/dL)	35,13 (23,56-63,93)	45,83 (27,6-59,85)	0.512
Spot idrar kreatinin (uCr, mg/dL)	114,2 (57,815-167,5350)	106,6 (70,7350-171,91)	0.761
Ferritin (ng/mL)	8,79 (6,15-13,55)	9,3 (6,37-12,2)	0.82
Demir (ng/mL)	24 (15-36)	27 (22-36,5)	0.06
Demir Bağlama Kapasitesi (DBK, ug/dL)	417 (369-448)	406 (376,5-444)	0.758
Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK, ug/dL)	445,5 (408-472)	435 (404,5-471)	0.586
Kobalamin (B12, ng/L)	335,5 (229-497)	351 (281-573)	0.234
Folat (µg/L)	7,75 (5,3-13,3)	7,3 (5,7-11,2)	0.859
TRP (%)	0,92 (0,90-0,94)	0,91 (0,89-0,94)	0.217
TmP/GFR (mg/dL)	3,2 (2,76-3,56)	2,99 (2,60-3,22)	**0.011**

Veriler medyan (çeyrekler arası aralık) veya frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. HGB: Hemoglobin; MCV**:** Ortalama Korpusküler Hacim; MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobin;

MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu; MON: Monosit; PLT: Trombosit; RET: Retikülosit; CRP: C-Reaktif Protein; Kre: Kreatinin; TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon; T4: Serbest Tiroksin; 25OHD: 25 hidroksikolekalsiferol, PTH: Parathormon; Upi: Spot İdrar Fosfor, Ucr**:** Spot idrar kreatinin, DBK: Demir Bağlama Kapasitesi; TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, B12: Kobalamin; TRP: Fractional Tubular Reabsorption of Phosphate, (Fraksiyone Tübüler Fosfor Reabsorpsiyonu); TmP/GFR: The ratio of tubular maximum reabsorption of phosphate (TmP) to glomerular filtration rate (GFR) (Tübüler Maksimum Fosfat Reabsorpsiyonunun Glomerüler Filtrasyon Hızına Oranı)

Hastaların tedavi öncesi fosfor düzeylerinin dağılımları değerlendirildiğinde, hipofosfatemi gelişen hastaların bazal fosfor düzeylerinin kategorik dağılımda da hipofosfatemi gelişmeyenlere kıyasla daha düşük düzeylerde olduğu izlenmekte, özellikle istatitstiki farkın 3-3,5 mg/dL ve 3.5-4 mg/dL fosfor düzeyleri gruplarından oluştuğu izlenmektedir (p=0.008, ki-kare testi, Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların tedavi öncesi fosfor düzeylerinin karşılaştırılması

		Hipofosfatemi gelişmeyen (n=113)	**Hipofosfatemi gelişen (n=89)**	**P değeri**
Fosfor düzeyi	2,5 mg/dL altı	4 (%3,5)	7 (%7,9)	
	2.5-3 mg/dL	24 (%21,2)	24 (%27)	
	3-3,5 mg/dL*	25 (%22,1)	34 (%38,2)	
	3.5-4 mg/dL*	40 (%35,4)	18 (%20,2)	
	4-4,5 mg/dL	15 (%13,3)	5 (%5,6)	
	4,5 mg/dL üzeri	5 (%4,4)	1 (%1,1)	**0.008**

Veriler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. *Sütün oranları belirgin farklılıklar işaretli gruplardan oluşmaktadır.

4.9. Hipofosfatemi Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Tedavi Protokollerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda hastaların Ganzoni formülü ile hesaplanan demir açığı, hipofosfatemi gelişen hastalarda ortalama 973 mg (±265 mg) iken, hipofosfatemi gelişmeyen hastalarda demir açığı ortalama 970 mg (±259 mg) saptandı (p=0.93, bağımsız örneklem t testi). Verilen dozlar karşılaştırıldığında ise, hipofosfatemi gelişen hastaların ortalama 200 mg kadar daha yüksek doz almış olduğu izlendi: hipofosfatemi gelişmeyen hastalarda ortalama doz 1013 mg (±287 mg) iken, hipofosfatemi gelişen hastalarda ortalama doz 1204 mg (±327 mg) saptandı (p=0.0001, bağımsız örneklem t testi). Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastaların tedavi şemaları Tablo 4.11'de sunulmuştur. Tedavi dozları kategorik olarak da karşılaştırıldığında, özellikle tek doz 500 mg ve 1000 + 500 mg dozların iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği izlenmektedir.

Tablo 4.11. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastalara uygulanan tedavi şemalarının karşılaştırılması

Tedavi şeması	Hipofosfatemi gelişmeyenler (n=113)	Hipofosfatemi gelişenler (n=89)	P değeri
500 mg tek doz*	16 (%14,2)	3 (%3,4)	
1000 mg tek doz	74 (%65,5)	47 (%52,8)	
500 + 500 mg	5 (%4,4)	5 (%5,6)	
1000 + 500 mg*	17 (%15)	30 (%33,7)	
1000 + 1000 mg	1 (%0,9)	4 (%4,5)	**0.001**

Veriler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. *Sütün oranları belirgin farklılıklar işaretli gruplardan oluşmaktadır.

4.10. Hipofosfatemi ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

İntravenöz demir tedavisi sonrası hipofosfatemi gelişen hastaların, hipofosfatemi gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gösteren demografik, klinik ve laboratuvar verileri, tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile olasılık oranı açısından değerlendirilmiş ve tek değişkenli analizlere ait sonuçlar Tablo 4.12'de sunulmuştur. Hastalarda uzun süreli DE/DEA olması ve yüksek tedavi dozları (hem kategorik hem süreğen değişken olarak) hastalarda hipofosfatemi gelişimi riskini arttırırken, bazal fosfor düzeylerinin ve TmP/GFR düzeyinin yüksekliği ise hipofosfatemiden koruyucu faktörler olarak ortaya çıkmaktadır.

Tablo 4.12. Hipofosfatemi ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli binary lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişken	Referans	Olasılık oranı	%95 güven aralığı	P değeri
Uzun süreli DE/DEA	Yeni tanı DE/DEA	3,61	1,29-10,05	0,014
Fosfor düzeyi	(mg/dL artış)	0,405	0,23-0,7	0,002
Fosfor>3,5 mg/dL	Fosfor<3,5 mg/dL	0,326	0,18-0,59	0,0001
TmP/GFR	(mg/dL artış)	0,474	0,26-0,85	0,012
Tedavi dozu	(mg artış)	1,002	1,001-1,003	0,0001
Tedavi dozu>1000 mg	Tedavi dozu<1000 mg	3,42	1,76-6,61	0,0001

Tek değişkenli, binary lojistik regresyon. DE/DEA: Demir eksikliği/demir eksikliği anemisi. TmP/GFR: The ratio of tubular maximum reabsorption of phosphate (TmP) to glomerular filtration rate (GFR) (Tübüler Maksimum Fosfat Reabsorpsiyonunun Glomerüler Filtrasyon Hızına Oranı).

Hipofosfatemi gelişimi üzerine etkinliği olan tüm değişkenler bir arada, çoklu binary lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildiğinde ise, 3 ana faktör birbirlerinden bağımsız olarak hipofosfatemi ile istatistiki ilişki oluşturmaktadır: yeni tanı DE/DEA, bazal fosfor düzeyinin 3.5 mg/dL üzerinde olması ve uygulanan tedavi dozunun 1000 mg altında olması, birbirlerinden

bağımsız olarak hipofosfatemi gelişim riskini her biri yaklaşık %70 oranında düşürmektedir, veriler Tablo 4.13'te sunulmuştur.

Tablo 4.13. Hipofosfatemi ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli binary lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişken	Referans	Olasılık oranı	%95 güven aralığı	P değeri
Yeni tanı DE/DEA	**Uzun süreli DE/DEA**	**0,301**	**0,103-0,876**	**0,028**
Fosfor>3,5 mg/dL	**Fosfor<3,5 mg/dL**	**0,346**	**0,185-0,645**	**0,001**
Tedavi dozu<1000 mg	**Tedavi dozu>1000 mg**	**0,304**	**0,152-0,608**	**0,001**

Çok değişkenli, binary lojistik regresyon. DE/DEA: Demir eksikliği/demir eksikliği anemisi.

Geliştirilmiş olan bu modelin performansı incelendiğinde ise, hipofosfatemi gelişim ve gelişmemesi konusunda ortalama %64,9 olasılıkla doğru tahmin oluşturduğu, ancak ağırlıklı olarak hipofosfatemi gelişimi olmayan hastaları %86,4 doğruluk ile tespit ettiği, hipofosfatemi gelişimini ise sadece %37,1 doğruluk ile tespit ettiği izlenmektedir.

5.TARTIŞMA

Demir eksikliği ve demir eksikliğine bağlı aneminin tedavisinde ilk tercih enteral demir preparatlarıdır. Fakat bazı klinik durumlarda, oral demir yerine iv demir tedavisi tercih edilmektedir. Her ne kadar yeni intravenöz demir preparatları alerjik yan etkiler açısından güvenilir olsa da farklı yan etki spektrumları ön plana çıkmaktadır. Biz de bu çalışmada, tüm intravenöz demir preparatlarında gelişen ancak FCM ile çok daha sık görülmesi nedeni ile yakından ilişkilendirilen hipofosfateminin, demir eksikliği veya demir eksikliğine bağlı anemi tanısı konmuş ve intravenöz demir tedavisi almış hastalarda gelişim sıklığını ve hipofosfatemi ile ilişkili faktörleri belirlemeyi amaçladık. Çalışmamızda demir karboksimaltoz tedavisi alan 202 hastanın 89'unda (%44,01) hipofosfatemi izlendi ve üç ana faktörün (demir eksikliği veya demir eksikliği anemisi süresinin 6 aydan uzun olması, bazal fosfor düzeyinin 3,5 mg/dL altında olması ve tedavi dozunun 1000 mg üstünde olması) hipofosfatemi gelişimi ile ilişkili ana faktörler olduğu tespit edildi.

IV demir preparatlarına bağlı hipofosfatemi, son 10 yıldır iv demir tedavisinin iyi bilinen bir yan etkisidir. Bu yan etkinin ana mekanizmasının FGF23 artışı olduğu ve buna bağlı olarak 6H sendromu geliştiği hipotezini destekler çok fazla literatür bilgisi bulunmaktadır. 6H sendromu, yüksek FGF23, hipofosfatemi, hiperfosfatüri, hipovitaminozis D, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi tablolarının birlikte oluşturduğu klinik tablodur (49). Her ne kadar farklı intravenöz demir preparatları ile hipofosfatemi gelişimi bildirilmişse de birçok randomize kontrollü çalışma ile hipofosfateminin neredeyse demir karboksimaltoza özgü bir yan etki olduğu gösterilmiştir. 2018 yılında yayınlanan bir randomize kontrollü çalışmada, birer hafta ara ile 750 mg demir karboksimaltoz alan hastalar, birer hafta ara ile 510 mg alan ferumoksitol alan hastalar ile karşılaştırıldığında, hipofosfatemi insidansı demir karboksimaltoz grubunda ferumoksitol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek (%50,8'e kıyasla %0,9) bulunmuş ve demir karboksimaltozla tedavi edilen hastaların %29,1'inde bir aydan daha

uzun sürdüğü izlenmiştir (37). 2017-2018 yılları arasında gerçekleştirilen ve 2020'de yayınlanan çok merkezli iki randomize kontrollü çalışmanın verilerinde de benzer şekilde birer hafta ara ile 750 mg demir karboksimaltoz alan hastaların, tek doz 1000 mg demir izomaltozid alan hastalara kıyasla ciddi ölçüde yüksek (%75'e kıyasla %7,9) hipofosfatemi insidansı izlenmiştir (7). İnflamatuar bağırsak hastalıkları alt grubunda yapılan, çok merkezli, demir karboksimaltoz ile demir derizomaltozun çift kör randomize kontrollü karşılaştırıldığı PHOSPHARE-IBD çalışmasında ise, tek doz 1000 mg demir karboksimaltoz alan hastalar ile tek doz 1000 mg demir derizomaltoz alan hastalar karşılaştırılmış, ek doz verilip verilmeyeceğine, tedavinin 35. gününde karar verilerek tekrar ek 500 veya 1000 mg doz uygulanmıştır. İlk doz uygulamasını takiben demir karboksimaltoz grubunda hipofosfatemi sıklığı %51, demir derizomaltoz grubunda ise %8,3 saptanmıştır. Çalışmada sıklık dışında önemli üç veri daha tespit edilmiştir: 1) pik hipofosfatemi saptanma aralığı infüzyondan 14 gün sonra olarak tespit edilse de, demir karboksimaltoz alan hastalarda ilk haftada hastaların %40'ından fazlasında hipofosfatemi gelişimi izlenmiştir; 2) 35. günde tekrar doz ihtiyacı olan hastalarda, demir karboksimaltoz grubu için ilk uygulamadaki sıklığa benzer, demir derizomaltoz grubu için ilk uygulamadakinden daha yüksek sıklıkta hipofosfatemi gelişmiştir; 3) hastaların yorgunluk skorları, demir karboksimaltoz alan hastalarda demir derizomaltoz alan hastalara kıyasla daha yavaş ve daha az iyileşmiş ve bunun hipofosfatemi ile ilişkili olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (42). 2024 yılında bu veri başka bir randomize kontrollü çalışma ile doğrulanmıştır (50). Bütün bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, hipofosfateminin demir karboksimaltozun sık görülen bir yan etkisi olmasının yanı sıra, hastalarda tekrarlayan bir yan etki olduğu ve hastalarda yaşam kalitesinde azalma veya geç semptomatik iyileşme gibi morbiditeye de neden olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların %44,1'inde hipofosfatemi geliştiği, hipofosfatemi gelişen hastaların 22'si %10,9'unun semptomatik ve %4'ünün dört haftadan uzun süren hipofosfatemisi olduğu, hipofosfateminin medyan süresinin 2 hafta

(ÇAA 2-3 hafta) olduğu saptanmıştır. Her ne kadar çalışmamızda literatürle benzer sıklıklar ile hipofosfatemi izlenmekte ise de hipofosfateminin süresi literatüre kıyasla daha kısa saptanmıştır. Bu sonucun çeşitli nedenleri olabilir, bunlardan en önemlisi çalışmamızda tedavi alan hastalara verilen medyan dozlar, literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla daha düşüktür. Bunun yanı sıra, kliniğimizde hipofosfatemi izlenen hastalar oral fosfor replasmanı ve kalsitriol ile aktif şekilde tedavi edildiklerinden, bu hastaların hipofosfatemi süreçleri literatürde sadece izlem yapılan hastalara kıyasla daha kısa sürmüş olabilir.

Hipofosfatemi gelişimine neden olan patofizyoloji ve gelişim sıklığına dair literatürde birçok bilgi bulunmasına rağmen, hangi hastaların hipofosfatemi gelişimi açısından yüksek risk taşıdığı ve bu hastaların nasıl yönetilmesi gerektiğine dair literatür bilgisi kısıtlıdır. Randomize kontrollü çalışmalar ve gözlemsel çalışmalardan edinilen veriler, hipofosfatemi için risk faktörleri arasında normal böbrek fonksiyonu, düşük bazal fosfor ve ferritin düzeyleri, D vitamini eksikliği ve önceden var olan hiperparatiroidizme işaret etmektedir (51). Bunlara ek olarak, yetersiz beslenme, nükleer faktör kappa-B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) inhibitörleri ve bifosfonatlar gibi ilaçların eşzamanlı kullanımı da hipofosfatemi riski yaratan faktörler arasında yer almaktadır (52,53). Aneminin şiddetinin, hipofosfatemi açısından bir risk oluşturduğu speküle edilmiş olsa da yüksek ihtimalle bu risk daha yüksek dozlarda tedavi vermekten kaynaklanmaktadır (54). Yüksek bazal fosfor ve ferritin düzeylerinin, obezitenin ve bozulmuş renal fonksiyonların ise hipofosfatemiden koruyucu olduğuna dair literatürde çeşitli randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmaların verileri mevcuttur (49). Çalışmamızda, hipofosfatemi gelişiminde üç ana faktörün (bazal fosfor düzeyi, tedavi dozu ve demir eksikliği/demir eksikliği anemisi süresi) belirleyici olduğunu göstermenin yanı sıra, hastaların ferritin, böbrek fonksiyonları, parathormon düzeyleri, vücut kitle indeksleri veya eşzamanlı ilaç kullanımları ile ilgili

anlamlı bulgular saptanmamıştır. Bu durum, özellikle kullanılan doz ve bazal fosfor düzeylerinin literatürde neredeyse üzerinde uzlaşı sağlanmış ana risk faktörleri olduğuna, ancak diğer risk faktörleri ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda saptadığımız ve literatüre yeni katkı olan bir bulgu olan hipofosfatemi gelişiminin demir eksikliği veya demir eksikliğinin anemi süresi ile ilişkisi ise ilgi çekicidir. Diğer randomize kontrollü çalışmalarda gözlenmemiş olan ve yeni saptanan bu bulgu, çeşitli mekanizmalar ile açıklanabilir. Anemi, paradoksal olarak FGF23 artışı yaparak artan eritropoietin düzeylerinin baskılanmasına yönelik bir negatif feedback döngüsü oluşturur (55). Buna ek olarak, demir eksikliğinin de tek başına FGF23 artışı yaparak bu döngüye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (56). Özellikle bu durumun, kronik böbrek yetmezliği hastalarında EPO yanıtsızlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (57). Çalışmamızda saptanan, uzun süreli demir eksikliği veya demir eksikliği anemisinin hipofosfatemi riskini arttırması veya halihazırda olası yüksek FGF23 düzeylerinin demir karboksimaltoz sonrası daha da yükselmesi ile bariz klinik bulgular oluşturması ile açıklanabilir, ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları bulunmakta olup, sonuçların bu kısıtlılıklar çerçevesinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Her ne kadar hasta popülasyonu, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi popülasyonunun ülkemizde dağılımına benzer sıklığı yansıtsa da, çalışmada değerlendirmeye alınan erkek hasta sayısının az olması, çalışmanın retrospektif doğası nedeni ile neden-sonuç ilişkilerinin keskinlik ifade etmesinin mümkün olmaması, FGF23 düzeylerinin ölçülmemiş olması ve diğer demir preparatı alan hastaların bulunmaması, çalışmanın en önemli kısıtlılıkları olup, bu konularda ileri çalışmaların yapılması gerekliliğini korumaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda, demir karboksimaltoz alan hasta popülasyonumuzda %44,1 oranında hipofosfatemi geliştiği görülmüştür. Hipofosfatemi gelişimi ile ilişkili bulunan üç ana faktör öne çıkmaktadır. Bu faktörler, demir eksikliği veya demir eksikliği anemisinin 6 aydan uzun sürüyor olması, bazal fosfor düzeyinin 3,5 mg/dL altında olması ve uygulanan tedavi dozunun 1000 mg üzerinde olmasıdır. Buna ek olarak, hipofosfatemi gelişen hastaların %10,9'unun semptomatik olduğu ve %4'ünün 4 haftadan uzun süren hipofosfatemisi olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla, yüksek doz tedavi uygulanan, bazal fosfor düzeyi düşük ve uzun süreli anemisi olan hastalarda, hipofosfatemi gelişimi riski arttığı bilgisi göz önünde bulundurularak, hastalar hipofosfatemi ilişkili semptomlar açısından uyarılmalı ve güncel kılavuzlar ışığında hastalar gereğinde fosfor düzeyleri açısından tetkik edilmeli, fosfor replasmanı veya kalsitriol tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Sonuç olarak, bu çalışma, IV demir tedavisi sonrası hipofosfatemi gelişiminin yaygın olduğunu ve belirli risk faktörlerinin bu durumla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu faktörlerin bilinmesi, hastaların daha iyi yönetilmesine ve tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Pandey, A. K., Gautam, D., Tolani, H., & Neogi, S. B. (2024). Clinical outcome post treatment of anemia in pregnancy with intravenous versus oral iron therapy: a systematic review and meta-analysis. Scientific reports, 14(1), 179.
2. Mahadea, D., Adamczewska, E., Ratajczak, A. E., Rychter, A. M., Zawada, A., Eder, P., Dobrowolska, A., & Krela-Kaźmierczak, I. (2021). Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases-A Narrative Review. Nutrients, 13(11), 4008.
3. Dottori, L., Corleone Tsar'kov, D., Dilaghi, E., Pivetta, G., Scalamonti, S., Ligato, I., Esposito, G., Annibale, B., & Lahner, E. (2023). Efficacy and Safety of Intravenous Ferric Carboxymaltose Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Patients with Corpus Atrophic Gastritis: A Retrospective Study. Nutrients, 15(19), 4199.
4. Techasatian, W., Nishimura, Y., Tanariyakul, M., Morihara, C., Arayangkool, C., Settle, A., Aiumtrakul, N., & Kewcharoen, J. (2023). Intravenous Iron for Heart Failure: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Angiology, 33197231213181.
5. Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017 Jul;26(4):266-275.
6. Bartko J, Roschger P, Zandieh S, Brehm A, Zwerina J, Klaushofer K. Hypophosphatemia, Severe Bone Pain, Gait Disturbance, and Fatigue Fractures After Iron Substitution in Inflammatory Bowel Disease: A Case Report. J Bone Miner Res. 2018 Mar;33(3):534-539.
7. Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, Thomsen LL, Carpenter TO, Weber T, Brandenburg V, Zoller H. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. JAMA. 2020 Feb 4;323(5):432-443.

8. 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 Jul;94(7):2332-7.
9. Altamura, S., Marques, O., Colucci, S., Mertens, C., Alikhanyan, K., & Muckenthaler, M. (2020). Regulation of iron homeostasis: Lessons from mouse models. Molecular aspects of medicine.
10. Weinberg, S., Sena, L., & Chandel, N. (2015). Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity.. Immunity
11. Vogt, A., Arsiwala, T., Mohsen, M., Vogel, M., Manolova, V., & Bachmann, M. (2021). On Iron Metabolism and Its Regulation. International Journal of Molecular Sciences, 22
12. Muckenthaler, M., Rivella, S., Hentze, M., & Galy, B. (2017). A Red Carpet for Iron Metabolism. Cell, 168, 344-361.
13. Bainton, D., & Finch, C. (1964). THE DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY ANEMIA. The American journal of medicine
14. Collings, R., Harvey, L., Hooper, L., Hurst, R., Brown, T., Ansett, J., King, M., & Fairweather-Tait, S. (2013). The absorption of iron from whole diets: a systematic review.. The American journal of clinical nutrition, 98 1, 65-81
15. Przybyszewska, J., & Żekanowska, E. (2014). The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 9, 208- 213
16. Piskin, E., Cianciosi, D., Gulec, S., Tomas, M., & Çapanoğlu, E. (2022). Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega*, 7, 20441- 20456
17. Conrad, M., & Umbreit, J. (2000). Iron absorption and transport—An update. *American Journal of Hematology*, 64. 3.0.CO;2-L
18. Sangkhae, V., & Nemeth, E. (2017). Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin.. *Advances in nutrition*, 8 1, 126-136.
19. Ganz, T. (2013). Systemic iron homeostasis.. *Physiological reviews*, 93 4, 1721-41.

20. Cappellini, M., & Motta, I. (2015). Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Seminars in hematology*, 52 4, 261-9
21. Kumar, S., Arnipalli, S., Mehta, P., Carrau, S., & Ziouzenkova, O. (2022). Iron Deficiency Anemia: Efficacy and Limitations of Nutritional and Comprehensive Mitigation Strategies. *Nutrients*, 14.
22. Pasricha, S., & Drakesmith, H. (2016). Iron Deficiency Anemia: Problems in Diagnosis and Prevention at the Population Level. *Hematology/oncology clinics of North America*, 30 2, 309-25
23. Skolmowska, D., Głąbska, D., Kołota, A., & Guzek, D. (2022). Effectiveness of Dietary Interventions in Prevention and Treatment of Iron-Deficiency Anemia in Pregnant Women: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 14.
24. Clark SF. Iron deficiency anemia. Nutr Clin Pract. 2008 Apr-May;23(2):128-41. doi: 10.1177/0884533608314536. PMID: 18390780.
25. Hershko, C., & Skikne, B. (2009). Pathogenesis and management of iron deficiency anemia: emerging role of celiac disease, helicobacter pylori, and autoimmune gastritis.. *Seminars in hematology*, 46 4, 339-50.
26. Bellakhal, S., Ouertani, S., Antit, S., Abdelaali, I., Teyeb, Z., & Dougui, M. (2019). Iron deficiency anemia: clinical and etiological features.. *La Tunisie medicale*, 97 12, 1389-1398
27. Milman, N. (2020). Dietary Iron Intake in Pregnant Women in Europe: A Review of 24 Studies from 14 Countries in the Period 1991–2014. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2020
28. Saad, S. (2010). Genetic causes for iron deficiency. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, 32, 99-104.
29. Macher, S., Herster, C., Holter, M., Moritz, M., Matzhold, E., Stojaković, T., Pieber, T., Schlenke, P., Drexler, C., & Amrein, K. (2020). The Effect of Parenteral or Oral Iron Supplementation on Fatigue, Sleep, Quality of Life and Restless Legs Syndrome in Iron-Deficient Blood Donors: A Secondary Analysis of the IronWoMan RCT. *Nutrients*, 12

30. Richards, T., Breymann, C., Brookes, M. J., Lindgren, S., Macdougall, I. C., McMahon, L. P., … Weiss, G. (2021). Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. *Annals of Medicine, 53*(1), 274–285
31. Okam, M., Koch, T., & Tran, M. (2017). Iron Supplementation, Response in Iron-Deficiency Anemia: Analysis of Five Trials.. *The American journal of medicine*, 130 8, 991.e1-991.e8
32. Richards, T., Breymann, C., Brookes, M. J., Lindgren, S., Macdougall, I. C., McMahon, L. P., … Weiss, G. (2021). Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. *Annals of Medicine, 53*(1), 274–285.
33. Avni, T., Bieber, A., Grossman, A., Green, H., Leibovici, L., & Gafter-Gvili, A. (2015). The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis.. *Mayo Clinic proceedings*, 90 1, 12-23
34. Wyck, D., Roppolo, M., Martinez, C., Mazey, R., & McMurray, S. (2005). A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney international*, 68 6, 2846-56
35. Wagner, C. (2023). The basics of phosphate metabolism.. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*.
36. Minisola, S., & Brandi, M. (2020). Phosphate Metabolism. *Calcified Tissue International*, 108, 1 – 2
37. Wolf, M., Chertow, G., Macdougall, I., Kaper, R., Krop, J., & Strauss, W. (2018). Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia.. *JCI insight*, 3 23
38. Bager P, Hvas CL, Dahlerup JF. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. Br J Clin Pharmacol. 2017 May;83(5):1118-1125. doi: 10.1111/bcp.13189. Epub 2017 Jan 18. PMID: 27859495; PMCID: PMC5401972.

39. Yu ASL, Stubbs JR. Hypophosphatemia: Clinical manifestations of phosphate depletion. In: Law K, ed. *UpToDate.* Wolters Kluwer. Accessed November 12, 2024.
40. Kruse K, Kracht U, & Göpfert G (1982) Renal threshold phosphate concentration (TmPO4/GFR). Arch Dis Child 57: 217-223.
41. Stark H, Eisenstein B, Tieder M, Rachmel A, & Alpert G (1986) Direct measurement of TP/GFR: A simple and reliable parameter of renal phosphate handling. Nephron 44: 125-128.
42. Zoller H, Wolf M, Blumenstein I, Primas C, Lindgren S, Thomsen LL, Reinisch W, Iqbal T. Hypophosphataemia following ferric derisomaltose and ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease (PHOSPHARE-IBD): a randomised clinical trial. Gut. 2023 Apr;72(4):644-653. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327897. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36343979; PMCID: PMC10086283
43. Rebeca Sánchez González [a 1], Hugo Guillermo Ternavasio-de la Vega [a 1], Leticia Moralejo Alonso [b], Sandra Inés Revuelta [b], Aurelio Fuertes Martín
44. Bager P, Hvas CL, Dahlerup JF. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. Br J Clin Pharmacol. 2017 May;83(5):1118-1125. doi: 10.1111/bcp.13189. Epub 2017 Jan 18. PMID: 27859495; PMCID: PMC5401972.)
45. Glaspy, J.A., Wolf, M. & Strauss, W.E. Intravenous Iron-Induced Hypophosphatemia: An Emerging Syndrome. *Adv Ther* 38, 3531–3549 (2021).)
46. Detlie TE, Lindstrøm JC, Jahnsen ME, Finnes E, Zoller H, Moum B, Jahnsen J. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Aug;50(4):397-406. doi: 10.1111/apt.15386. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31264261.)

47. Rebeca Sánchez González [a 1], Hugo Guillermo Ternavasio-de la Vega [a 1], Leticia Moralejo Alonso [b], Sandra Inés Revuelta [b], Aurelio Fuertes Martín
48. Yu ASL, Stubbs JR. Hypophosphatemia: Clinical manifestations of phosphate depletion. In: Law K, ed. *UpToDate.* Wolters Kluwer. Accessed November 12, 2024.)
49. Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. Mol Aspects Med. 2020 Oct; 75:100862. doi: 10.1016/j.mam.2020.100862. Epub 2020 May 19. PMID: 32444112.
50. Bjorner JB, Kennedy N, Lindgren S, Pollock RF. Hypophosphatemia attenuates improvements in vitality after intravenous iron treatment in patients with inflammatory bowel disease. Qual Life Res. 2024 Aug;33(8):2285-2294. doi: 10.1007/s11136-024-03642-y. Epub 2024 Jun 14. PMID: 38874697; PMCID: PMC11286717.
51. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, Zoller H. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2021 May;87(5):2256-2273. doi: 10.1111/bcp.14643. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33188534; PMCID: PMC8247006.
52. 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 Apr;68(4):531-3. doi: 10.1038/ejcn.2014.20. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24569537.
53. Fang W, McMahon LP, Bloom S, Garg M. Symptomatic severe hypophosphatemia after intravenous ferric carboxymaltose. JGH Open. 2019 Mar 27;3(5):438-440. doi: 10.1002/jgh3.12150. PMID: 31633052; PMCID: PMC6788463.
54. Sullivan A, Lanham T, Rubin A. A rare case of parental iron-induced persistent hypophosphatemia. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2020 May 21;10(2):166-167. doi: 10.1080/20009666.2020.1746521. PMID: 32850057; PMCID: PMC7425624.

55. Thomas E, Klomhaus AM, Laster ML, Furth SL, Warady BA, Salusky IB, Hanudel MR. Associations between anemia and FGF23 in the CKiD study. Pediatr Nephrol. 2024 Mar;39(3):837-847. doi: 10.1007/s00467-023-06160-0. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37752381; PMCID: PMC10817837.
56. Mehta R, Cai X, Hodakowski A, Lee J, Leonard M, Ricardo A, Chen J, Hamm L, Sondheimer J, Dobre M, David V, Yang W, Go A, Kusek JW, Feldman H, Wolf M, Isakova T; CRIC Study Investigators. Fibroblast Growth Factor 23 and Anemia in the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Nov 7;12(11):1795-1803. doi: 10.2215/CJN.03950417. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28784656; PMCID: PMC5672973.
57. Agoro R, White KE. Anemia and fibroblast growth factor 23 elevation in chronic kidney disease: homeostatic interactions and emerging therapeutics. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2022 Jul 1;31(4):320-325. doi: 10.1097/MNH.0000000000000797. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35703246; PMCID: PMC9307122.