

KOAH HASTALARINDA FOSFATEMİ VE FOSFAT KLERENSİ

Erdoğan KUNTER*
Ahmet İLVAN*
Kamil CERRAHOĞLU*
Muzaffer ÖZTOSUN**
Murat APAYDIN*

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olgularında fosfatemisi ve renal fosfat klerens hızını araştırmak ve çeşitli klinik, laboratuvar özellikleri ile ilişkilerini incelemek amacıyla 26 hiperkapnik ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg) ve 23 normokapnik ($\text{PaCO}_2 < 45$ mmHg) hasta çalışmaya alınmıştır. Spirometrik solunum fonksiyonları hiperkapnik hastalarda anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Hastaneye başvurmamadan önce, hiperkapnik gruptakilerin hastalıkları ile ilgili ilaçları daha yoğun biçimde kullandıkları görülmüştür. Serum kreatinin fosfokinaz (CPK) ve alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri ile fosfatemisi ve fosfat klerensi arasında korelasyon saptanmamıştır. Serum ALP ve CPK düzeyleri bakımından iki grup arasında fark bulunmamış, ancak hiperkapnik grupta fosfatemisi düzeyi daha düşük ($p < 0.05$) renal fosfat klerensi ise daha yüksek ($p < 0.01$) bulunmuştur. Gerek hiperkapnik gerekse normokapnik grupta fosfatemisi düzeyi ile fosfat klerensi arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak; özellikle hiperkapnik KOAH olgularında hipofosfatemisinin önemli bir risk faktörü olduğu ve başka olası sebeplerle beraber renal fosfat klerensindeki artışın bundan sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: KOAH, fosfatemisi, fosfat klerensi.

* GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İSTANBUL.

** GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Klinik Biyokimya Servisi, İSTANBUL.

Yazışma Adresi:

Yard.Doç.Dr. Erdoğan KUNTER GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi
81020 Üsküdar – İSTANBUL
Tel: 0216-325 72 50
Fax: 0216-325 72 57
E-mail: erkunter@hotmail.com

SUMMARY

PHOSPHATEMIA AND PHOSPHATE CLEARANCE IN COPD PATIENTS

To evaluate the phosphatemia and phosphate clearance rates and analyze the relevance of these parameters to some clinical and laboratory findings, 26 hypercapnic ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg) and 23 normocapnic ($\text{PaCO}_2 < 45$ mmHg) chronic obstructive pulmonary disease (COPD) cases were enrolled to the study. Spirometric test results were significantly lower in hypercapnic group. Before the hospital application hypercapnics were using COPD related medications more intensely when compared to normocapnics. Serum alkaline phosphatase (ALP) and creatine phosphokinase (CPK) levels were not correlated to phosphatemia and phosphate clearance. Serum ALP and CPK levels were not different in both groups, but in hypercapnics phosphatemia level was lower ($p < 0.05$) and renal phosphate clearance was higher ($p < 0.01$) than normocapnics. No correlation was observed between serum phosphate levels and phosphate clearance rates in neither groups.

Consequently; we suggest that hypophosphatemia is an important risk factor especially in hypercapnic COPD cases, and increased renal phosphate clearance, along with other possible causes, may be responsible for it.

Key Words: COPD, phosphatemia, phosphate clearance.

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akut ataklarında klinik tablonun ciddiyetini belirleyen birçok faktör yanında etyolojisi ne olursa olsun sıvı-elektrolit dengesindeki bozukluklar da önemlidir. Fosfor, hücre içi biyokimyasal reaksiyonlarda çok önemli rolleri olan bir elektrolittir. Protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında çeşitli basamaklarda yer almakta, birçok enzimatik reaksiyonda kritik değer taşımaktadır. Ayrıca adenozin trifosfat'ın (ATP) yüksek enerji bağlarında ve fosfokreatinin yapısında bulunmaktadır. Hipofosfatemisi solunum sistemi hastalıklarında oldukça sık rastlanan ve acil servislere akut atak nedeniyle müracaat eden KOAH olgularında göz önünde tutulması gereken bir durumdur. Akut ya da kronik bir hastalık nedeniyle genel durumu bozulan hastalarda hipofosfatemisi gelişmesinin "fosfat yetmezliği sendromu" denen bir tabloya neden olduğu ve bu kişilerde olumsuz metabolik etkilerin daha belirgin şekilde ortaya çıktığı

bildirilmiştir (1). Bu nedenle hiperkapnik KOAH olgularının hipofosfatemisi ve sonuçlarına duyarlılığının fazla olması doğaldır.

Biz bu çalışmamızda hiperkapnik ve normokapnik KOAH olgularının serum fosfat (inorganik fosfor) düzeylerini ve renal fosfat klerens hızlarını araştırdık ve bunların diğer klinik ve laboratuvar özellikleri ile ilişkilerini değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimiz acil servisine başlıca nefes darlığı şikayeti ile başvurarak yatırılan 26 hiperkapnik ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mm Hg) ve aynı dönemde gündüz polikliniğimize çeşitli sebeplerle başvuran fakat hastaneye yatırılma endikasyonu konmayan 23 normokapnik ($\text{PaCO}_2 < 45$ mmHg) KOAH olgusu, çalışma dışında bırakılmayı gerektiren bir durum tespit edilmemesi şartıyla, randomize olarak çalışmaya alınmıştır. Solunumsal asidoz, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, herhangi bir hormonal hastalık, nöromusküler hastalık, malignite gibi ciddi hastalığı bulunanlar ve mekanik ventilasyon ya da yoğun bakım tedavisi gereken hastalar uygulanan tedavi ve girişimlerin sonuçları etkileyebileceği düşünülerek çalışmaya alınmamışlardır. Ayrıca, serum fosfat düzeyi ne olursa olsun herhangi bir başka elektrolit dengesizliği saptanan olgular ile pnömoni saptanan ya da klinik ve laboratuvar tetkikleriyle (ateş yüksekliği, lökositöz vs.) belirgin enfeksiyon tablosunda bulunan hastalar da çalışmaya alınmamıştır. Her iki grupta 24 saatlik idrarda kreatinin ve fosfat klerensleri ölçülmüş, kreatinin klerensi normal sınırlarda olmayan hastalar çalışma dışında bırakılmışlardır. Bütün olgularda ayrıntılı anamnez alınmış, sistemik fizik muayene yapılmış, rutin biyokimya, tam kan sayımı, PA akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG) tetkikleri yapılmış, başvurmadan önce kullanmakta oldukları ilaçlar sorgulanarak kaydedilmiştir. KOAH tanısı ATS kriterlerine uygun olarak (klinik, radyolojik, solunum fonksiyon testleri ile) konmuştur (2). Hiperkapnik ve normokapnik gruplardan ilk değerlendirme sırasında alınan kan örneğinde, rutin tetkiklere ilave olarak serum elektrolitleri (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^{++}), serum alkalin fosfataz (ALP) ve kreatin fosfokinaz (CPK) düzeylerine de bakılmıştır. Ayrıca, "phosphomolybdate" yöntemiyle kan fosfat düzeylerine bakılmış ve normal referans aralığı 2.7-4.5 mg/dl olarak alınmıştır. Hastalara ilk değerlendirme ve müdahaleden sonra en geç bir saat içinde vital kapasite (VC), zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim (FEV_1), FEV_1/FVC , ekspiratuar tepe

akım hızı (PEFR) ve maksimum istemli ventilasyon (MVV) gibi spirometrik testler yapılmıştır (Minato Autospiro Pall, Japan). Hastalara başvuru zamanı ile spirometrik test arasında kalan sürede hiçbir medikal tedavi verilmemiştir. Klinik durumları uygun olmayan ya da uyum sağlayamayan hastalara ise bu dönemde spirometrik test yaptırılmamış ancak diğer tetkikleri tamamlanmıştır. Normokapnik grubunun solunum fonksiyon testleri gündüz başvurusu sırasında yaptırılmıştır. Spirometrik ölçüm ve değerlendirmelerde ATS tarafından belirlenen kriterler esas alınmıştır (3). Çalışmanın bütün aşamalarında hastalara bilgi verilerek sözlü onayları alınmıştır.

İstatistiksel analiz: Sonuçlar, ortalama standart sapma (SD) olarak verilmiştir. Hiperkapnik ve normokapnik grupların ölçülen özelliklerini karşılaştırmak için bağımsız gruplar t testi (unpaired t test), bağıntı analizi için Pearson bağıntı testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 26 hiperkapnik KOAH olgusunun 20'si erkek 6'sı kadın olup 47-71 yaşları (59.5 ± 9.8) arasındaydılar. Normokapnik grubu oluşturan 23 hasta ise (16 erkek ve 7 kadın) 49-66 yaşları (62.2 ± 10.3) arasında olup hiperkapnik grupla aralarında yaş ve cinsiyet bakımından farklılık bulunmamıştır. Her iki gruba hastaneye müracaat etmeden önce kullandıkları başlıca ilaçlar sorulduğunda alınan cevaplar tablo I'de görülmektedir. Çalışmanın konusu olmadığından kullanılan ilaç formlarının, kombinasyonlarının ve dozlarının uzlaşma raporlarına uygun olup olmadığına bakılmamıştır. İki grup karşılaştırıldığında, hastaneye müracaat etmeden önceki dönemde üç ya da daha fazla sayıda ilacın kombine olarak kullanılması hiperkapnik grupta, ikili ilaç kombinasyonları ise normokapnik grupta yüksek bulunmuştur. Tek bir ilaçla tedavi edilen hiçbir olgu saptanmamıştır. İnhalasyon formundaki antikolinerjikler her iki grupta da en sık kullanılan tedavi ajanı olarak görülmektedir.

Hiperkapnik ve normokapnik grupların spirometrik solunum fonksiyonları (beklenen değerin yüzdesi olarak) ve kan gazı ölçümleri karşılaştırmalı olarak tablo II'de gösterilmiştir. Klinik durumları uygun olmadığı için ilk değerlendirme sırasında spirometrik test yapılamayan 2 olgu ile uyum sağlayamadığı için test yapılamayan 2 olguya ait değerler tablo II'de yer almamaktadır. Tabloda görüldüğü gibi hiperkapnik gruba dahil olan hastalarda solunum fonksiyonları ve kan gazı değerleri (pH dışındaki) anlamlı şekilde daha bozuktur. Tablo

III'de ise her iki gruba ait ALP, CPK ve serum fosfat düzeyleri ile 24 saatlik idrardan hesaplanan fosfat klerensi değerleri verilmiştir. Hiperkapnik ve normokapnik hastaların bulguları birarada değerlendirildiğinde serum CPK ve ALP düzeyleri ile fosfatemi ve fosfat klerensi arasında korelasyon saptanmamıştır. İki grup birbiriyle karşılaştırıldığında ise, serum ALP ve CPK değerleri bakımından aralarında fark bulunmamış, ancak hiperkapnik grupta yer alan iki hastada yüksek CPK düzeyleri tespit edilmiştir. Bu hastalardan bir tanesi (CPK: 220U/l) çalışmanın başında klinik durumu izin vermediği için solunum fonksiyon testi yaptırılmayan iki hastadan biriydi ve ilave tetkiklerle (CPK izoenzimleri vs.) her iki hastada da enzim yüksekliğini açıklayacak bir patoloji saptanmadı. Diğer CPK düzeyi anormalliği (CPK: 150U/l) saptanan hastanın başlangıçta yapılan kan gazı ve solunum fonksiyon değerlendirmeleri özellik göstermemekteydi. Dikkati çeken bir diğer nokta ise bu hastaların ikisinde de hipofosfatemi tespit edilmiş olmasıdır (sırasıyla 2.20 ve 2.60 mg/dl). Gruplar serum fosfat düzeyi bakımından karşılaştırıldığında ise normokapnik grupta bütün olguların, hiperkapnik grupta ise üç olgu hariç diğerlerinin normal serum fosfat değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Hiperkapnik grupta sadece 3 olguda hipofosfatemi (<2.7 mg/dl) tespit edilmiş olmasına rağmen grupların ortalamaları karşılaştırıldığında genel olarak hiperkapnik grubun serum fosfat düzeyinin daha düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$). Fosfat klerensi bakımından karşılaştırıldığında ise hiperkapnik grupta fosfat klerensinin belirgin şekilde yüksek olduğu görüldü ($p < 0.01$). Ancak beklenenin aksine serum fosfat düzeyi ile fosfat klerensi arasında bir korelasyon gösterilememiştir. Yani, serum fosfat düzeyinin düşük olması her zaman fosfat klerensinin artmasına eşlik etmemiş olup bunun tersi de doğrudur.

Tablo I : Hastaneye başvurmadan önce kullanılan ilaçlar.

	Teofilin	İBA	OBA	İS	OS	İAK	İİK	ÜİK
Hiperkapnik	16	18	8	4	4	22	6	20
Grup (n=26)	(%61.5)	(%69.2)	(%30.7)	(%15.3)	(%15.3)	(%84.6)	(%23.0)	(%76.9)
Normokapnik	11	14	6	1	1	16	6	16
Grup (n=23)	(%47.8)	(%60.8)	(%26.0)	(%43.4)	(%4.3)	(%69.5)	(%26.0)	(%69.5)

İBA : İnhalasyon formunda beta agonist.

OBA : Oral beta agonist

İS : İn hale steroid

OS : Oral steroid

İAK : İn hale antikolinergik

İİK : İkilili ilaç kombinasyonu

ÜİK : Üç ya da daha fazla ilaç kombinasyonu

Tablo II : Grupların solunum fonksiyonları ve kan gazı ölçümleri yönünden karşılaştırılması.

Parametreler	Hiperkapnik Grup	Normokapnik Grup	p Değeri
	(n=22)	(n=23)	
pH	7.39±0.04	7.41±0.02	>0.05
SaO2(%)	78.61±6.94	94.20±9.94	<0.001
PaO2 (mmHg)	55.12±7.22	65.59±6.75	<0.001
PaCO2 (mmHg)	59.21±7.43	41.37±2.27	<0.001
VC (%)	48.88±11.39	69.83±12.49	<0.01
FVC (%)	47.73±10.99	64.24±12.11	<0.01
FEV1 (%)	33.62±13.71	55.03±14.84	<0.001
FEV1 / FVC (%)	44.51±9.91	57.19±12.37	<0.05
PEFR (%)	29.82±13.33	52.25±16.10	<0.001
MVV (%)	25.27±9.13	51.42±13.91	<0.001

Tablo III: Grupların fosfat metabolizması ile ilgili bazı parametrelerle karşılaştırılması.

Parametreler	Hiperkapnik Grup	Normokapnik Grup	p Değeri
	(n=26)	(n=23)	
ALP (U / l)	86.27±22.65	91.39±27.42	>0.05
CPK (U / l)	50.37±23.99	40.81±17.51	>0.05
Fosfatemi (mg / dl)	2.99±0.34	3.46±0.42	>0.05
Fosfat Klerensi (ml / dk)	15.46±7.80	10.99±5.02	<0.01

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda hastaneye yatırılan hastaların %25'inde hipofosfatemi (<2.5 mg/dl) tespit edildiği ve bu hastaların %5'inde ise ciddi hipofosfatemi (<1.0 mg/dl) görüldüğü bildirilmiştir (4-6). Ayrıca, KOAH olgularında hipofosfateminin normal populasyondan daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar da mevcuttur (7-9). Bu hastalarda serum fosfat düzeyinin ciddi şekilde düşmesi ile (<1.0 mg/dl) akut solunum yetmezliği, miyokard depresyonu veya konvülsiyonlar ortaya çıkabilmektedir (4,10,11). KOAH olgularında hipofosfatemi etyolojisinde beslenme bozukluğu, kullanılan çeşitli ilaçlar (ksantin türevleri, kortikosteroidler, diüretikler, beta-2 agonistler, insülin vs.) gibi faktörler ileri sürülmüştür (12-16). Alkol intoksikasyonu, diabetik ketoasidozis ve sepsis tablosu ile acil servislere müracaat edenlerin de yaklaşık %20-40 kadarında herhangi bir aşamada hipofosfatemi görülmektedir (17,18). Ayrıca, akut solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda solunumsal

asidozun düzelmesi ile fosfat hücre içine girmekte ve hipofosfatemiyi geliştirebilmektedir (19).

Hipofosfatemiyi standart laboratuvar teknikleri ve nomogramlarla objektif olarak tanımlama olanağımız vardır, ancak fosfat klerensi için böyle bir nomogram mevcut olmadığından PaCO₂ düzeyine göre belirlenen iki grup karşılaştırılarak yorumlanmıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada elde edilen iki temel bulgu; klinik tablonun ağırlaşması ile birlikte fosfatemi düzeyinde azalma ve fosfat klerensinde artış görülmüştür. Diğer taraftan hastaların ölçülen fosfatemi düzeyi ile renal fosfat klerensleri arasında bir korelasyon saptanmaması bu iki parametreyi etkileyen birçok farklı fizyopatolojik mekanizmanın söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

Ortalama 700 gr kadar olan toplam vücut fosforunun %85'i kemiklerde, %15'i yumuşak dokularda ve %0.1 kadarı ise ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır (20,21). Plazma fosforu normal şartlarda 4/1 oranında HPO₄²⁻/H₂PO₄⁻ karışımı olarak inorganik fosfat halinde bulunmakta ve bu yüzden fosforemi yerine fosfatemi deyimi daha sık kullanılarak mg/dl olarak ifade edilmektedir.(21). Ciddi hipofosfatemiyeye miyopati, rabdomiyolizis ve serum CPK düzeyi yükselmesinin eşlik ettiği bildirilmektedir (17,20). Çalışmamızda hipofosfatemiyi tespit edilen iki olguda başka bir patoloji ile izah edilemeyen CPK yüksekliği saptanması bu bilgi ile uyumlu bulunmuştur.

Fosfor homeostazını etkileyen başlıca faktörler, ekstrasellüler sıvı ile kas ve iskelet dokusu arasındaki fosfor değişimi, intestinal emilim ve renal reabsorbsiyon'dur (9,13,17). Plazma ile hücreler arasında fosfor geçişine bağlı hipofosfatemiyi daha çok asit-baz dengesinin bozulduğu kritik hastalarda görülürken, intestinal olarak yetersiz fosfor alımı çok nadir görülen bir durumdur (17,20). Bu nedenle plazma fosforunun korunmasında en etkili mekanizma renal fosfor reabsorbsiyonudur. Genel bir kural olarak D vitamini ve parathormon fonksiyonları ile ilgili bir bozukluk yoksa plazma fosforunun azalmasına renal reabsorbsiyonun artması ve atılımın azalması ile cevap verilmektedir (20,21). Yapmış olduğumuz çalışmaya klinik durumu çok ağır olan ve solunumsal asidoz tablosunda bulunan hastalar alınmamış, böylece asidozun hücresel düzeyde kompensasyonuna bağlı oluşabilecek değişikliklerden ve bu tür hastalara zorunlu olarak verilmesi gerekebilecek çeşitli tedavilerin etkilerinden kaçınılmaya çalışılmıştır. Ayrıca gereç ve yöntem bölümünde belirtildiği gibi renal fosfor atılımını değiştirmesi muhtemel diğer durumlarda elimine edilmiştir. Böylece fosfatemi ve fosfat klerensini etkileyen faktörlerin spektrumu daraltılarak hiperkapni,

normokapni ve KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların etkileriyle sınırlandırılmaya çalışılmıştır (12-14). Biz hiperkapnik hastalarda normokapniklerden daha düşük fosfatemi düzeyleri bulduk, ancak gerçek hipofosfatemiyi (<2.7 mg/dl) sadece 3 hastada tespit edilmiştir. Kritik ve solunumsal asidoz tablosundaki hastaların çalışmaya alınmamasının bunda önemli bir etken olduğunu düşünmekteyiz. KOAH ve astma olgularının kullandıkları bazı ilaçların (kortikosteroidler, ksantin türevleri, beta-2 agonistler, diüretikler) renal fosfor reabsorbsiyonunu azalttığı ve bu ilaçların kesilmesi ile bu durumun geri döndüğü gösterilmiştir (12-14). Bizim çalışmamızda da bütün hastalar (tablo I'de görüldüğü gibi) en az iki farklı grup ilacı kullanmaktaydılar. Hiperkapnik grupta fosfat klerensinin daha yüksek bulunmasının nedeninin KOAH ile ilgili ilaçların daha yoğun şekilde kullanılması olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu başka faktörlerin rol oynamadığı anlamına gelmemektedir. Hipofosfatemiyenin hücre ve doku düzeyindeki eksikliğini ve sonuçlarını ortaya koymak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Fiaccadori ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada serum fosfor düzeyi düşük olan KOAH olgularının iskelet ve solunum kaslarında fosfat eksikliği olduğunu ancak serum fosfor düzeyinin dokulardaki fosfor düzeyini göstermek için sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (14). Bu konudaki çalışmalarda, KOAH'da hipofosfatemiyi gelişmeden önce doku rezervlerinde eksiklik meydana geldiği ve bunun diyetle alınan fosfor miktarı ile ilgili olabileceği vurgulanmıştır (14,22). Çalışma protokolümüzde yer alan hastalar randomize olarak başvuru sırasıyla seçildiğinden oral fosfor alımı açısından standardize etme imkanı olmamıştır. Dolayısıyla fosfat klerensi ile fosfatemi arasında bir korelasyon tespit edilememiş olması bazı hastalarda doku seviyesinde fosfor eksikliği nedeniyle kolayca fosfatemi gelişirken diğerlerinin daha dirençli olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda solunum kaslarının kuvveti değerlendirilmemiştir, ancak akut olarak gelişen hipofosfatemiyenin solunum kaslarında kuvvet kaybına neden olduğu gösterilmiştir (23-25). Bir başka çalışmada ise hipofosfatemiyi tespit edilen kişilere suplemental olarak fosfor verildiğinde solunum kaslarındaki kuvvet kaybının düzeldiği gösterilmiştir (7). Solunum kaslarının yorgunluğuna her zaman hipofosfatemiyi eşlik etmemektedir, ancak hipofosfatemiyi söz konusu olduğunda bir çok başka fonksiyonel bozuklukla beraber solunum kaslarının fonksiyonlarının da bozulacağı anlaşılmaktadır. Özellikle solunum yetmezliğindeki hastalarda bunun önemi açıktır (26-29). Diğer taraftan hipofosfatemiyi kolayca düzeltilebilmekte ve solunum kası fonksiyonlarında iyileşme sağlanabilmektedir (22).

Özellikle KOAH akut atakları ve solunum yetmezliği ile mücadele ederken böyle bir bozukluğun tespit edilerek düzeltilmesi yaşamsal yarar sağlayacaktır. Sonuç olarak; hipofosfatemi KOAH'da bir risk faktörü oluşturmaktadır ve burada kronik hastalık zemininde fosfor rezervlerinin azalması ile birlikte KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlar ya da başka sebeplere bağlı olarak fosfat klerensinin artmasının etken olduğunu düşünmekteyiz. Ancak, hastalığın ciddiyeti ile hipofosfatemi derecesi arasındaki ilişkiyi araştıran başka çalışmalara da ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Knochel JP. The clinical status of hypophosphatemia. *N Engl J Med* 1985; 313: 447-449.
2. ATS. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
3. ATS. Standardization of spirometry (1994 Update). *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136
4. Migliazzo A, Pingleton SK. Hypophosphatemia in a respiratory intensive care unit. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: A152. (Abstr).
5. Fisher J, Magid N, Kallman C, et al. Respiratory illness and hypophosphatemia. *Chest* 1983; 83: 504-508.
6. Miller DW, Slowis CM. Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 457-461.
7. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985; 313: 420-424.
8. Farber M, Carlone S, Palange P, et al. Effect of inorganic phosphate in hypoxemic chronic obstructive lung disease patients during exercise. *Chest* 1987; 92: 310-312.
9. Fiaccadori E, Del Canale S, Vitali P, et al. Skeletal muscle energetics, acid-base equilibrium and lactate metabolism in patients with severe hypercapnia and hypoxemia. *Chest* 1987; 92: 883-887.
10. Grassino A. Determinants of respiratory muscle failure. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1091-1193.
11. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982; 72: 521-535.
12. Brady HR, Ryan F, Cunningham J, et al. Hypophosphatemia complicating bronchodilator therapy for acute severe asthma. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2367-2368.
13. Fiaccadori E, Coffrini E, Ronda N, et al. Hypophosphatemia in course of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, mechanisms, and relationship with skeletal muscle, phosphorus content. *Chest* 1990; 97: 857-868.
14. Fiaccadori E, Coffrini E, Fracchia C, et al. Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and peripheral muscles of patients with respiratory failure due to COPD. *Chest* 1994; 105: 1392-1398.
15. Koldaş L, Umut S, Yıldırım N, Yenel F. Bronş genişletici tedavinin serum fosfat düzeyine etkisi. *Solunum*; 15: 144-149.
16. Laaban JP, Waked M, Laromiguiere M, Vuong TK, Rochemaure J. Hypophosphatemia complicating management of acute severe asthma. *Ann Int Med* 1990; 112: 68-69.
17. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977; 137: 203-220.
18. Betro MG, Pain RW. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia in a hospital population. *Br Med J* 1973; 1: 273-276.
19. Laaban JP, Grateau G, Psychoyos I, et al. Hypophosphatemia induced by mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1989; 17: 1115-1120.
20. Holick MF, Stephen MK, Potts JT. Calcium, phosphorus and bone metabolism: calcium regulating hormones. In: Wilson JD, Braunwald EB, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. International Edition, McGraw-Hill 1991: (Volüm 2, Bölüm 339) 1888-1902.
21. Knochel JP. Disorders of phosphorus metabolism. In: Wilson JD, Braunwald EB, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. International Edition, McGraw-Hill 1991: (Volüm 2, Bölüm 342) 1933-1935.
22. Marchesani F, Valerio G, Dardes N, Viglianti B, Sanguinetti CM. Effect of intravenous fructose 1,6-diphosphate administration in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic respiratory failure. *Respiration* 2000; 67: 177-182.
23. Newmann JH, Neff TA, Ziporin P. Acute respiratory failure associated with hypophosphatemia. *N Engl J Med* 1977; 296: 1101-1103.

24. Storm TL. Severe hypophosphatemia during recovery from acute respiratory acidosis. *BMJ* 1984; 289: 456-457.
25. Gravelyn TP, Brophy N, Siegert C, Peters-Golden M. Hypophosphatemia-associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population. *Am J Med* 1988; 84: 870-876.
26. Lewis JF, Hodsman AB, Driedger AA, Thompson RT, McFadden RG. Hypophosphatemia and respiratory failure: prolonged abnormal energy metabolism demonstrated by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Am J Med* 1987; 83: 1139-1143.
27. De Lorenzo F, Hargreaves J, Kakkar W. Phosphate diabetes in patients with chronic fatigue syndrome. *Postgrad Med J* 1998; 74: 701. (Abstract).
28. Akkoca Ö, Saryal S, Karabıyıköğlü G. KOAH'da hiperkapnik ve normokapnik olgularda solunum kas gücü. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47: 424-430.
29. Akkoca Ö. Solunum kasları ve KOAH'da solunum kas fonksiyonu. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47: 231-236.