

OLGU SUNUMU

Koah' da Unutulan Element; FosforPınar Mutlu¹, Merve İ. Güven¹, Özgür Özerdoğan², N.Arzu Mirici¹¹ Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD² Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD

Geliş Tarihi: 29.07.2019; Kabul Tarihi: 12.12.2019

ÖZET

Giriş: Fosfor (P), bütün canlı hücreleri için gerekli ve nükleik asitin yapısını oluşturan adenosin trifosfat (ATP) üretimi sürecinde son derece önemli olan, bir elementtir. ATP'nin yüksek enerji bağlarının yapısında yer almasından dolayı, kas kasılması gibi birçok fizyolojik süreçte önemli rol oynar. Kandaki düşük fosfor seviyesi, nadir olmasına rağmen, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) şiddetini ve alevlenme sıklığını artırabilir.

Amaç: Bu çalışma, KOAH hastalarında hipofosfateminin prognostik etkilerini incelemeyi ve fosfor düzeyleri ile hastalığın şiddeti, alevlenme sıklıkları ve semptomları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif dosya tarama şeklinde yapılan çalışmamızda, göğüs hastalıkları polikliniğimizde takip edilen, KOAH tanısı almış, stabil dönemdeki ve tedavisi halen devam eden, 53 hastanın kan P düzeyleri incelenmiştir. Hastalığın evresi ile normal kan fosforlu grupla (% 2,5–4,5 mg/dl), düşük fosforlu hasta grup (<% 2,5 mg/dl) karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 53 hasta katıldı. Katılımcıların yaş ortalaması 68,2±9,3 (Ortanca:68, Minimum-Maksimum: 45-87) yıl idi. Katılımcıların %90,6'sı erkekti. Çalışmaya katılanların %11,3'ünde hipofosfatemi mevcuttu. KOAH evresi ve semptom skoruna göre fosfor seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Evre A'da fosfor seviyesi ortalaması en yüksek saptanırken, evre D'de en düşük saptandı. Semptom skoru 10'dan düşük olan grupta, ≥10 olan gruba göre fosfor seviyesi ortalaması daha yüksekti.

Sonuç: Sonuç olarak; kan fosfor seviyelerinin izlenmesi basittir ve KOAH alevlenmesinde sağkalımı arttırmak için, düşük kan fosfor seviyelerini normal seviyelere mümkün olduğunca yaklaştırmak önerilmektedir. Stabil dönemdeki KOAH hastalarında hipofosfateminin, hastalığın evrelerine ve prognozuna etkilerinin daha iyi anlaşılması için, prospektif çalışmaların planlanmasının gerektiğini ve ayrıca KOAH'lı hastaların hayatta kalma oranlarını da artırabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: KOAH, prognoz, fosfor**Forgotten Element in COPD; Phosphorus****ABSTRACT**

Introduction: Phosphorus (P) is an essential element for the production of adenosine triphosphate (ATP), which is essential for all living cells and constitutes the structure of the nucleic acid. As ATP is involved in the structure of high energy bonds, it plays an important role in many physiological processes such as muscle contraction. Low levels of phosphorus in the blood, although rare, may increase the severity and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Objective: This study aims to investigate the prognostic effects of hypophosphatemia in COPD patients and to evaluate the relationship between phosphorus levels and disease severity, exacerbation frequency and symptoms.

Material-Methods: In our study, which was performed in the form of retrospective file screening, the blood P levels of 53 patients who were followed up in our outpatient clinic of COPD, diagnosed as COPD, who were in stable period and who were still on treatment were examined. The stage of the disease was compared with normal blood phosphorus group (2.5-4.5 mg / dl) and low phosphorus patient group (<2.5 mg / dl).

Results: Fifty-three patients participated in the study. The mean age of the participants was 68.2 ± 9.3 (Median: 68, Minimum-Maximum: 45-87) years. 90.6% of the participants were male. Hypophosphatemia was present in 11.3% of the participants. Statistically significant difference was found between phosphorus levels according to COPD stage and symptom score. The mean phosphorus level was found to be highest in stage A and lowest in stage D. In the group with a symptom score less than 10, the mean phosphorus level was higher than the group with ≥10.

Discussion: As a result; monitoring of blood phosphorus levels is simple, and to improve

survival in COPD exacerbation, it is recommended to bring low blood phosphorus levels as close to normal levels as possible. In order to better understand the effects of hypophosphatemia on stage and prognosis of stable COPD patients, we believe that prospective studies should be planned and also may increase the survival rates of COPD patients.

Key Words: COPD, prognosis, phosphorus

GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). Gelişmiş ülkelerde KOAH prevalansı, yaşlı popülasyonun artması nedeniyle giderek artmaktadır (2). KOAH dünya çapında dördüncü önde gelen ölüm nedenidir, özellikle yaşlanan nüfusta prevalansı ve mortalitesinin 2020 yılına kadar dünya çapında üçüncü önde gelen ölüm nedeni olması beklenmektedir (3). Tanı konduktan sonra 10 yıllık sağ kalım oranı, solunum yetmezliği gelişen hastalarda yaklaşık %50'dir (4). KOAH etiyojisinde birçok faktör rol oynamasına rağmen, baskın neden sigara kullanımınıdır.

Fosfor (P), kas kasılması, hücrel sağlamlık ve diğer biyolojik fonksiyonlar üzerinde etkisi olan ATP (Adenozin Trifosfat) yüksek enerjili bağlar dahil olmak üzere farklı fizyolojik, hücrel biyokimyasal işlemlerde rol oynayan önemli bir elektrolittir (5).

Kandaki düşük fosfor seviyeleri sık olmasına rağmen, klinik olarak hastaların tedavileri düzenlenirken, hekimler tarafından kan sodyum veya potasyum seviyelerine dikkat edildiği kadar önemsenmemektedir. Düşük serum P seviyeleri, KOAH'ı olumsuz yönde etkileyen kas zayıflığından sorumlu olabilir (6). Ayrıca, kandaki düşük P seviyesi, KOAH hastalarında, mortaliteyi arttıran alevlenme sıklıklarını artırır (7).

Biz bu çalışmada, KOAH hastalarımızda, düşük kan P seviyesi ile hastalığın şiddetini ve hastaların alevlenme sıklıkları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Göğüs hastalıkları polikliniğimizde KOAH tanısıyla takip edilen ve halen KOAH tedavisi alan 53 hasta çalışmamıza alındı. Retrospektif olarak, dosya taraması şeklinde, KOAH'ın stabil olduğu dönemdeki P seviyeleri, hastaların evreleri, semptomları ve alevlenme sıklıklarına göre değerlendirildi.

Hastalara ATS kriterlerine (8) uygun olarak Viasys marka spirometri cihazı ile solunum fonksiyon testi iki kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedilip, bronkodilatasyon testinde ise hava haznesi ile 4 puf salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV1/FVC (%), FEV1 (%), FVC (%), lt) değerleri ölçülmüştür. GOLD (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease) 2017'ye göre (1) KOAH evrelendirme yapılmıştır.

“A grubu”: Düşük Risk, Az Semptom (GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme /yıl ve alevlenmeye bağlı hastaneye yatış yok.)

“B grubu”: Düşük Risk, Fazla Semptom (GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme /yıl veya hastaneye yatışa neden olan alevlenme yok.)

“C grubu”: Yüksek Risk, Az Semptom (GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması), ve/veya ≥ 2 alevlenme yıl veya ≥ 1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme)

“D grubu”: Yüksek Risk, Fazla Semptom (GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması), ve/veya ≥ 2 alevlenme yıl veya ≥ 1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme.)

KOAH alevlenmesi, tedavi değişikliği gerektiren ve/veya hastane yatışı gerektiren, dispnenin kötüleşmesi, balgam miktarı ve pürülüsünde artma olarak tanımlanmaktadır (2).

Alevlenme sıklığı yılda bir alevlenmeden az olan hastalar, az alevlenen grup ve alevlenme sıklığı yılda 2 ve üzeri olan hastalar sık alevlenen grup olarak çalışmamızda adlandırıldı.

Semptom skorlaması için GOLD tarafından önerilen ve KOAH'lı hastanın yaşam kalitesi hakkında çok kapsamlı fikir veren KOAH değerlendirme testi [COPD Assesment Test (CAT)], kullanıldı. CAT Türkçe formu günlük klinik uygulamada güvenilir ve geçerli bir değerlendirme aracıdır (9). CAT' e göre; puanı <10 olan hastalar az semptomlu, puanı ≥ 10 olan hastalar çok semptomlu hastalar olarak değerlendirildiler.

Hastalarımız 40 yaş üstü ve 10 paket/yıl üstünde sigara içme öyküsü olan kişilerdi. Kan fosfor düzeyi, inorganik fraksiyona veya fosfata (mg / dL) karşılık gelen, amonyum fosfomolibdat oluşumuna dayanan bir yöntemle ölçülmüştür.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1) Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar (Kreatinin>% 2.0 mg)
- 2) Fosfor bileşikleri tedavisi gören veya parenteral beslenme altındaki hastalar
- 3) Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) veya diğer immünoşüpresif hastalıkları olan hastalar
- 4) Malignitesi olan hastalar
- 5) Akut serebrovasküler hastalığı olan hastalar
- 6) Bronşiyal astımı olan hastalar
- 7) Kalp yetmezliği olan hastalar
- 8) Sepsis veya diğer herhangi bir ciddi inflamatuvar hastalığı olan hastalar
- 9) KOAH alevlenmesi olan hastalar

Çalışmamız, kurumumuz etik kurulu tarafından Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak onaylandı.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın verileri istatistik paket programı SPSS 20.0 (IBM Company, Chicago, IL, USA) sürümü ile analiz edildi. Verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk testi sonuçlarına göre parametrik test olarak iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Varyans Analizi (ANOVA) testinde gruplar arası farklılık bulununca farklılığı ortaya çıkaran grubun belirlenmesi amacıyla Post Hoc 'Tukey' yöntemi uygulandı. Kategorik

verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Verilerin korelasyon ile analizinde normal dağılıma uygunluk testi sonuçlarına göre Spearman Korelasyon Analizi ve Kendall Korelasyon Analizi uygulandı. Korelasyon katsayısının değerlendirilmesinde r:0-0.24 olduğu durumlar zayıf; r:0.25-0.49 olduğu durumlar orta; r:0.50-0.74 olduğu durumlar güçlü; r:0.75-1.0 olduğu durumlar ise çok güçlü korelasyon olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 53 hasta katıldı. Katılımcıların yaş ortalaması $68,2 \pm 9,3$ (Ortanca:68, Minimum-Maksimum: 45-87) yıl idi. Katılımcıların %90,6'sı erkekti.

Çalışmaya katılanların %11,3'ünde hipofosfatemi mevcuttu.

KOAH evresi A olanlar katılımcıların %9,4'ünü, B olanlar %32,1'ini, C olanlar %28,3'ünü, D olanlar ise %30,2'sini oluşturmaktaydı.

Kişilerin %58,5'inde sık alevlenme mevcuttu, %62,3'ünde semptom skoru 10 ve üzerindedir. Bütün katılımcılarda sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Sigara kullanımı ortalama $38,2 \pm 17,9$ (Ortanca:40, Minimum-Maksimum: 10-90) paket yıl idi. (Tablo 1)'de katılanların özellikleri verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubunun özellikleri

Değişkenler	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	48 (90,6)
Kadın	5 (9,4)
Fosfor durumu	
Hipofosfatemi	6 (11,3)
Normal	47 (88,7)
KOAH evresi	
A	5 (9,4)
B	17 (32,1)
C	15 (28,3)
D	16 (30,2)
Alevlenme durumu	
Az	22 (41,5)
Sık	31 (58,5)
Semptom skoru	
<10	20 (37,7)
≥ 10	33 (62,3)

n: Sayı, %: Sütun yüzdesi

Cinsiyet, KOAH evresi, alevlenme ve semptom skoruna göre fosfor seviyesi karşılaştırıldığında; KOAH evresi (p:0.010) ve semptom skoruna göre (p:0.030) fosfor seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. KOAH evresi A ile B (p:0.021), A ile D (p:0.006) karşılaştırmasında fosfor seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. KOAH evresi A ile C (p:0.063), B ile C (p:0.932), B ile D (p:0.890), C ile D (p:0.576) karşılaştırmasında ise fosfor seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. KOAH evresi A olan grupta fosfor seviyesi ortalaması en yüksek saptanırken, KOAH evresi D olan grupta en düşük saptandı. Semptom skoru 10'dan düşük olan grupta, ≥ 10 olan gruba göre fosfor seviyesi ortalaması daha yüksekti (Tablo 2).

Tablo 2. Cinsiyet, KOAH evresi, alevlenme ve semptom skoruna göre fosfor seviyesi karşılaştırması

Değişkenler	Fosfor Seviyesi (mg/dl)		p
	Ortalama \pm SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Cinsiyet			
Erkek	3,2 \pm 0,6	3,2 (1,9-4,5)	0,304
Kadın	3,5 \pm 0,4	3,6 (3,0-4,0)	
KOAH evresi			
A	4,0 \pm 0,4	4,0 (3,4-4,5)	0,010*
B	3,2 \pm 0,6	3,2 (2,1-4,4)	
C	3,3 \pm 0,5	3,3 (2,4-4,0)	
D	3,1 \pm 0,6	3,0 (1,9-4,5)	
Alevlenme durumu			
Az	3,4 \pm 0,6	3,4 (2,1-4,5)	0,220
Sık	3,2 \pm 0,6	3,2 (1,9-4,5)	
Semptom skoru			
<10	3,5 \pm 0,6	3,5 (2,4-4,5)	0,030
≥ 10	3,1 \pm 0,6	3,2 (1,9-4,5)	

SS: Standart sapma, p: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, *: Varyans Analizi (ANOVA) Testi

Cinsiyet, KOAH evresi, alevlenme ve semptom skoruna göre fosfatemi durumu karşılaştırıldığında; kadınların tamamının fosfor seviyesinin normal sınırlarda olduğu, KOAH evreleri arasında D grubunda hipofosfateminin (%18.8) daha fazla olduğu belirlendi. Cinsiyet, KOAH evresi, alevlenme ve semptom skoru ile fosfatemi durumu karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.005) (Tablo 3).

Tablo 3. Cinsiyet, KOAH evresi, alevlenme ve semptom skoruna göre fosfatemi karşılaştırması

Değişkenler	Fosfatemi Durumu		p
	Hipofosfatemi n (%)	Normal n (%)	
Cinsiyet			
Erkek	6 (12,5)	42 (87,5)	0,922
Kadın	0 (0,0)	5 (100,0)	
KOAH evresi			
A	0 (0,0)	5 (100,0)	0,507
B	2 (11,8)	15 (88,2)	
C	1 (6,7)	14 (93,3)	
D	3 (18,8)	13 (81,2)	
Alevlenme durumu			
Az	2 (9,1)	20 (90,9)	0,666
Sık	4 (12,9)	27 (87,1)	
Semptom skoru			
<10	1 (5,0)	19 (95,0)	0,494
≥ 10	5 (15,2)	28 (84,8)	

n: Sayı, %: Satır yüzdesi, p: Ki-kare testi

TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde KOAH prevalansı, yaşlı popülasyon nedeniyle giderek artmaktadır (2) ve spirometri ile yapılan taramalarda yetişkinlerde ortalama %5-15'inde KOAH saptanmıştır (10,11). KOAH, birinci saniye zorlu ekspiratuar volümün (FEV1) geri dönüşü olmayan azalması ve sağlık durumunun progresif kötüleşmesiyle karakterize, uzun süreli bir seyre sahiptir.

Hipofosfateminin klinik belirtileri, hafif belirtilerden (miyalji, zayıflık, anoreksi), tetanyum, koma, rabdomyoliz, solunum yetmezliği ve ventriküler taşikardi gibi şiddetli belirtilere kadar değişebilir. Solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle tedavi edilen hastaların %20 -25'inde hipofosfatemi saptanmıştır (12). Hipofosfatemi, KOAH'lı hastalarda, diğer hastalardan %20 daha yüksek oranda olmasına rağmen (13), klinisyenler tarafından KOAH'lı hastaların değerlendirilmesi sırasında çok dikkat edilmemektedir.

Hipofosfateminin erken tespiti ve tedavisi ile, solunum kaslarının, özellikle diyafragma fonksiyonunun önemli ölçüde düzeldiğini, ayrıca öksürme refleksinin artmasıyla enfeksiyon riskini artırabilecek solunum yolu sekresyonların birikmesinin önlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (14-17).

Çalışmamızda, hastaların %90,6'sı erkekti, yaş ortalaması 68,2±9,3 yıl ve tüm hastalar uzun sigara içme süresine (38,2±17,9 yıl) sahipti. Bu bulgular, literatürdeki benzer çalışmalarla uyumluydu (7,18). Sigara içiminin hala kadınların arasında düşük olması nedeniyle KOAH çalışmalarında, erkek baskınlığı ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda, KOAH evresi A ile B (p:0.021), A ile D (p:0.006) karşılaştırmasında fosfor seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. KOAH evresi A olan grupta fosfor seviyesi ortalaması en yüksek saptanırken, KOAH evresi D olan grupta en düşük saptandı.

KOAH evreleri arasında D grubunda hipofosfateminin (%18,8) en fazla olduğu belirlendi.

Literatürü incelediğimizde, stabil dönemdeki KOAH hastalarının evrelerine göre, kan fosfor düzeylerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışma bulamadık. Bu yönden çalışmamız, literatüre yeni bir bakış getirirse de retrospektif planlanması ve hasta sayımızın az olması bir kısıtlılık oluşturmaktadır.

Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında, KOAH akut alevlenmesinde, hipofosfatemi %60 oranında saptanmış ve hipofosfatemi ile mortalite, ventilatörde kalma süresi, ventilatörden ayrılmada başarısızlık ve ventilatör desteği altındaki hastaların mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (7,19-21).

Çalışmamızda, semptom skoruna göre (p:0.030) fosfor seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Semptom skoru 10'dan düşük olan grupta, ≥10 olan gruba göre fosfor seviyesi ortalaması daha yüksekti. Alevlenme sıklığıyla, fosfor seviyeleri arasında bir fark saptanmamıştır.

KOAH kadın hastalarımızın tamamında, fosfor seviyeleri normaldi fakat bir genelleme yapılabilmesi için kadın hasta sayımız yeterli değildi. Kadın hormonlarının, kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi bazı hastalıklarda, koruyucu etkisi bilinse de, KOAH için bu konu belirsizliğini korumaya devam etmektedir.

Sonuç olarak; kan fosfor seviyelerinin izlenmesi basittir ve KOAH alevlenmesinde sağ kalımı arttırmak için, düşük kan fosfor seviyelerini normal seviyelere mümkün olduğunca yaklaştırmak önerilmektedir. Stabil dönemdeki KOAH hastalarında hipofosfateminin, hastalığın evrelerine ve

prognozuna etkilerinin daha iyi anlaşılması için, prospektif çalışmaların planlanmasının gerektiğini ve ayrıca KOAH'lı hastaların hayatta kalma oranlarını da artırabileceğini düşünmekteyiz.

Çıkar çatışması: Yoktur.

Finansal destek: Yoktur.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2018 Report.
2. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343: 269–80.
3. Elsammak My, Attia A, Suleman M. Fibroblast growth factor 23 and hypophosphatemia in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Biochem* 2012;31:12–8.
4. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2001;17: 982–94.
5. Couillard A, Muir JF, Veal D. COPD recent findings: impact on clinical practice. *COPD* 2010;7:204–13.
6. Elsammak My, Attia A, Suleman M. Fibroblast growth factor 23 and hypophosphatemia in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Biochem* 2012;31:12–8.
7. Farah R, Khamisy-Farah R, Arraf Z, Jacobson L, Makhoul N. Hypophosphatemia as a prognostic value in acute exacerbation of COPD. *Clin Respir J* 2013;7:407–15.
8. ATS. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
9. Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, Yılmaz Demirci N, Kırkıl G, Naycı Atış S, Köktürk N, Uysal A, Akdemir SE, Özgür ES, Günakan G. *Tuberk Toraks* 2012; 60(4): 314-20.
10. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med.* 2001;134: 600–20.

11. Varsano S, Jacoby I, Garenkin M. [Proper use and the ability to teach the use of pressurized hand-held inhalers in patients with chronic airway obstruction]. *Harefuah*. 1999;136: 9–14.
12. Fisher J, Magid N, Kallman C, Fanucchi M, Klein L, McCarthy D, Roberts I, Schulman G. Respiratory illness and hypophosphatemia. *Chest*. 1983;83: 504–8.
13. Fiaccadori E, Coffrini E, Fracchia C, Rampulla C, Montagna T, Borghetti A. Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and peripheral muscles of patients with respiratory failure due to COPD. *Chest*. 1994;105: 1392–8.
14. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2: 136–48.
15. Gravelyn TR, Brophy N, Siegert C, Peters-Golden M. Hypophosphatemia-associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population. *Am J Med*. 1988;84: 870–6.
16. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest*. 2007;131: 1541–9.
17. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, Viires N, Jacquens Y, Squara P, Patiente R. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1985;313: 420–4.
18. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jerkins CR, Hurd SS. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256–76.
19. Shakhawey A, Alawady S, Razek AA. Effect of phosphate level on the outcome of critically ill patients in the intensive care unit. *J Am Sci* 2015;11:82–8.
20. Zhao Y, Li Z, Shi Y, Cao G, Meng F, Zhu W, et al. Effect of hypophosphatemia on the withdrawal of mechanical ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Rep* 2016;4:413–6.
21. Papi A, Luppi F, Franco F, Fabbri LM. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:245–51.