

KOAH Akut Alevlenme

Acute Exacerbation of COPD

Dr. Esra ERTAN YAZAR

SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüm dünyada giderek artan morbidite ve mortalite nedenidir. Akut alevlenmeler, KOAH'da sağlık durumunu, hastalığın progresyonunu ve mortalite oranlarını negatif yönde etkilemektedir. Bunun yanı sıra KOAH'a bağlı sağlık harcamalarının en büyük kısmını alevlenmeler oluşturmaktadır. Bu nedenle KOAH'da akut atakların önlenmesi ve atak gelişirse etkin bir şekilde tedavi edilmesi, tedavinin birincil amaçları arasında yer almaktadır. Bu makalede KOAH akut atak epidemiyolojisini, nedenlerini ve yönetimini literatür eşliğinde özetlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akut alevlenme, tedavi.

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an increasing cause of morbidity and mortality worldwide. Acute exacerbations affect health status, disease progression and mortality rates negatively in COPD and also the greatest part of COPD related costs are exacerbations. For this reason, prevention of acute attacks and effective treatment when an attack develops are among the primary goals of treatment. In this article, we aimed to summarize epidemiology, causes and management of acute exacerbation of COPD in the context of literature.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, treatment.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Esra ERTAN YAZAR
SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
e-posta: esraertan76@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.016

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüm dünyada giderek artan morbidite ve mortalite nedenidir. Ölüme yol açan hastalıklar arasında 2015 senesinde dördüncü sırada yer alırken, 2020 senesinde üçüncü sıraya yükselmesi beklenmektedir⁽¹⁾. Akut alevlenmeler, KOAH'da sağlık durumunu, hastalığın progresyonunu ve mortalite oranlarını negatif yönde etkilerken, hastane yatışı ve yeniden başvuru oranlarını da arttırmaktadır⁽²⁾. Bu nedenle her yıl yenilenen GOLD strateji raporunda KOAH alevlenmelerinin etkin şekilde tedavisi ve gelecek alevlenmelerin önlenmesi tedavinin birincil amaçları arasında gösterilmektedir⁽³⁾.

AKUT ALEVLENMELERİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE MALİ YÜKÜ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akut alevlenmenin doğru insidansını vermek oldukça zordur. Çünkü akut alevlenmelerin yaklaşık %50'si hastalar tarafından rapor edilmemektedir⁽⁴⁾. İngiltere'de tüm nedenlere bağlı acilden yatışların %2.4'ü KOAH'ın akut alevlenmelerinden kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda yatış süresi ortalama yedi gün ve mortalite oranı %11.6 iken, yeniden başvuru gerektiren alevlenmelerde mortalite oranı %37'ye yükselmektedir⁽⁵⁾. Akut alevlenme ile ilişkili hasta başına düşen yaklaşık yıllık harcama 4069 dolar olup, bu miktar alevlenme sıklığı, şiddeti ve komorbidite varlığı ile paralel şekilde artmaktadır. Hastane yatışları KOAH ile ilişkili sağlık bakımı harcamalarının %70'inden fazlasını oluşturmaktadır^(6,7).

AKUT ALEVLENMENİN TANIMI VE SINIFLAMASI

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akut alevlenme, solunum semptomlarında ilave tedavi gerektiren akut kötüleşme olarak tanımlanmaktadır⁽¹⁾. Nefes darlığında, balgamın miktarında ve/veya pürülansında artma ayrıca öksürüğün sıklığında veya şiddetinde artma alevlenmenin en önemli belirtileridir. Nefes darlığı algısının sık alevlenen KOAH'lılarda, sık alevlenmeyenlere göre daha yüksek olduğunun gösterilmesi, dispne algısının alevlenme semptomlarını fizyolojik ya da nedensel faktörlerden daha fazla etkileyebileceğine işaret etmektedir⁽⁸⁾. Alevlenmeler şiddetine göre, tedavi için sadece kısa etkili bronkodilatörlerin eklenmesi yeterli ise hafif atak, kısa etkili bronkodilatörlere ilave olarak, sistemik steroid ya da antibiyotik gerektiyorsa orta atak, acil başvurusu ya da hastane yatışı gerektiyorsa ağır atak olarak sınıflandırılmaktadır⁽⁹⁾.

AKUT ALEVLENMENİN NEDENLERİ

Akut alevlenmede tetikleyici faktörler, infeksiyonlar ve noninfeksiyöz durumlardır. Bununla beraber alevlenmelerin %30'undan fazlasında etyoloji bilinmemektedir⁽¹⁰⁾. Alevlenmelerin en sık nedeni infeksiyonlardır ve alevlenmelerin yaklaşık %70'inden sorumlu oldukları tahmin edilmektedir⁽¹¹⁾. Ancak viral ve bakteriyel infeksiyonların oranı coğrafik varyasyon göstermektedir. Viral infeksiyonlara bağlı alevlenmelerin, noninfeksiyöz nedenlere göre daha şiddetli olduğu, daha sık ve daha uzun hastane yatışı gerektirdiği, akciğer fonksiyonlarını ve hipoksemiye daha fazla kötüleştirdiği gösterilmiştir⁽¹²⁾. Ayrıca, balgam eozinofilisi viral infeksiyonlara yatkınlık ile ilişkili bulunmuştur⁽¹³⁾. Alevlenmenin infeksiyon dışı nedenleri arasında, sigara içimi, iç ve dış ortam hava kirliliği, meteorolojik değişiklikler, kan veya balgam eozinofilisi ve komorbiditeler (miyokard iskemisi, kalp yetmezliği ve pulmoner embolizm gibi) sayılabilir.

AKUT ALEVLENMENİN TANISI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Akut alevlenmeden şüphe edilen KOAH hastasının başlangıç değerlendirmesinde; tanının doğrulanması, mümkünse alevlenme nedeninin tespit edilmesi, şiddetinin değerlendirilmesi ve varsa kliniğe katkı sağlayan komorbiditelerin tespit edilmesi gerekir. Acile başvuran hastalarda oksijen saturasyonunun, akciğer grafisinin (pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks ve pleval efüzyon gibi nedenlerin dışlanması için), laboratuvar testlerinin (tam kan sayımı, glukoz ve elektrolitler) ve solunum yetmezliği düşünülen hastalarda ek olarak arter kan gazının değerlendirilmesi önerilmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesinde öncelikle atağın şiddeti değerlendirilmeli ve hastane yatışı gerekiyor mu karar verilmelidir. Hastaneye yatış endikasyonları Tablo 1'de verildi⁽⁹⁾. Hastaneye yatırılan KOAH

Tablo 1. Akut atakda hastaneye yatış endikasyonları.

- Ani kötüleşen istirahat dispnesi, yüksek solunum oranı, oksijen saturasyonunda düşme, konfüzyon gibi ağır semptomlar
- Akut solunum yetmezliği
- Siyanoz, periferik ödem gibi yeni muayane bulguları
- İlk medikal tedaviye yetersiz yanıt
- Ciddi komorbiditelerin varlığı
- Ev desteğinin yetersizliği

hastalarının, alevlenmenin şiddetine göre üç grupta sınıflandırılması önerilmektedir⁽¹⁴⁾.

1. Solunum yetmezliğine yol açmayan atak: Solunum dakika sayısı: 20-30; aksesuar solunum kaslarının kullanılmadığı; mental durumun değişmediği; Venturi maskesi ile verilen oksijen ile hipokseminin iyileştiği ve hiperkarbinin olmadığı alevlenme.

2. Akut solunum yetmezliğine yol açan ancak hayatı tehdit etmeyen atak: Solunum dakika sayısı: 30; aksesuar solunum kaslarının kullanıldığı; mental durumun değişmediği; Venturi maskesi aracılığıyla verilen oksijen ile hipokseminin iyileştiği ve hiperkarbinin 50-60 mmHg'ya yükseldiği ya da bazale göre arttığı alevlenme.

3. Akut solunum yetmezliğine yol açan ve hayatı tehdit eden atak: Solunum dakika sayısı: > 30; aksesuar solunum kaslarının kullanıldığı; mental durumun akut değiştiği; Venturi maskesi ile verilen oksijen ile hipokseminin iyileşmediği veya $FiO_2 > \%40$ gerektirdiği; hiperkarbinin bazale göre arttığı veya > 60 mmHg'ya yükseldiği ya da asidozun olduğu ($pH < 7.25$) alevlenme. Alevlenmenin ev temelli tedavisinde, hangi hastalar evde tedavi için uygun, hangi hastalar uygun değil bir algoritma geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı çalışmalar, mental durumda değişiklik, konfüzyon, hiperkarbi, dirençli hipoksemi, yetersiz sosyal destek veya ciddi ek hastalıklar olmadıkça alevlenmelerin evde tedavi edilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Ancak bu kriterlerin prospektif çalışmalar ile değerlendirilmesi ve en uygun seçme kriterlerinin tanımlanması gerekmektedir⁽¹⁵⁾. Yakın zamanda güncellenen Cochrane review, hastalarda KOAH alevlenme hareket planının kullanılmasının hastane içi sağlık bakımı kullanımını azalttığını göstermiştir. Ancak bu gibi eğitim uygulamalarının alevlenme tedavisinde sistemik steroid ve antibiyotik kullanımını arttırdığı gösterilmiştir⁽¹⁶⁾.

AKUT ALEVENMENİN YÖNETİMİ

Alevlenmenin yönetiminde farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları bakımından anahtar noktalar ve kanıt dereceleri Tablo 2'de verildi⁽⁹⁾.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesinde başlıca üç grup ilaç kullanılmaktadır; bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler.

Bronkodilatörler

İlk seçenek olarak kısa etkili bronkodilatörler tercih edilmektedir. Bir sistemik derlemede bronkodilatör-

Tablo 2. Alevlenmelerin yönetiminde anahtar noktalar.

- Başlangıç bronkodilatör tedavisi olarak kısa etkili antikolinerjikler ile birlikte ya da tek başına kısa etkili β_2 -agonistler önerilmektedir (kanıt C)
- Sistemik kortikosteroidler FEV_1 'i ve oksijenizasyonu iyileştirebilir ayrıca iyileşme süresini ve hastanede kalış süresini kısaltabilir. Tedavi süresi beş-yedi gün ile sınırlı olmalıdır (kanıt A)
- Gerekli durumlarda antibiyotik kullanımı, iyileşme ve hastanede kalış süresini kısaltabilir ayrıca erken relaps riskini ve tedavi yetersizliğini azaltır. Tedavi süresi beş-yedi gün olmalıdır (kanıt B)
- Metilksantinler yan etki profillerinden dolayı akut atak tedavisinde önerilmemektedir (kanıt B)
- Akut solunum yetmezliği olan hastalarda kontraendikasyon olmadıkça NIMV ilk seçenek ventilasyon desteği olmalıdır (kanıt A)
- Akut solunum yetmezliğine yol açan KOAH alevlenmelerinde; NIMV, gaz değişimini ve sağ kalımı iyileştirir, solunum işini, entübasyon ihtiyacını ve hastanede kalış süresini azaltır (kanıt A)

FEV_1 : Zorlu ekspratuvar volüm birinci saniye, NIMV: Noninvasif mekanik ventilasyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

rün ölçülü doz inhaler (MDI) ile ya da nebulizatör ile verilmesi arasında FEV_1 bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır⁽¹⁷⁾. Ancak atak sırasında daha kolay uygulanması nedeniyle nebulizatör aracılığıyla uygulama daha çok tercih edilmektedir. Sürekli nebulizasyon önerilmemektedir ve sıklıkla dört-altı saatte bir uygulama yeterli olmaktadır. Fakat MDI (metered dose inhaler; ölçülü doz inhaler) kullanılacaksa başlangıçta iki veya üç doz için saat başı bir puf, sonrasında hastanın cevabına göre iki-dört saat aralıkla 1-2 puf inhalasyon uygundur. Atak sırasında uzun etkili bronkodilatörlerin inhaler kortikosteroidler ile beraber ya da tek başına kullanımı konusunda klinik çalışmalar olmamakla beraber, atak sırasında uzun etkili bronkodilatörlerin kullanımına devam edilmesi ya da en kısa sürede ve taburculuk öncesinde uzun etkili bronkodilatörlerin başlanması önerilmektedir⁽⁹⁾. Bu konuda yapılacak randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kortikosteroidler

Bugün için akut alevlenmede beş gün süresince günlük 40 mg prednisolon uygulanması önerilmektedir⁽⁹⁾. Bir Cochrane derlemede, kısa süreli (üç-yedi gün) sistemik kortikosteroidlerin, uzun süreli teda-

viye göre alevlenmenin tekrar etmesi (relaps) ya da tedavi yetersizliği (treatment failure) bakımından risk artışına yol açmadığına işaret edilmiştir⁽¹⁸⁾. Öte yandan ERS ve ATS'nin ortak raporunda akut alevlenmede sistemik steroid tedavisinin 14 güne kadar uzatılabileceği bildirilmektedir⁽¹⁹⁾. Oral prednisolonun, intravenöz verilen ile eşit etkiye sahip olduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, oral steroid ile intravenöz metilprednisolonun, kan gazı parametreleri, semptom skoru, hastanede kalış süresi ve yeniden başvuru bakımından karşılaştırılabilir bir etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, intravenöz tedavi alan grupta, daha fazla acil başvurusu gerektiren tekrarlayan alevlenme, hiperglisemi ve kan basıncında kötüleşme izlenmiştir⁽²¹⁾. Ancak ağır alevlenmelerde, evde başlanan oral steroidle yanıt alınamayanlarda, oral alım ya da emilim ile ilgili sorunu olan hastalarda intravenöz yol tercih edilmesi gerekebilir. Son yıllarda yayınlanan bazı çalışmalar, düşük kan eozinofil düzeyi olan KOAH akut alevlenmelerinde, kortikosteroidlerin daha az etkili olabileceğine işaret etmektedir⁽²²⁾.

Antibiyotikler

Akut alevlenmeye yol açan enfeksiyonlar, bakteriyel ya da viral olabileceği için antibiyotiklerin alevlenme tedavisinde rutin kullanımı halen tartışmalıdır. Ancak balgam prülansında artma gibi bakteriyel enfeksiyonu düşündüren bulgular varlığında antibiyotik kullanımı önerilmektedir⁽²³⁾. Plasebo kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir sistematik derlemenin sonuçları antibiyotiklerin, kısa dönem mortaliteyi %77, tedavi yetersizliğini %53 ve balgam prülansını %44 oranında azalttığını göstermiştir⁽²⁴⁾. Ayaktan tedavi edilen alevlenmelerde balgam kültürü önerilmektedir. Hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlarda yükselebileceği için, antibiyotik tedavisi kararında C-reaktif proteinin kullanımı önerilmemektedir⁽²⁵⁾. Diğer bir biyobelirteç olan prokalsitonin bakteriyel enfeksiyonlar için daha spesifik olduğundan antibiyotik kararı verilmesinde kullanılabilir, fakat bu test pahalıdır ve her yerde ulaşılabilir değildir. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizin sonuçları, prokalsitonin temelli protokollerin, alevlenmelerde klinik sonuçları etkilemeksizin antibiyotik reçetelenmesini ve total antibiyotik maruziyetini azalttığına işaret etmektedir. Bununla birlikte prokalsitonin rutine girebilmesi için bu sonuçları destekleyen yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁽²⁶⁾. Antibiyotik seçimi lokal bakteriyel direnç paternine göre olmalıdır. Genellikle başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi, aminopenisilin (klavulonik asid ile), makrolid ya da

tetrasiklidir. Sık atak geçirenlerde, ağır hava akımı limitasyonu olanlarda ve/veya mekanik ventilasyon gerektirenlerde, balgam ya da akciğerlerden alınan diğer materyallerin kültürleri yapılmalı, gram negatif ya da dirençli bakterilerin bahsedilen antibiyotiklere dirençli olabileceği unutulmamalıdır. Antibiyotiğin veriliş yolu, hastanın oral alım durumuna ya da antibiyotiğin farmakokinetiğine göre olmalıdır. Ancak mümkünse oral kullanım tercih edilmelidir^(9,27).

İlave Tedaviler

Uygun sıvı dengesinin sağlanması, yattığı süre içinde antikoagülan verilmesi ve gerekli ise diüretik tedavi başlanması önerilmektedir. Komorbiditeler eş zamanlı tedavi edilmeli, hastaların beslenme durumu değerlendirilmelidir. Aktif sigara içenlerde, sigara bırakma konusunda gerekli destek verilmelidir.

SOLUNUM DESTEĞİ

Oksijen Tedavisi

Akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda oksijen saturasyonu %88-92 olacak şekilde oksijen desteği vermek tedavide anahtar role sahiptir. Oksijen tedavisi başladıktan sonra, karbondioksit (CO₂) retansiyonu ve/veya asidoza kayma olmaksızın, yeterli oksijen desteğinin sağlandığından emin oluncaya kadar arter kan gazı takip edilmelidir⁽⁹⁾. Venöz kan örneğinin, arter kan gazı ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, venöz kan gazının pH ve bikarbonat düzeylerini doğru yansıttığı ancak parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) düzeylerinin benzer olmadığına dikkat çekilmiştir⁽²⁸⁾. Oksijen desteğinin venturi maskesi ile verilmesi daha doğru ve kontrollü bir dağılım sağlaması bakımından nazal maskeye tercih edilir⁽¹⁹⁾. Alevlenmelerin çoğunda oksijen desteği ile hipoksemi düzeltilmektedir.

Çok ağır ve/veya dirençli hipoksemilerde eşlik edebilecek pulmoner emboli, pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu ve ciddi pnömöni gibi durumlar akılda tutulmalıdır.

Nazal kanül aracılığı ile yüksek akımlı oksijen tedavisi (HFNC): Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda HFNC, standart oksijen tedavisine veya noninvaziv ventilasyona alternatif olabilir. Bu konuda yapılmış olan bir sistematik derleme ve meta-analizde HFNC'nin akut hipoksemik solunum yetmezliğinde, entübasyon oranlarını azalttığı ancak standart oksijen tedavisi veya NIV ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı ve aynı zamanda mortaliteyi de etkilemediği gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Bu metaanaliz KOAH'a bağlı akut solunum

yetmezliğinde HFNC kullanımı ile ilgili bir çalışma içermemektedir. Bu konuda yapılacak çok merkezli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ventilatör Desteği

Noninvasiv mekanik ventilasyon: Akut alevlenmeye bağlı gelişen akut solunum yetmezliğinde NIV başlangıç modu olarak invasiv ventilasyona tercih edilmektedir⁽¹⁹⁾. Sıklıkla NIV acil serviste başlanır, hasta yakın izlemin sağlanabileceği bir solunum servisinde ya da yoğun bakım ünitesinde takip edilir. KOAH akut alevlenmede, NIV'in oksijenizasyonu ve respiratuar asidozu iyileştirdiği, PaCO₂, solunum oranı, solunum işini ve nefes darlığını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, ventilatör ile ilişkili pnömoni komplikasyonunu, hastanede kalış süresini, mortalite ve entübasyon oranlarını azaltmaktadır. Akut alevlenmeye bağlı solunum yetmezliğinde NIV endikasyonları Tablo 3'te verildi⁽⁹⁾.

İnvaziv mekanik ventilasyon: Noninvasiv ventilasyonu tolere edemeyen hastalarda, NIV için kontraendikasyonu olanlarda ya da NIV tedavisinin başarısız olduğu hastalarda invaziv ventilasyon uygulanmalıdır. Bu hastalarda NIV'a göre hastanede kalış süresinin, morbiditenin ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir. İnvaziv ventilasyonun başlıca zararları, ventilatörden edinilmiş pnömoni, barotravma, volütravma, trakeostomi ve uzamış mekanik ventilasyondur⁽³⁰⁾. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Tablo 4'te verildi⁽⁹⁾. Akut atakta NIV kullanımının giderek yaygınlaşması ve deneyimin artması, invasiv ventilasyon ihtiyacını önemli ölçüde azalttığı gibi, KOAH alevlenmesine bağlı akut solunum yetmezliğinde NIV'ın ilk seçenek tedavi haline gelmesini sağlamıştır.

Sonuç olarak, KOAH'da akut atak hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyen ve mortaliteyi arttıran en önemli faktördür. Bu sebeple akut atağa yol açan nedenleri iyi bilmek ve bunları önlemeye yö-

Tablo 3. Noninvasiv mekanik ventilasyon endikasyonları.

Aşağıdakilerden en az birinin varlığında
• Respiratuar asidozis (PaCO ₂ ≥ 45 ve arterial pH ≤ 7.35)
• Solunum kas yorgunluğu, artmış iş yükü veya her ikisini işaret eden bulgular ile birlikte şiddetli dispne
• Oksijen destek tedavisine rağmen devam eden hipoksemi
PaCO ₂ : Karbondioksit basıncı.

Tablo 4. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.

- NIV'ın başarısız olması ya da tolere edilememesi
- Solunumsal veya kardiyak arrest
- Bilinç bozukluğu, sedasyon ile kontrol edilemeyen psikomotor ajitasyon
- Masif aspirasyon ya da devam eden kusma
- Solunum sekresyonlarının çıkarılmaması
- Sıvı ve vasoaktif ilaçlara yanıt vermeyen ağır hemodinamik instabilite
- Ciddi ventriküler veya supraventriküler aritmi
- NIV'ı tolere edemeyen hastalarda hayatı tehdit eden hipoksemi

nelik gerekli müdahaleleri yapmak ve tüm önlemlere rağmen akut atak gelişirse etkin bir şekilde tedavi etmek hayati öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095-128.
2. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: Defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786-96.
3. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-65.
4. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-13.
5. Pozo-Rodriguez F, Lopez-Campos JL, Alvarez-Martinez CJ, et al. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admission in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One* 2012; 7: e42156.
6. Pasquale MK, Sun SX, Song F, Hartnett HJ, Stenkowski SA. Impact of exacerbation on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int J COPD* 2012; 7: 757-64.
7. Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The cost of treating COPD in the United States. *Chest*. 2001; 119: 344-52.
8. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, Burgos F, Gistau C, Foschino Barbaro MP, Celli B, O'Donnell DE, Agustí A. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax*. 2017; 72: 117-21.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the Diagnosis, Management*

- and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2018 Report. <http://www.goldcopd.org>
10. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax*. 2006; 61: 250-8.
 11. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2355.
 12. Mohan A, Chandra S, Agarwal D, Guleria R, Broor S, Gaur B, Pandey RM. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology* 2010; 15: 536-42.
 13. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1114-21.
 14. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007 (6):1224-38.
 15. Mantero M, Rogliani P, Di Pasquale M, Polverino E, Crisafulli E, Guerrero M, Gramegna A, Cazzola M, Blasi F. Acute exacerbations of COPD: risk factors for failure and relapse. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Sep 8;12:2687-2693.
 16. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JA. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 19;12:CD005074.
 17. Vijayaratha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest*. 2008 Jan;133(1):34-41.
 18. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 1;(9):CD001288.
 19. Wedzicha JA, Co-Chair, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;15:49(3).
 20. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: A randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1741-7.
 21. Ceviker Y, Sayiner A. Comparison of two systemic steroid regimens for the treatment of COPD exacerbations. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 Apr;27(2):179-83.
 22. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 1;186(1):48-55.
 23. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD010257.
 24. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD004403.
 25. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2015 Jan;45(1):76-86.
 26. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: A prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis*. 2016 Jul;48:40-5.
 27. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12:CD010257.
 28. McKeever TM, Glenn Hearson G, Housley G et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016;71(3):210-5.
 29. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2017 Oct;131:58-64.
 30. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 15;185(2):152-9.