

# Acil Serviste Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmesine Güncel Yaklaşımlar

## Contemporary Approaches to the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in Emergency Department

Umut OCAK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Acil Tıp AD,  
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Yozgat

Received: 07.11.2017  
Received in revised form: 21.12.2017  
Accepted: 21.12.2017  
Available online: 30.05.2018

Correspondence:  
Umut OCAK  
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp AD, Yozgat,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drumutocak@gmail.com

**ÖZET** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); başta sigara dumanı olmak üzere zararlı partikül ve gazlara karşı havayolları ve akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt neticesinde, ilerleyici ve kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hastalar, acil servise kronik belirtiler ya da ilk alevlenme (nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma vb.) nedeni ile başvurabilmektedir. KOAH'ın şiddetli alevlenme bulguları; yardımcı solunum kaslarının kullanılması, göğüs kafesinde paradoksal hareketler, ağırlaşan ya da yeni başlayan santral siyanoz, periferik ödem, hemodinamik dengesizlikler ve mental durumda bozulmadır. KOAH alevlenmeleri birçok faktör ile tetiklenebilmektedir. Bilinen en yaygın nedenler viral üst solunum yolu ve trakeobronşiyal enfeksiyonlardır. Tüm ciddi KOAH alevlenmelerinde arteriyel kan gazlarına bakılmalı ve alevlenmenin şiddetine ve/veya altına yatan hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak, alevlenme ayaktan ya da hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. KOAH alevlenme tedavisinde amaç, mevcut alevlenmenin etkilerini hafifletmek ve bir sonraki alevlenme gelişimini önlemektir. Acil servise gelen bir hastanın, hızlıca solunum durumu (solunum hızı, vizing, oksijen saturasyonu), kalp hızı ve ritmi ile hidrasyon durumu belirlenmelidir. Solunum yetersizliğinin değerlendirilmesi ile birlikte oksijen desteği sağlanmalı ve alevlenmenin yaşamı tehdit edici nitelikte olup olmadığı kararlaştırılmalıdır. Gerektiğinde derhâl yoğun bakım şartları sağlanmalıdır. KOAH alevlenmelerinde en sık kullanılan ilaçlar; bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir. Acil semptomatik tedavinin temelini bronkodilatörler oluşturmaktadır. Acil tedavide inhalasyon yolu tercih edilmelidir. Alevlenme sırasında pürülan balgam ampirik antibiyotik tedavisi başlatılması için yeterli bir endikasyondur. Ciddi KOAH bulguları (şiddetli dispne, ciddi hipoksi, hiperkarbi veya asidoz vb.) yoğun bakım ünitesine yatırılmayı gerektirebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** KOAH; acil tıp; alevlenme

**ABSTRACT** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as a disease that is characterized by progressive and permanent air flow restriction as a result of abnormal inflammatory response in the lungs and airways against harmful particles and gases, most notably cigarette smoke. Patients may represent with either of chronic manifestations or the first exacerbation (shortness of breath, cough, sputum, etc.) to the emergency services. The manifestations of severe COPD are defined as the usage of accessory respiratory muscles, paradoxically movements of the rib cage, increasing or newly beginning central cyanosis, development of peripheral edema, hemodynamic instability and deterioration in mental status. These exacerbations of the COPD may be triggered by many factors. The most widely known reasons are viral infections of the upper respiratory tract and tracheobronchial infections. The arterial blood gases should be run in every serious COPD exacerbations according to the severity of the exacerbation and/or the underlying disease, the exacerbation should be treated as ambulatory or hospitalized. The aims of COPD exacerbation treatment are to mitigate the impact of the current exacerbation and to prevent the development of a subsequent exacerbation. Respiratory pattern (respiratory rate, wheezing, oxygen saturation), heart rate and rhythm, and hydration status is to be determined in a patient who admitted to the emergency service. Oxygen support should be provided with the assessment of respiratory failure and it should be decided whether the exacerbation is life-threatening or not. The most widely used medications in COPD exacerbations are: bronchodilators, corticosteroids and antibiotics. Bronchodilators form the basis of the emergent symptomatic treatment. Inhalation should be preferred in emergency treatment. Purulent sputum during an exacerbation is a sufficient indication for starting empirical antibiotic therapy. Severe COPD symptoms (severe dyspnea, severe hypoxia, hypercapnia or acidosis etc.) may require admission to the intensive care unit.

**Keywords:** COPD; emergency medicine; exacerbation

**A**cil servise nefes darlığı ile başvuran travma dışı hastaların büyük bir kısmında sebep kronik hastalıklardır. Bunlar içerisinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve hastalığın akut alevlenmesi en önde gelen nedenler arasında yer almaktadır. Giderek artan oranda mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkan, 1990'lı yıllarda dünyada ölüm nedenleri arasında 6. sırada yer alan KOAH; günümüzde 4. sıraya yükselmiştir.<sup>1</sup> Başta sigara ve/veya biyoyakıt dumanı olmak üzere; zararlı partikül/gazlara karşı havayolları ve akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla bağlı ilerleyici ve kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize KOAH'ın, sigara kullanımının artması ile 2020 yılında ölüm nedenleri arasında 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir.<sup>2</sup> KOAH, ülkemizde önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

KOAH'ta gelişen kronik inflamatuvar yanıt, parankim harabiyeti sonucu amfizem ve küçük havayollarında fibroza neden olmaktadır. Bu patolojik değişiklikler hava hapsi ve ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına yol açmakta; sonuçta hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, kronik öksürük ile öksürük nöbetini takiben koyu kıvamlı balgam çıkarma ve KOAH'ın diğer karakteristik (egzersiz performansında azalma, hipoksemi, hiperkapni, kilo kaybı ve depresyon gibi) belirti ve bulgularına neden olmaktadır. Bunlar içerisinde özellikle hava açlığı ya da solumada zorluk hissi olarak tanımlanan dispne, KOAH'a ilişkin engellilik ve anksiyetenin başta gelen nedenidir.<sup>3</sup> İnflamatuvar mediyatörlerdeki artışı yansıtmaya nedeni ile pürülan balgam bir alevlenme göstergesi olarak kabul edilebilmektedir. Uzun süren öksürük nöbetleri sırasında intratorasik basınçtaki hızlı artışa bağlı senkop ve asemptomatik kaburga kırıkları da görülebilmektedir.<sup>3</sup> Klinik öyküde; alevlenme riskinde artış ve sağlık durumunda kötüleşmenin bir göstergesi olan depresyon ve/veya anksiyete belirtilerinin de üzerinde durulması gerekmektedir. Özellikle kardiyovasküler ve iskelet kası disfonksiyonu, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon, akciğer kanseri gibi komorbiditelerin KOAH ile birlikteliğinin sık olduğu unutulmamalıdır.<sup>4</sup> KOAH, şiddetine göre 4 klinik evreye ayrılmaktadır (Tablo 1).

**TABLO 1: Güncel GOLD sınıflamasına göre KOAH evreleri.**

Evre 1: Hafif	FEV <sub>1</sub> /FVC<0.70 FEV <sub>1</sub> >beklenenin %80'i
Evre 2: Orta	FEV <sub>1</sub> /FVC<0.70 %50<FEV <sub>1</sub> <beklenenin %80'i
Evre 3: Şiddetli	FEV <sub>1</sub> /FVC<0.70 %30<FEV <sub>1</sub> <beklenenin %50'si
Evre 4: Çok Şiddetli	FEV <sub>1</sub> /FVC<0.70 FEV <sub>1</sub> <beklenenin %30'u veya FEV <sub>1</sub> <beklenenin %50'si ve kronik solunum yetersizliği

FEV<sub>1</sub>: Birinci (1.) saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi. FVC: Zorlu vital kapasite.

Hastaların pratikte hekime başvurma kararında esas etken, belirtilerin günlük yaşam üzerine olan etkisidir. Bu nedenle hastalar, acil servislere sıklıkla alevlenme belirti ve bulguları ile başvurmaktadır. KOAH tanı ve değerlendirmesinde kolay erişilebilir ve tekrarlanabilir bir akciğer fonksiyon testi olan "spirometre" altın standarttır.<sup>5</sup> Ancak, uygulamadaki güçlük nedeni ile acil servislerde alevlenmeler sırasında nadiren kullanılmaktadır. Spirometre ile maksimal inspirasyon noktasından zorlu ekspirasyonla atılan hava hacmi [zorlu vital kapasite "forced vital capacity (FVC)"] ve bu manevranın ilk saniyesinde atılan hava hacmi [1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi "forced expiratory volume (FEV<sub>1</sub>)"] ölçülmekte ve bu iki değerlerin oranı (FEV<sub>1</sub>/FVC) hesaplanmaktadır. Acil serviste sık karşılaşılan KOAH alevlenmesinde, sistemik inflamasyon belirteçleri de yüksek olduğundan özellikle C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve beyaz küre sayısının değerlendirilmesi gerekmektedir.<sup>6</sup> Bu hastaların acil servis hekimlerince doğru değerlendirilip, tedavi edilebilmesi açısından hastalığın patofizyolojisi de dâhil olmak üzere, ayrıntıları ile bilinmesi ve tedavi seçeneklerinin her daim akılda tutulması gerekmektedir.

## PATOFİZYOLOJİ

KOAH'ta; başlıca patolojik değişiklikler olan kronik inflamasyon ile tekrarlayan hasar ve onarım sonucu gelişen yapısal değişiklikler özellikle havayolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda gözlemlenmektedir.<sup>7</sup> Solunum yollarındaki

inflamasyonun, sigara dumanı gibi kronik iritanlar nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Havayollarındaki bu inflamasyona bağlı değişiklikler, genellikle hastalığın şiddeti ile artmakta ve sigaranın bırakılmasına rağmen varlığını sürdürmektedir. Mekanizması tam olarak bilinmese de bu süreçte bazı otoantijenlerin ve kalıcı mikroorganizmaların rolü olduğu düşünülmektedir.

İnflamasyon ve periferik havayollarındaki daralma FEV<sub>1</sub> değerinde azalmaya neden olmaktadır. Periferik havayolu obstrüksiyonu, ekspiryum sırasında ilerleyici hava hapsine, dolayısıyla da aşırı havalanmaya neden olmaktadır.<sup>3</sup> Hastalığın ilerleyen aşamalarında, aşırı havalanma inspiratuar kapasiteyi azaltmakta; bunun sonucunda da özellikle egzersiz sırasında dinamik aşırı havalanmaya bağlı olarak fonksiyonel rezidüel kapasite artmaktadır. Bu da dispnenin artmasına ve egzersiz kapasitesinin kısıtlanmasına neden olmaktadır. Aşırı havalanmanın hastalığın erken evrelerinde geliştiği ve efor ile ortaya çıkan dispnenin başlıca mekanizmasını oluşturduğu düşünülmektedir.<sup>8</sup> KOAH'ta hastalık ilerledikçe oksijen ve karbondioksit gaz transferi bozulmakta; şiddetli obstrüksiyon karbondioksit retansiyonu ile sonuçlanmaktadır. Alveolar ventilasyondaki bu anormallikler ve pulmoner vasküler yatakta azalma, ventilasyon/perfüzyon oranındaki anormalliğin daha da kötüleşmesine neden olmaktadır.<sup>9</sup> Özellikle alevlenmede daha belirgin olmak üzere tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL)-1 $\beta$  ve IL-6 gibi inflamatuar sitokinlerin etkisi ile; CRP, fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinde artış olmaktadır.

KOAH'ın geç evrelerinde küçük pulmoner arterlerde hipoksik vazokonstrüksiyona bağlı intimal hiperplazi, düz kas hipertrofisi/hiperplazisi gibi yapısal değişiklikler ve amfizeme bağlı pulmoner yatak kayıpları nedeni ile sağ ventrikül hipertrofisi ve sonuçta da sağ kalp yetersizliğine yol açabilecek pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir.<sup>10</sup>

Bilindiği üzere KOAH hastalarında bakteriyel, viral (ya da karma) enfeksiyonlar, çevre kirliliği ya da bilinmeyen nedenlerle tetiklenme sonucunda alevlenmeler gözlemlenmektedir. Solunumla ilgili

alevlenmelerde dispnenin artma nedeni aşırı havalanma ve gaz hapsindeki artış, ekspiratuar akımdaki azalma ve hipoksemidir.<sup>11</sup> Bununla birlikte; pnömoni, tromboemboli ve akut kalp yetersizliği gibi diğer bazı durumlar da KOAH alevlenmelerini tetikleyebilmekte ya da kliniğini ağırlaştırabilmektedir.

KOAH'ta komorbiditelerin yaşam kalitesi ve sağkalım üzerine etkisi oldukça önemlidir.<sup>12</sup> Hava akımı kısıtlanması ve akciğerlerdeki aşırı havalanma, kardiyak fonksiyonları da olumsuz etkilemektedir. İnflamatuar mediyatörler iskelet kası kaybı ve kaşeksiye katkıda bulunmakta ve iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, osteoporoz, anemi, diyabet, metabolik sendrom ve depresyon gibi komorbiditeleri tetiklemekte ya da mevcut tabloları ağırlaştırmaktadır.<sup>3</sup>

## KOAH ALEVLENMENİN TANIMI VE YÖNETİMİ

KOAH alevlenmeleri; hastanın yaşam kalitesinde düşüklük, akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma, mortalitede artış ve neden olduğu yüksek sosyoekonomik maliyet nedeni ile oldukça önemlidir.<sup>13-15</sup> Alevlenme sıklığı hastadan hastaya değişmektedir. "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" a göre hava akımı kısıtlanmasındaki artış; alevlenme prevalansı, hastaneye yatış ve ölüm riski ile ilişkilidir.<sup>3</sup> Hastalık ilerledikçe; alevlenmelerin sıklık ve şiddeti artmakta, bu da hastanın yaşam kalitesinin daha da düşmesine sebep olmaktadır. KOAH alevlenmeleri, viral üst solunum yolu enfeksiyonları ve trakeobronşiyal enfeksiyonlar başta olmak üzere birçok değişik faktör ile tetiklenebilmektedir.<sup>3</sup> Bu nedenle KOAH'lı hastaların anamnezlerinde; sigara bağımlılığı, mesleki/çevresel etkenler gibi risk faktörleri ile kalp hastalığı, osteoporoz ve kas-iskelet sistemi bozuklukları gibi yandaş hastalıklar özellikle sorgulanmalıdır (Tablo 2).

KOAH hastasında dispne, balgam pürülansı ve balgam miktarındaki artış ilk kez 1987 yılında Anthonisen ve ark. tarafından tanımlanan 3 alevlenme kriteridir.<sup>16</sup> Anthonisen sınıflamasına göre; KOAH ağır (Tip 1), orta (Tip 2) ve hafif (Tip 3) olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Tip 1; alevlenme kriterlerinden

**TABLO 2:** Tıbbi öyküde dikkat edilmesi gereken hususlar.

Risk faktörleri (sigara, çevresel ve mesleki faktörler)
Solunum yolu enfeksiyonları/hastalıkları dâhil geçmiş tıbbi öyküsü (astım, allerji, sinüzit/nazal polipler vb.)
Aile öyküsü
Semptomların gelişimi (erişkin başlangıç yaşı, nefes darlığı, sık/uzun süren soğuk algınlıkları vb.)
Solunum yolu hastalığı nedeni ile hastaneye yatış öyküsü
Komorbiditeler
Aktivite kısıtlanması, iş kaybı/ekonomik etkiler, aile alışkanlıkları üzerindeki etkiler, depresyon/anksiyete duyguları, hastalığın yaşam üzerindeki etkileri
Sosyal destek ve aile desteği
Risk faktörlerini azaltma olanakları

üçünün, Tip 2; alevlenme kriterlerinden ikisinin bulunması; Tip 3 ise 3 kriterden birine ek olarak son 5 gün içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, başka bir nedene bağlı olmayan ateş, “vizing” ve öksürükte artma, solunum frekansı veya kalp vuru hızında bazal koşullara göre %20 artış ile alevlenmeyi taklit eden kalp yetersizliği ve akciğer embolisi gibi tanıların ekarte edilmiş olması durumlarından en az birinin varlığı ile karakterizedir.

Alevlenme değerlendirmesinde hastanın tıbbi öyküsü ve tablonun şiddetine ilişkin klinik ve muayene bulguları ile laboratuvar testleri temel alınmaktadır (Tablo 3). KOAH derecesine göre fizik muayenede; jugüler venöz dolgunluk, göğüs kafesi ekspansiyonunda azalma, fıçı göğüs olarak adlandırılan göğüs ön-arka çapında artma, büyük dudak (pursed lip) solunumu, ekspiryumda uzama, ronküs, solunum seslerinde azalma, kalp seslerinin derinden duyulması gibi bulgular görülmektedir. Özellikle dikkatli bir fizik muayene ile dispnenin değerlendirilmesinin KOAH ve alevlenmelerinin tanınmasında prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup> KOAH'lı hastalarda şiddetli atak bulguları; yardımcı solunum kaslarının kullanılması, göğüs kafesinde paradoksal hareketler, ağırlaşan ya da yeni başlayan santral siyanoz, periferik ödem gelişimi, hemodinamik dengesizlikler ve mental durumda bozulmadır.<sup>18</sup>

Hastanın, hızlıca solunum durumu (solunum hızı, vizing, oksijen saturasyonu), kalp hızı ve ritmi ile hidrasyon durumu belirlenmeli; oksijen desteği sağlanarak alevlenmenin yaşamı tehdit edici nitelikte olup olmadığı kararına varılmalıdır (Tablo 4). Tüm KOAH alevlenmelerinde arteriyel kan gazlarına bakılmalı ve alevlenmenin şiddetine ve/veya altta yatan hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak, alevlenme ayaktan ya da hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Bazen hastaların derhâl yoğun bakım ünitesine yatırılması gerekebilmektedir. Böyle bir durumda, akut solunum yetmezliğini başarıyla saptayacak ve tedavi edecek uygun personel ve yeterli donanım var ise hastaların ara yoğun bakım birimlerine ya da özel solunum yoğun bakım birimlerine yatırılması da uygun olabilmektedir (Tablo 5).

Oksijen tedavisini izlemeye ve oksijen desteğini ayarlamaya olanak sağlayan pulse oksimetre, alevlenme şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Hastada akut solunum yetmezliği ya da kronik solunum yetmezliği zemininde gelişen akut bir atak durumunda anemi ve/veya löko-

**TABLO 3:** KOAH'ta alevlenme değerlendirmesi.

Tıbbi öykü
Önceki atak sayısı
Yeni gelişen semptomların süresi
KOAH'ın şiddeti
Komorbiditeler
Mevcut tedavi rejimi
Mekanik ventilasyon öyküsü

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

**TABLO 4:** Tıbbi öyküde dikkat edilmesi gereken hususlar.

Semptom şiddeti, kan gazı, göğüs grafisinin değerlendirilmesi
Oksijen desteği, seri arteriyel kan gazı takibi
Bronkodilatörler (kısa etkili bronkodilatörlerin dozu ve/veya sıklığı artırılmalı), kısa etkili $\beta_2$ agonist+antikolinergik, nebulizatör
Oral/intravenöz kortikosteroid
Antibiyotik tedavisi (bakteriyel enfeksiyon bulguları varsa)
Noninvaziv mekanik ventilasyon
Tüm bu sürede: subkütan heparin/düşük molekül ağırlıklı heparin, sıvı dengesi ve beslenme takibi, komorbiditelerin saptanması (örneğin, kalp yetersizliği, aritmiler) ve tedavisi, yakın izlem

**TABLO 5:** Yoğun bakım ünitesine yatış kriterleri.

Acil tedaviye yeterli yanıt vermeyen şiddetli dispne
Şuur değişiklikleri (konfüzyon, letarji, koma)
Oksijen desteğine/noninvaziv ventilasyona rağmen kalıcı/artan hipoksemi (PaO <sub>2</sub> <5.3 kPa, 40 mmHg) ve/veya şiddetli/artan respiratuar asidoz (pH <7.25)
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı
Hemodinamik dengesizlik-vazopresörlerin ihtiyacı

sitoz ya da biyokimyasal testlerde bozulma (elektrolit bozuklukları, hiperglisemi vb.) saptanabilmektedir. KOAH alevlenmesinde pürülan balgam varlığı ampirik antibiyotik tedavisi başlanması için yeterli bir endikasyondur. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* KOAH alevlenmelerinde başta gelen bakteriler olsa da *Pseudomonas aeruginosa*'nın da mutlaka akılda tutulması gerekmektedir.<sup>18</sup> Enfeksiyöz bir alevlenmede ilk antibiyotik tedavisine yanıt alınmaz ise balgam kültürü ve antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır.<sup>19</sup> Ancak, balgam kültür sonuçları geç çıktığından, KOAH alevlenmelerinde prokalsitonin düzeyi de yol gösterici olarak kullanılabilir.

## TEDAVİ

KOAH alevlenmelerinde tedavinin ana hedefi; havayolu kısıtlılığını gidermek, enfeksiyonu tedavi etmek, yeterli oksijenasyonu ve gerekirse mekanik ventilasyon desteğini sağlamaktır. Amaç, mevcut alevlenmenin etkilerini hafifletmek ve bir sonraki alevlenme gelişimini önlemek olmalıdır. Alevlenmeler çoğu zaman sigara kullanımının bırakılması, influenza ve pnömokok aşılı ya da inhaler kullanım tekniği gibi mevcut tedaviler konusunda hastaların bilgilendirilmesi ile de önlenebilmektedir.

KOAH alevlenmelerinde en sık kullanılan ilaçlar; bronkodilatörler (kısa etkili antikolinergikler ve/veya kısa etkili inhale  $\beta_2$  agonistler), kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir. İnhaler kortikosteroidler, bronkodilatörler ve fosfodiesteraz-4 inhibitörleri ile tedavi, alevlenme sıklığı ve hastaneye yatış sayısını azaltabilmektedir.<sup>3</sup> İnhaler bronkodilatörler, acil semptomatik tedavinin te-

melini oluşturmaktadır. Sistemik kortikosteroidler ve antibiyotikler ile de iyileşme sürecini hızlandırmak, akciğer fonksiyonunu (FEV<sub>1</sub>) iyileştirmek, arteriyel hipoksemi (PaO<sub>2</sub>) ve erken yineleme riskini azaltmak, tedavi başarısızlığını önlemek ve hastanede yatış süresini kısaltmak mümkündür.<sup>20</sup> KOAH atak tedavisinde, tek grup yerine farklı grup ilaçların birlikte kullanımı önerilmektedir. İlaç seçiminde bireysel yanıtlar, yan etkiler ve ilaçların ulaşılabilirliği önemlidir.

## MEDİKAL TEDAVİ

**A. Bronkodilatörler:** Alevlenme tedavisinde genellikle tercih edilen bronkodilatörler; kısa etkili antikolinergik ajanlar (örneğin; ipratropium) ile birlikte ya da tek başına kullanılabilen kısa etkili inhale  $\beta_2$  agonistlerdir (örneğin; albuterol, salbutamol).<sup>21</sup> Kısa etkili bronkodilatörlerin uygulamasına ilişkin çalışmalarda; ölçülü doz inhaler ile nebulizatör arasında FEV<sub>1</sub> açısından anlamlı herhangi bir fark saptanamamıştır.<sup>22</sup> Ancak, hastalık tablosu ağır ise nebulizatörlerin kullanılması daha kolay olabilmektedir. Hem  $\beta_2$  agonistler hem de antikolinergik ajanlar FEV<sub>1</sub>'de bir miktar iyileşme sağlayabilir. Bu nedenle akut KOAH atağında,  $\beta_2$  agonistlerin ya da antikolinergik ajanların başlangıç tedavisi olarak tercih edilmesi gerekmektedir.

**A.1. Beta-2 agonistler:** Özellikle kısa etkili  $\beta_2$  agonistler, hızlı başlayan ve güçlü bronkodilatör etkileri nedeni ile başlangıç tedavisi olarak tercih edilmektedir. Albuterol için doz, nebulizatör ile her 1-4 saatte bir 2.5 mg, ya da 4-8 puf (90  $\mu$ g/puf)'tur.<sup>23</sup> Terbutalin, epinefrin gibi kısa etkili beta adrenerjik agonistleri; subkütan enjeksiyonu, aritmi ve miyokardiyal iskemi gibi inotrop ve kronotrop yan etkileri nedeni ile hemen hiçbir zaman KOAH alevlenmesinde kullanılmamaktadır.

**A.2. Antikolinergikler:** Vagal tonus, KOAH'ta havayolu obstrüksiyonunun geri dönüşümlü bileşenlerinden en önemlisidir. Antikolinergikler, muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlamaktadır. İpratropium bromid gibi kısa etkili inhale antikolinergik ajanların, inhale kısa etkili beta adrenerjik agonistler ile kombinasyonu ile ilgili kanıtlar kesin olmasa da KOAH atak tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadırlar.<sup>24</sup> İpratropium

bromidin bu durumda kullanılan dozu her 4 saatte bir nebulizatör ile 500 µg'dır. Alternatif olarak, ölçülü doz inhaler ile her 4 saatte bir 2-4 puf (18 µg/puf) uygulanabilmektedir. Bununla birlikte, uzun etkili bir antikolinergik olan tiotropium ile bir fosfodiesteraz inhibitörü olan roflumilast kombinasyonunun da sık ve ciddi atak riski taşıyan hastalarda, atak ve hastane başvurusu sayısını azalttığı gösterilmiştir.<sup>25</sup>

**B. Metilksantinler:** Metilksantinler, nonselektif fosfodiesteraz inhibisyonu ile hücre içi cAMP düzeyini artırarak bronkodilatasyon sağlamaktadırlar. Teofilin bronkodilatör dozlarda solunum fonksiyonlarını düzeltip, alevlenme sıklığı ve ağırlığını azaltsa da metilksantinlerin; bulantı, kusma, tremor, aritmi, çarpıntı gibi önemli yan etkileri mevcuttur. Bununla beraber, akciğer fonksiyonu ve klinik son durum açısından yararları azdır.<sup>26</sup> Bu nedenle intravenöz (IV) metilksantinler (teofilin ya da aminofilin) KOAH atağında ikinci sıra tedavi seçeneğidir ve yalnızca kısa etkili bronkodilatörlerle alınan yanıtın yetersiz olduğu seçilmiş bazı hastalarda kullanılmalıdır.<sup>3</sup> Bu nedenle metilksantinlerin acil serviste kullanımları kısıtlıdır.

**C. Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler, hem akut hem de kronik KOAH tedavisinde etkili antiinflamatuvar ajanlardır. İkinci basamak sağlık bakımı çalışmalarına ait veriler, KOAH alevlenmelerinde bronkodilatör tedaviye ek olarak uygulanan sistemik kortikosteroid tedavisi ile iyileşme süresinin kısalacağını, akciğer fonksiyonunun (FEV<sub>1</sub>) iyileştiğini, arteriyel hipokseminin (PaO<sub>2</sub>) azaldığını, erken yineleme ve tedavi başarısızlığı oranlarının düştüğünü ve hastanede yatış süresinin kısalacağını göstermektedir.<sup>27,28</sup> Kısa dönem yan etkiler arasında hiperglisemi, iştah artışı, kilo alımı ve uykusuzluk sayılabilmektedir. Oral kortikosteroidler hızlı emilip, biyoyararlanım açısından IV ajanlar kadar etkili olduklarından; IV yol sadece ciddi alevlenmelerde, oral alamayan ya da entübe hastalarda ve oral glukokortikoidlere yanıt alınmayan durumlarda kullanılmalıdır.

KOAH atak tedavisinde gerekli sistemik glukokortikoid dozu bilinmemektedir. Sık kullanılan rejimlerde; alevlenmenin şiddetine göre günde bir

kez 30-60 mg prednizolon ya da günde 2-4 defa 60-125 mg metilprednizolon önerilmektedir. Tedavi süresi, alevlenmenin şiddeti ve tedaviye verilen yanıtı göre değişmekle birlikte, tam doz tedavi 5-14 gün boyunca verilmektedir.<sup>29,30</sup>

Alevlenme tedavisinde oral kortikosteroidler yerine uygulanabilecek bir seçenek de (daha pahalı olmakla birlikte) nebulize budesoniddir. Ülkemizde; beklometazon, budesonid, flutikazon ve bunların β<sub>2</sub> agonistlerle kombine preparatları mevcut tur. KOAH'ta tek başına kullanımları önerilmemektedir.<sup>31</sup> FEV<sub>1</sub>'de az miktarda iyileşme görülmekle birlikte; hastalığın evresinden bağımsız olarak FEV<sub>1</sub> kaybını anlamlı derecede etkilemedikleri gösterilmiştir.

**D. Antibiyotik ve Antiviraller:** Bakteriyel ya da viral solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan alevlenme hastalarında, hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir.<sup>32</sup> Antibiyotikler, yalnızca alevlenme sırasında öksürük ve balgam pürülansında artış olan, orta-ağır KOAH alevlenmeli ve hastaneye yatış ve mekanik ventilasyon endikasyonu olan hastalarda gerekmektedir.<sup>33</sup> Orta dereceli KOAH alevlenmelerinde pnömokoklar baskın görülmektedir. FEV<sub>1</sub>'i ciddi azalmış, sık atak geçiren ve komorbid hastalıklarda *H. influenza* ve *M. catarrhalis* daha sık olabilmektedir. Ciddi havayolu tıkanıklığı, yakın tarihli hastanede yatış ve sık antibiyotik kullanım öyküsü olan hastaların ciddi KOAH ataklarında *P. aeruginosa* etken olabilmektedir. Balgam kültürleri uzun sürede sonuç vermekte, ancak çoğu zaman sonuçlar güvenilir olmayabilmektedir. Bu nedenle, ayaktan tedavi edilen hastalarda balgam kültürü verimli bir yöntem değildir ve serum prokalsitonin düzeyi izlemi önerilmektedir.

Antibiyotik seçiminde yerel bakteriyel direnç paterni temel alınmalıdır ve en sık görülen üç patojeni (*S. pneumonia*, *H. influenza*, *M. catarrhalis*) kapsamalıdır. Tedavinin genellikle 5-10 gün sürdürülmesi tavsiye edilmektedir. Çoğu zaman başlangıçtaki ampirik tedavide klavulanik asitle birlikte ya da tek başına bir aminopenisilin, makrolid ya da tetrasiklin uygulanmaktadır. Sık alevlenme, şiddetli hava akımı kısıtlanması ve/veya mekanik ventilasyon gerektiren alevlenmeli has-

talarda, Gram-negatif bakteriler (örneğin; Pseudomonas türleri) ya da yukarıda sözü edilen antibiyotiklere duyarlı olmayan dirençli patojenler bulunabileceğinden, balgam kültürü ya da akciğerlerden alınan diğer örneklerin kültürü yapılmalıdır.<sup>34-36</sup> Antiviral tedavi ise KOAH alevlenmeli, hastaneye yatışı gerektiren ve influenza enfeksiyonu için klinik ve laboratuvar kanıtı olan hastalarda endikedir. Zanamivir inhalasyonu akut bronkokonstrüksiyon riski taşıdığından; oseltamivire dirençli influenza enfeksiyonu olmadığı sürece oseltamivir tercih edilmelidir.

**E. Yardımcı Tedaviler:** Hastanın klinik durumuna bağlı olarak; uygun sıvı dengesinin sağlanması, antikoagülanlar, komorbiditelerin tedavisi vb. olarak sıralanmaktadır.

### Solunum Desteği

**Oksijen tedavisi:** KOAH'ta hipoksemi sık görüldüğünden oksijen desteği sıklıkla dispnede düzelme ve semptomlarda azalma sağlamaktadır. Oksijen ihtiyacı, kronik hastalığın durumu ve alevlenmenin şiddetine göre bireyselleştirilmelidir. Hedef, hastanın oksijen saturasyonunu %92'nin üzerinde tutmak olmalı, ancak kronik karbondioksit retansiyonu durumunda bu değer %88-92 olarak belirlenmelidir.<sup>37,38</sup> Tedavi başladıktan 30-60 dk sonra arteriyel kan gazlarının kontrol edilmesi gerekmektedir.

Venturi maskeleri (yüksek akımlı cihazlar), nazal kanüllerden daha doğru ve daha kontrollü oksijen uygulamasına olanak vermektedir, ancak hasta tarafından tolere edilme olasılığı daha düşüktür. Bu nedenle kullanımına hasta bazlı karar verilmelidir.

**Ventilasyon desteği:** Alevlenmede ventilasyon desteği (nazal kanül ya da yüz maskesiyle) noninvasiv mekanik ventilasyon (NİV) ya da (orotrakeal tüp ya da trakeostomi ile) invaziv mekanik ventilasyon (İMV) şeklinde uygulanabilmektedir. Akut solunum yetmezliğinde solunumu uyaran ilaçlar tavsiye edilmemektedir.<sup>21</sup>

**A. Noninvasiv mekanik ventilasyon:** NİV, yüz maskesi ya da nazal maske ile zaten yorgun olan solunum kaslarına daha fazla yük bindirmeden gaz değişimini sağlayan solunum desteğidir. Acil ser-

vislerde, solunum sıkıntısı ile gelen hastalarda oldukça etkili bir destek tedavidir. Akut solunum yetmezliğinde NİV'in etkinliği birçok randomize kontrollü çalışmada araştırılmış ve tutarlı bir biçimde %80-85 başarı oranları bildirilmiştir.<sup>38,39</sup> NİV ile respiratuar asidoz düzelmekte (pH yükselir ve PaCO<sub>2</sub> düşer), solunum hızı yavaşlamakta, nefes darlığı hafiflemekte, ventilatörle bağlantılı pnömoni gibi komplikasyonlar azalmakta ve hastanede yatış süresi kısalmaktadır. Daha da önemlisi, bu girişimle mortalite ve entübasyon oranları düşmektedir.<sup>40,41</sup> KOAH'a sekonder solunum yetmezliği tedavisinde, genel medikal tedavi yanında NİV desteği sağlanmalıdır. Ancak, bazı hastaların bunu tolere edemeyebileceği; maskenin basıncına bağlı yüzde ülserasyonlar oluşabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. Ayrıca, hastalar kendi solunumlarını sağlayabilecek durumda, şuuru açık ve tam koopere olmalıydılar. Hayatı tehdit edici hipoksemi varlığında NİV kullanılmamalıdır. Noninvasiv ventilasyonun uygun olmadığı acil durumlarda havayolu güvenliği için hasta entübe edilmelidir (Tablo 6).

**B. İnvaziv Mekanik Ventilasyon:** Başlangıçta denenen NİV'in başarısız olması, alevlenmeler sırasında İMV başlatma endikasyonları arasında yer almaktadır (Tablo 7). KOAH'ta klinik NİV uygulamalarının giderek yaygınlaşması sonucunda, deneyim arttıkça birçok İMV endikasyonu NİV ile başarıyla tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle, az sayıda durum dışında bütün hastalarda önce NİV denemenin hiçbir sakıncası bulunmamaktadır.

Çok ağır KOAH hastalarında, İMV uygulanmasını etkileyen faktörler arasında tetikleyici olayın geri dönüşlü olup olmadığı, hastanın arzusu ve yoğun bakıma erişim olanakları bulunmaktadır

**TABLO 6:** Noninvasiv mekanik ventilasyon endikasyonları.

#### En az biri:

- Respiratuar asidoz (arteriyel pH<7.35 ve/veya PaCO<sub>2</sub>> 6.0 kPa, 45 mmHg)

- Yardımcı solunum kaslarının kullanılması, karında paradoksal hareketler ya da interkostal aralıklarda içe çekilme gibi, solunum kaslarında yorulmayı ya da solunum işinde artışı yahut da her ikisini birden düşündüren klinik bulgularla birlikte şiddetli dispne

**TABLO 7:** İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.

NİV'de intolerans/başarısızlık	Solunumsal/kardiyak arrest
Şuur kaybı/hava açlığı	Sekresyon birikimi
Masif aspirasyon	Şiddetli ventriküler aritmi
Nabızın <50/dk olması ve şuurda uyku hâli	Şiddetli hipoksemi
Sıvı desteği/vazoaktiflere yanıt vermeyen hemodinamik dengesizlik	Bilinçte azalma, sedasyonun yetersiz olduğu ajitasyon

NİV: Noninvaziv mekanik ventilasyon.

**TABLO 8:** Hastaneye yatış endikasyonları.

Semptomların şiddetinde artış (istirahat dispnesi vb.)
Ciddi hipoksi, hiperkarbi/asidoz
Yeni gelişen fizik muayene bulguları (siyanoz, periferik ödem vb.)
Medikal tedaviye yanıtızlık
Ciddi komorbidite varlığı (kalp yetersizliği/aritmiler vb.)
Sık alevlenme ve şüpheli tanı
İleri yaş

(Tablo 8). Ventilatöre bağlı pnömoni, barotravma ve spontan solunuma geçişin başarısız olması İMV'nin en önemli riskleridir. KOAH hastaları arasında akut mortalite, KOAH dışı nedenlerle ventilasyon uygulanan hastalardan daha düşüktür. KOAH hastalarında özellikle mekanik ventilasyonun sonlandırılması güç ve tehlikeli olabilmektedir. Bu hastalarda mekanik ventilasyona bağımlılıkta belirleyici olan en önemli faktör, solunum yükü ile solunum kaslarının bu yükü baş edebilme kapasitesi arasındaki dengedir.<sup>42</sup> Ekstübasyonun başarısız olduğu hastalarda; NİV bu ayrılmayı kolaylaştırmakta, yeniden entübasyonu önlemekte ve mortaliteyi azaltmaktadır.<sup>43</sup>

## HASTANEYE YATIŞ VE TABURCULUK KRİTERLERİ

KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran bir hastada, Tablo 8'de gösterilen koşullarda hastaneye yatırılma değerlendirilmelidir. KOAH alevlenmesi gelişen hastaların her birinde hastanede optimal yatış süresini belirlemeye yeterli klinik veri bulunmamaktadır, ancak göğüs hastalıkları uzmanlarının daha fazla olduğu ve daha kaliteli bakım sunan bi-

rimlerde alevlenme ardından hastaneye yatırılan kişilerde mortalite daha düşük, hastanede yatış süresi de daha kısadır. Taburculuk için uygun görülen hastalara taburculuk öncesi hastanede inhale kortikosteroidlerle birlikte ya da tek başına  $\beta_2$  agonistler ve/veya antikolinergiklerle uzun etkili bronkodilatör tedavisi başlanmalıdır (Tablo 9). Taburculuk sırasında üzerinde durulması gereken noktalar Tablo 10'da görülmektedir.

## SONUÇ

Alınan tüm koruyucu önlemlere rağmen, insidansı günümüzde halen artmakta olan KOAH ve hastalığın akut alevlenmesi, acil servislere nefes darlığı ile başvuran hastaların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. KOAH alevlenmelerinde tedavinin ana hedefi; hava yolu kısıtlılığını gidermek, enfeksiyonu tedavi etmek ve yeterli oksijenasyonu sağlamaktır. Yoğun bakım ünitesine ya da servise yatış kriterleri ile invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları acil servis hekimleri tarafından iyi

**TABLO 9:** Taburculuk kriterleri.

Hasta $\beta_2$ agonist ve/veya antikolinergikler ile uzun etkili bronkodilatör tedaviyi uygulayabilecek durumda
Kısa etkili inhale $\beta_2$ agonist tedavisine 4 saatten daha uzun sürede ihtiyaç duyuyor
Hasta mobilize olabiliyor
Hasta beslenebiliyor ve kaliteli uyuyabiliyor
Hasta 12-24 saattir klinik açıdan stabil
Arteriyel kan gazları 12-24 saattir stabil
Hasta ilaçlarının nasıl doğru kullanılacağını tam olarak anlıyor
İzleme ve evde bakım düzenlemeleri tamamlandı (evde hemşire ziyareti, oksijen desteği vb.)
Hasta, ailesi ve hekim hastanın evde başarıyla bakılabileceğinden emin

**TABLO 10:** Taburculuk sırasında üzerinde durulması gereken hususlar.

Evde ilaç tedavisinin etkili uygulanabileceğini güvence altına almak
İnhale tekniğini tekrar gözden geçirmek
İdame tedavi rolünü anlatmak
Steroid ve antibiyotik tedavisi ile ilgili bilgilendirme yapmak
Uzun dönemli oksijen tedavisinin gerekliliğini açıklamak
Kontrol programlamasını yapmak
Komorbidite tedavi ve izlemine planlamak



bilinmeli; tekrar alevlenme riski olan hastalar belirlenmeli ve yatış endikasyonu olmasa dahi ilgili branş haberdar edilmelidir. Bu hastaların acil servis hekimlerince doğru değerlendirilip, tedavi edilebilmesi açısından hastalığın ayrıntıları ile bilinmesi ve tedavi seçeneklerinin her daim akılda tutulması gerekmektedir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde,

çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- Mannino, D.M. and V.A. Kiriz, Changing the burden of COPD mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2006;1(3):219-33.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):e442.
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 report: GOLD executive summary. *Respirology* 2017;22(3):575-601.
- Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128(4):2005-11.
- Zwar NA, Marks GB, Hermiz O, Middleton S, Comino EJ, Hasan I, et al. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Med J Aust* 2011;195(4):168-71.
- Vestbo J, Agustí A, Wouters EF, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(9):1022-30.
- Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364(9435):709-21.
- O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax* 2009;64(3):216-23.
- Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* (1985) 2009;106(6):1902-8.
- Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134(4):808-14.
- Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26(3):420-8.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33(5):1165-85.
- Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(5):698-702.
- 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(5):1608-13.
- Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-9.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.
- Shellenberger RA, Balakrishnan B, Avula S, Ebel A, Shaik S. Diagnostic value of the physical examination in patients with dyspnea. *Cleve Clin J Med* 2017;84(12):943-50.
- Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359(22):2355-65.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
- Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015;147(4):894-942.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK); 2010.
- Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1736-44.
- Nair S, Thomas E, Pearson SB, Henry MT. A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2005;128(1):48-54.
- COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994;105(5):1411-9.
- Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9971):857-66.

26. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* (1985) 1985;58(6):1849-58.
27. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356(8):775-89.
28. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9356):449-56.
29. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW, et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132(6):1741-7.
30. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(21):2223-31.
31. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and Copenhagen city lung study. *Thorax* 1999;54(4):287-8.
32. MacDonald M, Korman T, King P, Hamza K, Bardin P. Exacerbation phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013;18(8):1280-1.
33. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117(6):1638-45.
34. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117(5):1345-52.
35. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999;116(1):40-6.
36. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzales J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1498-505.
37. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5462.
38. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999;116(2):521-34.
39. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, 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;185(2):152-9.
40. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333(13):817-22.
41. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341(8860):1555-7.
42. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1115-23.
43. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):283-91.