

Özet

Giriş ve Amaç: Amfizem, kronik bronşit ve bronşektazi kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'da görülen baskın fenotipler olup zamanla farklı oranlarda gelişebilir. Çalışmada KOAH'lı hastalarda bu üç radyolojik fenotipin yaşam süresine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma retrospektif ve kesitsel olarak tasarlandı. 2015-2019 yılları içinde başvuran, stabil KOAH'lı olup toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile radyolojik olarak üç fenotipten birinin belirlendiği hastalar çalışmaya alındı. Otuzu bronşektazi, 30'u amfizem ve 30'u kronik bronşit olmak üzere toplam 90 erkek hasta dahil edildi. Hastaların yaş, vücut kitle indeksi, spirometrik ölçüm değerleri, kan testleri, tanı konulma zamanı, ölüm zamanı, komorbiditeleri ve demografik verileri kaydedildi.

Bulgular: Üç grup arasında yaş, temel laboratuvar ve spirometrik değerlerde FEV1/FVC hariç istatistiksel olarak fark saptanmadı. Amfizem baskın KOAH'da FEV1/FVC oranı diğer iki fenotipe göre daha düşük bulundu ($p=0,023$). Üç grup arasında hipertansiyon, diyabet, kronik kalp yetmezliği gibi komorbiditeler benzer sıklıktayken, koroner arter hastalığı amfizem grubunda anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,030$). En kısa yaşam süresi kronik bronşit ve amfizem baskın KOAH'da, en uzun yaşam süresi bronşektazi baskın KOAH grubunda belirlendi ($p=0.037$).

Sonuç: KOAH'lı hastalarda kronik bronşit, amfizem, bronşektazi fenotipleri arasında yaş, laboratuvar testleri, vücut kitle indeksi gibi temel değerlerde ve FEV1/FVC oranı hariç spirometrik ölçümler benzerdir düzeydedir. Bu üç fenotip başta kardiyak olmak üzere yüksek oranda komorbiditeyle birlikte. En kısa yaşam süresi kronik bronşit ve amfizem fenotipinde, en uzun yaşam süresi bronşektazi fenotipindedir.

Summary

Introduction and Aim: Emphysema, chronic bronchitis and bronchiectasis are the predominant phenotypes seen in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and may develop at different rates over time. The aim of the study was to investigate the effects of these three radiological phenotypes on survival in patients with COPD.

Materials and Methods: The study was designed as retrospective and cross-sectional. Patients with stable COPD who applied between 2015 and 2019 and whose thorax high-resolution computed tomography were diagnosed with one of the three phenotypes radiologically were included in the study. A total of 90 male patients, 30 of whom had bronchiectasis, 30 had emphysema, and 30 had chronic bronchitis, were included. Age, body mass index, spirometry measurement values, blood tests, time of diagnosis, time of death, comorbidities and demographic data of the patients were recorded.

Results: There was no statistical difference between the three groups in terms of age, baseline laboratory and spirometry values, except for FEV1/FVC. The FEV1/FVC ratio was found to be lower in emphysema-predominant COPD than in the other two phenotypes ($p=0.023$). While comorbidities such as hypertension, diabetes, and chronic heart failure were at a similar frequency between the three groups, coronary artery disease was found to be significantly higher in the emphysema group ($p=0.030$). The shortest survival was determined in chronic bronchitis and emphysema-predominant COPD, and the longest in the bronchiectasis-predominant COPD group ($p=0.037$).

Conclusion: The phenotypes of chronic bronchitis, emphysema, and bronchiectasis in patients with COPD are similar in baseline values such as age, laboratory tests, body mass index, and spirometry measurements, excluding FEV1/FVC ratio. These three phenotypes are associated with a high rate of comorbidity, primarily cardiac. The shortest lifespan is in the chronic bronchitis and emphysema phenotype, and the longest in the bronchiectasis phenotype.

Key words: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, amfizem, kronik bronşit, bronşektazi, mortalite.

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dünya genelinde ilk üç ölüm nedeninden biri olup prevalans, mortalite ve morbidite her coğrafyada farklılık göstermektedir (1-4). Sık kullanılan bir fenotiplendirme yöntemi klinik, fizyolojik ve radyolojik verilerin değerlendirilmesidir (2). Burgel KOAH ile ilişkili sekiz ayrı değişkeni tanımlamıştır; yaş, sigara kullanımı, birinci saniye zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) yüzdesi, vücut kitle indeksi (VKİ), alevlenme sıklığı, solunum kısıtlanması (Medical Research Council Ölçeği) genel sağlık durumu (St. George's Solunum Ölçeği) ve depresif semptomlar (Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği). Üç yıllık takibin sonunda, çeşitli fenotip kombinasyonlarının mortalite sınıflarını belirlemede katkısının olduğu belirtilmiştir (5).

KOAH'da sıkça görülen baskın radyolojik anormallikler olan amfizem, kronik bronşit ve bronşektazinin radyolojik paternleri birbirinden farklı olup, klinik benzerlik olsa dahi yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'de parankim bulguları ile birbirinden ayırt edilebilmektedir. YÇBT ile küçük hava yolları görülebilir ve bu görüntülemeyi KOAH alt sınıflandırması için kullanabilmek mümkün olabilmektedir (6).

YÇBT amfizemin yaygınlığı ve dağılımı, kronik bronşit varlığı veya bül, bronşektazi ve kistler gibi diğer bulgular hakkında da bilgi verir. Lancet Komisyon raporunda da YÇBT bazlı tanı algoritması önerilmiştir (7,8). KOAH hastalarında bronşektazinin, eşlik eden amfizem ve kronik bronşitten bağımsız olarak artan solunum yolu enfeksiyonu ve hastaneye yatış ile ilişkili olduğu, fakat sağkalım açısından anlamlı bir farka neden olmadığı bildirilmiştir (9).

Çalışmada KOAH'lı hastalarda radyolojik olarak kronik bronşit, amfizem ya da bronşektazi baskınlığının yaşam süresine etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Çalışma retrospektif kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. 1 Ocak 2015- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında başvurmuş, GOLD kılavuzuna göre KOAH tanısı kesin olup stabil seyreden ve kayıtlarda YÇBT'si mevcut olan hastalar dahil edildi. Toraks YÇBT'ye göre her bir KOAH'lı hastada hangi fenotipin -kronik bronşit, amfizem ve bronşektazi- baskın olduğu belirlendi. KOAH ile birlikte eş zamanlı akciğer kanseri, interstisyel fibrozis, tüberküloz gibi mortaliteyi etkileyebilecek diğer akciğer hastalıkları, ileri derece kalp yetmezliği, immun sistem hastalığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı çalışma dışı bırakılma kriteriydi. Çalışmanın Etik Kurul onayı (Tarih: 01.06.2022 / No: 2022/3-40) alındı.

Ölçümler

Tüm hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları ve sigara içme durumları incelendi. Toraks YÇBT'ye göre kronik bronşit, amfizem ve bronşektazi baskın hastalar şeklinde üç ayrı grup oluşturuldu ve her bir gruba 30'ar hasta alındı.

Kronik bronşit: Damar genişlemesine ek olarak bronş duvarında kalınlaşma ve tekrarlayan inflamasyon, bronkovasküler düzensizlik ve fibrozis ile skarlaşmaya neden olabilen durumlar olarak tanımlandı.

Amfizem: Çeşitli dağılımlarda ortaya çıkabilen alveolar septal yıkım ve hava boşluklarının genişlemesi olarak tanımlandı.

Bronşektazi: Bir bronşün çapı, komşu pulmoner arter dalının yaklaşık 1.5'ten büyük olması olarak tanımlandı. Bronş duvarı kalınlaşmasının yanısıra; mukoid salgı, hava hapsi ve mozaik perfüzyon, bronşiyal arter genişlemesi de bronşektazide izlenen radyolojik bulgular da göz önünde bulunduruldu (8,10).

Hastaların KOAH tanısı aldıkları tarih, tanı aldıkları tarihe en yakın FEV1 ve FVC değerleri, vücut kitle indeksleri incelendi. Baskın tipler arasında karaciğer, böbrek, kalp, hematolojik fonksiyon farklılıklarının tespiti için venöz kanda hemogram, kalp, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ölçümü yapıldı. Ölüm durumunda ise Ölüm Bildirimi Sistemi'nden alınan ölüm tarihleri incelemeye dahil edildi. Hayatta olan hastaların son görülme tarihleri çalışmanın kaydedildiği son gün olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Nominal değişkenler frekansları ve yüzdeleri ile verilerek ve çapraz tablolarla karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri sunuldu ve bu değişkenlerin normal dağılımı normallik testi, grafik analiz ve örneklem büyüklüğü dikkate alınarak incelendi ve sonuçlara göre değişkenlerin sunum şekli değiştirildi. Örneklem büyüklüğü Gpower yöntemiyle hesaplandı. Değişkenlerin karşılaştırılması Kruskal-Wallis/ Wilcoxon (Normal dağılıma göre) yapıldı. Mortalite analizi için Kaplan-Meier eğrisi kullanıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırma testleri için tip 1 hata olasılığı $\alpha = 0.05$ ve iki yönlü ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm bu incelemeler SPSS version 26 ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya her grupta 30 hasta olmak üzere toplamda 90 erkek hasta alındı. Ortalama yaş bronşektazide 64 yıl, amfizemde 65 yıl ve kronik bronşitte 68 yıldır ($p=0.260$). Üç fenotip arasında temel değerler açısından FEV1/FVC oranı hariç istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Amfizem baskın KOAH'lılarda FEV1/FVC oranı diğer iki fenotipe göre daha düşük bulundu ($p=0,023$) (Tablo 1).

KOAH'lı hastaların sigara içme durumu ve eş zamanlı hastalıkları açısından koroner arter hastalığı hariç fark saptanmadı. Amfizem baskın KOAH'lılarda koroner arter hastalığı insidansı anlamlı şekilde sık bulundu ($p=0.03$) (Tablo 2).

Üç fenotipin baskınlığına göre gruplar arasında yaşam süresi karşılaştırılması yapıldı. Kronik bronşit ve amfizem baskın KOAH grubunda en kısa yaşam süresi tespit edilirken, yaşam süresi en uzun grubun bronşektazi baskın KOAH grubu olduğu belirlendi ($p=0.037$, Şekil 1).

TARTIŞMA

Bronşektazi, kronik bronşit ve amfizem baskın KOAH'lılardaki değerlendirmenin sonucunda bronşektazi baskın KOAH'lı hastaların tanı tarihinden itibaren yaşam sürelerinin diğer iki baskın gruba göre daha uzun olduğu belirlenmiştir.

KOAH'da geçerli ve etkin bir fenotipin prognozu (semptomlar, alevlenmeler, tedaviye yanıt, hastalığın ilerleme hızı ve ölüm) göstermede faydalı olması beklenmektedir. Bu açıdan ilk tanımlanan astım, amfizem ve kronik bronşitin KOAH'lı hastalardaki varlığı olmuştur. Amfizem hava yolu kısıtlılığının artışı, kronik bronşit genç erişkinlerde FEV1 yüksekliği ile karakterizedir. Bronşektazi de halen bir fenotip olarak halen araştırılan bir anormalliktir (11).

KOAH'da çeşitli fenotip kombinasyonlarının mortaliteye etkisi araştırılmış, örneğin şiddetli hava yolu kısıtlılığı, düşük VKİ, artmış semptom sayısı, düşük yaşam kalitesi, düşük akciğer fonksiyonları, komorbiditeler ve sık alevlenmeler yüksek mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (7).

Martinez-Garcia ve ark.'nın çalışmasında KOAH ve bronşektazisi olan hastalarda, bronşektazisi olmayan KOAH hastalara göre balgam miktarı ve atak sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda bronşektazi varlığının iki kat morbidite ve bronşektazisi olmayan hasta grubuna göre daha yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu saptanmıştır (12).

Mao ve ark.'nın çalışmasında bronşektazili KOAH'lı hastalar, bronşektazisiz KOAH'lı hastalara göre daha düşük sağ kalım oranına sahipti. Bu çalışmada bronşektazili hasta grubunun yaş ortalaması daha yüksekti. Ek olarak bu çalışmada, bazı hastalarda aktif solunum yolu hastalığının (rinosinüzit, tüberküloz ve pnömoni) olması, bronşektazi baskın KOAH hastalarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (13). Çalışmamızda üç baskın tip grubundaki KOAH'lı hastalarda yaş ortalamaları farklılık göstermedi. Biz doksan hastalık

analizimizde en kısa yaşam süresini kronik bronşit ve amfizem baskın KOAH grubunda tespit ettik. Yaşam süresi en uzun grup bronşektazi baskın KOAH grubu idi. Yaşam süresindeki bu farklılığın bir nedeninin kronik bronşit ve amfizem grubunda eş zamanlı olarak kardiyak komorbiditelerin fazlalığı olduğu düşünüldü.

Bir başka analizde KOAH hastalarında bronşektazinin, eşlik eden amfizem ve kronik bronşitten bağımsız olarak artan solunum yolu enfeksiyonu ve hastaneye yatış ile ilişkili olduğu, fakat sağkalım açısından anlamlı bir fark görülmediği izlenmiştir. Aynı çalışmada bronşektazi grubunda daha yüksek FEV₁ yüzdesi ve FEV₁/FVC oranı rapor edilmiştir (9). Çalışmamızda üç baskın tipe göre FEV₁ düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmezken FEV₁/FVC oranı amfizem grubunda anlamlı şekilde düşük bulundu.

Friedlander ve ark. KOAH'taki fenotipik ayrımlar üzerine yaptığı çalışmada görüldüğü üzere patofizyolojik varyasyonun daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, KOAH artık önemli akciğer dışı sonuçları olan birbiriyle örtüşen hastalık süreçlerini kapsamaktadır. KOAH'taki fenotipik ayrımların her birinin farklı prognostik, klinik ve fizyolojik sonuçlara sahip olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Bu fenotipler genel olarak üç gruptan birinde sınıflandırılabilir; klinik, fizyolojik ve radyografik. Radyolojik fenotiplendirmede KOAH hastalarına ilişkin birçok YÇBT çalışmasının bir sınırlaması olarak bunların yeterli kontrol hastalarını (sigara içenler) içermemesi ve hava yolu anormalliklerinin (amfizem dışında) spesifik olmaması (özellikle astım için) gösterilmiştir. Örneğin, solunum yolu hastalığı öyküsü olmayan ve normal %FEV₁'i olan sigara içenlerde genel popülasyon YÇBT taramalarında, amfizem ve hava yolu anormalliklerine rastlanabilmektedir (14). Çalışmamızda alt gruplar radyolojik özelliklere göre belirlendi. Radyolojik bir fenotiplendirme yanısıra hastalar GOLD rehberine göre KOAH tanısı aldı ve sigara kullanım durumları benzerdi.

Burgel klinik, radyolojik bulguları ve yaşı bir arada kullanarak yüksek mortalite ile seyreden ve birbirinden farklı iki grup tanımlamıştır. Birincisi şiddetli solunumsal hastalığa ve amfizeme sahip genç hastalar, ikincisi daha yaşlı olup daha az şiddetli solunumsal hastalığa ve belirgin kardiyovasküler ve metabolik komorbiditelere sahip olan hastalardır (15). Üç baskın tip kendi arasında komorbiditeler açısından analiz edildiğinde; hipertansiyon, diyabet, kronik kalp yetmezliği görülme sıklığı benzer iken, amfizem grubunda koroner arter hastalığı sıklığı anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Spesifik akciğer yapısal anormalliklerinin (amfizem, hava yolu duvar kalınlaşması ve/veya bronşektazi dahil) varlığının anlamlı klinik sonucu öngörüp öngörmediği ile ilgili çalışmalardan olan Martinez FJ ve ark. çalışmasında BT ile tanımlandığı şekliyle artan amfizem şiddetinin daha kötü sağlık durumu ve artan mortalite ile ilişkili görülmüştür (16,17).

KOAH'lılarda klinik fenotiplendirme için en uygun yöntem henüz belirlenmemiş ise de dikkatli bir fenotip değerlendirmesiyle hasta yönetimi ve hastaya özel kişisel bakım yaklaşımı olanaklı hale gelecektir (2,18).

Çalışmanın kısıtlılığı terk bir merkezden sınırlı sayıda hasta ile çalışılması ve alevlenme sayı ve ağırlığının değerlendirilmemesi olarak ifade edilebilir.

Sonuç

KOAH'lı hastalarda kronik bronşit, amfizem, bronşektazi fenotipleri arasında yaş, laboratuvar testleri, vücut kitle indeksi gibi temel değerlerde ve FEV1/FVC oranı hariç spirometrik ölçümlerde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Amfizem baskın KOAH'da FEV1/FVC oranı diğer iki fenotipe göre daha düşüktür. Bu üç fenotip başta kardiyak olmak üzere yüksek oranda komorbiditeyle birlikte. En kısa yaşam süresi kronik bronşit ve amfizem baskın KOAH'da, en uzun yaşam süresi bronşektazi baskın KOAH grubundadır.

Tablo 1. KOAH Baskın Tipine Göre Temel Parametrelerin Karşılaştırılması.

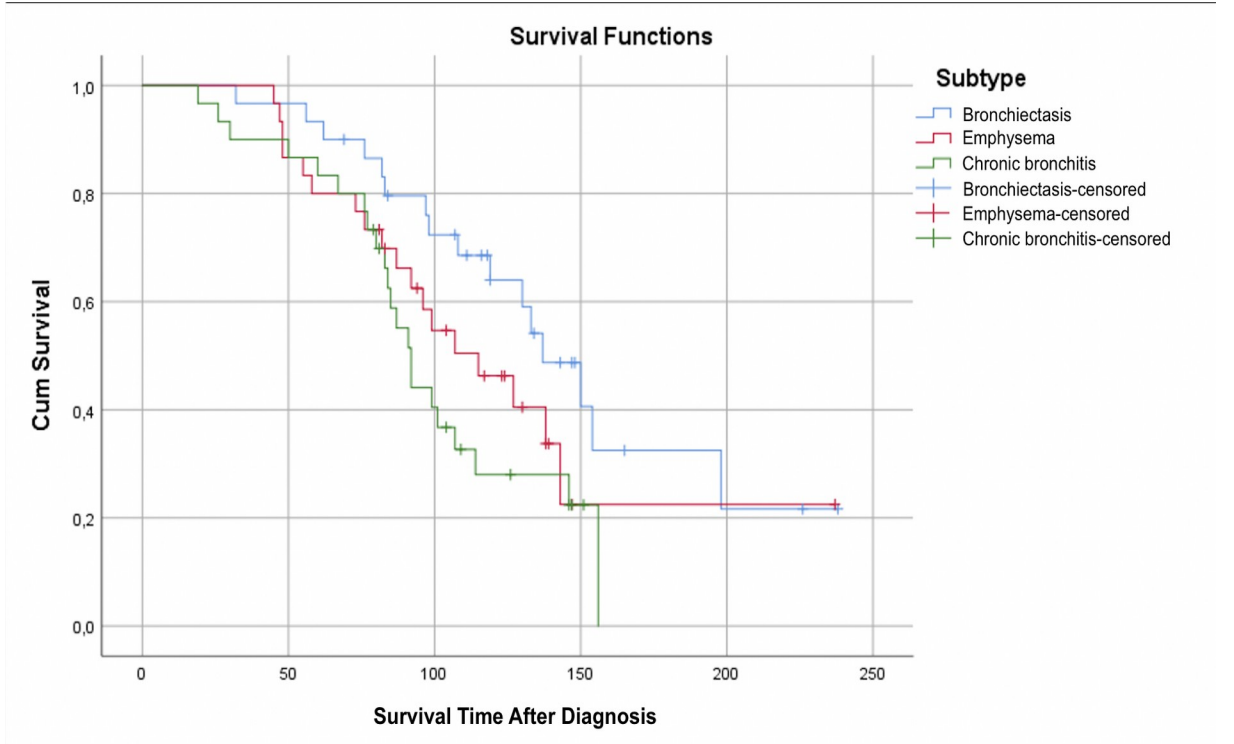
Değişkenler	Bronşektazi		Amfizem		Kronik	Bronşit	p
	Ortalama	Median	Ortalama	Median	Ortalama	Median	
Yaş, yıl	64±11	66 (27,79)	65±8	65 (47,78)	68±10	69(49,84)	0.260
Paket yılı*	53±34	43 (0,150)	58±27	50 (20,125)	53±26	50(3,120)	0.530
FEV1, lt	1.06±0.47	1.05 (0.47,2.74)	0.91±0.35	0.89 (0.33,1.47)	1.06±0.44	0.90(0.34,2.15)	0.429
FVC, lt	1.90±0.73	1.84 (0.73,3.71)	1.80±0.55	1.80 (0.61,2.83)	1.86±0.64	1.83(0.52,2.92)	0.950
FEV1/FVC	0.57±0.11	0.57 (0.36,0.75)	0.50±0.10	0.50 (0.32,0.70)	0.57±0.10	0.60(0.39,0.74)	0.023
VKİ	23±6	23 (13,40)	25±7	24 (13,45)	26±4	26(17,34)	0.093
Hemoglobin	13.2±2.1	13.4 (8.9,17.0)	12.8±1.8	12.7 (9.2,16.4)	13.5±1.9	14.0(9.0,15.9)	0.273
Hematokrit	40±6	40 (28,52)	40±5	40 (30,52)	41±6	43(27,49)	0.391
Trombosit	303±89	303(144,494)	259±92	243(62,468)	246±85	243(84,388)	0.055
ALT	15±6	13(5,33)	26±28	16(3,135)	28±34	16(8,174)	0.172
AST	21±8	19(11,47)	28±23	21(7,117)	27±19	19(10,113)	0.325
Üre	33±15	31(13,64)	41±20	39(16,92)	41±20	35(10,89)	0.194
Kreatinin	0.8±0.2	0.8(0.4,1.2)	0.9±0.2	0.8(0.4,1.4)	0.9±0.4	0.9(0.5,2.4)	0.244
T-Troponin	4.5±11.0	0.1(0.1,43.2)	1.1±5.3	0.1(0.1,28.0)	0.4±1.1	0.1(0.1,5.3)	0.174
pBNP	1387±3010	147(37,12768)	1248±2799	254(27,12877)	1233±2299	212(55,7476)	0.914

VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST, Aspartat aminotransferaz, FEV1: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar hacim, FVC: Zorlu vital kapasite, pBNP: Pro-beyin natriüretik peptid

Tablo 2. KOAH Baskın Tipine Göre Sigara İçimi ve Komorbiditelerin Karşılaştırılması.

	Bronşektazi n=30	Amfizem n=30	Kronik Bronşit n=30	p
Sigara içme durumu				
Aktif içici	5 (%16.6)	6 (%20)	7 (%25)	<i>0.785</i>
Bırakmış	24 (%80)	24 (%80)	21(%75)	
Diabetes mellitus	1 (%3.3)	4 (%13.3)	6 (%20)	<i>0.171</i>
Hipertansiyon	11 (%36.6)	11 (%36.6)	15 (%50)	<i>0.513</i>
Kronik kalp yetmezliği	5 (%16.6)	12 (%40)	10 (%33.3)	<i>0.159</i>
Koroner arter hastalığı	6 (%20)	16 (%53.3)	12 (%40)	<i>0.030</i>

Şekil 1. KOAH’lılarda Üç Radyolojik Fenotipe Göre Sağkalım Analizi.



Kaynaklar

1. Guerreiro I, Soccia PM; COPD and phenotypes. *Rev Med Suisse* 2019; 13; 15: 2082-6.
2. Carolan BJ, Sutherland ER; Clinical reviews in allergy and immunology. Leung DYM, Ledford DK (eds). In: *Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Recent advances*. *Am Acad Allergy Asthma & Immunology* 2013; 627-34.
3. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, Hagan G, Knobil K, Lomas DA, MacNee W, Silverman EK, Tal-Singer R, ECLIPSE investigators;. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008; 31: 869–73.
4. Couper D, LaVange LM, Han M, Barr RG, Bleecker E, Hoffman EA, Kanner R, Kleerup E, Martinez FJ, Woodruff PG, Rennard S, SPIROMICS Research Group; Design of the subpopulations and intermediate outcomes in copd study (spiromics). *Thorax* 2014; 69: 491-4.
5. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, Court-Fortune I, Perez T, Carré P, Roche N, Initiatives BPCO Scientific Committee; Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J* 2010; 36: 531-9.
6. Dirksen A, Wille MMW; Computed tomography-based subclassification of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 (Suppl 2): S114-7.
7. Bhaskar R, Singh S, Singh P; Correlation of COPD phenotypes according to HRCT findings and as per severity of illness. *Afr Health Sci* 2018; 18: 90-101.
8. Hacking C; Chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <https://radiopaedia.org/articles/chronic-obstructive-pulmonary-disease-1> (Erişim tarihi: 16.04.2023)
9. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, Baker EH; COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *COPD* 2014; 11: 605-14.

10. Luong D; Bronchiectasis. Available at: <https://radiopaedia.org/articles/bronchiectasis> (Erişim tarihi: 16.04.2023)
11. Corlateanua A, Mendez Y, Wang Y, Garnicad RJA, Botnarua V, Siafakase N. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. *Pulmonol* 2020; 26: 95-100.
12. Martinez-Garcia MA, Miravitlles M; Bronchiectasis in COPD patients: More than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1401-11.
13. Mao B, Lu HW, Li MH, Fan LC, Yang JW, Miao XY, Xu JF; The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Sci Rep* 2015; 16: 10961.
14. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP; Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007; 4: 355-84.
15. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, Dusser D, Roche N, Coolen J, Troosters T, Decramer M, Janssens W; Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One* 2012; 7: e51048.
16. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, DeCamp MM, Benditt J, Sciurba F, Make B, Mohsenifar Z, Diaz P, Hoffman E, Wise R, NETT Research Group; Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1326–34.
17. Manian P; Chronic obstructive pulmonary disease classification, phenotypes and risk assessment. *J Thorac Dis* 2019; 11 (Suppl 14): S1761-S1766.
18. Barnes PJ, Vestbo J, Calverley PM; The pressing need to redefine “COPD”. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 6: 380-3.