

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Olgularının Özellikleri, Tedavi Yanıtına ve Sağkalıma Etkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Characteristics of Pulmonary Arterial Hypertension Patients and Evaluation of Factors Affecting Treatment Response and Survival

Bilge YILMAZ KARA , Benan MÜSELLİM , Gül ÖNGEN 

Cite as: Yılmaz Kara B, Müsellim B, Öngen G. Pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularının özellikleri, tedavi yanıtına ve sağkalıma etkili faktörlerin değerlendirilmesi. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2020;34(1):1-11.

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tanılı hastaların klinik özelliklerinin, tedavi etkinliğinin ve sağkalıma etkili faktörlerin saptanmasını amaçladık.

Yöntem: 2005-2012 yılları arasında PAH tanısıyla takip edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar; bağ dokusu hastalığına bağlı PAH (BDH), idiopatik PAH (İPAH) ve doğumsal kalp hastalığına bağlı PAH (DKH) olarak gruplandırıldı. On sekiz yaşından küçük olanlar, ESC/ERS kılavuzu klinik sınıflamasına göre grup 1 dışındakiler ve malignitesi olanlar çalışmadan dışlandı. Demografik veriler, tedavide kullanılan ilaçlar, başlangıç ve takiplerdeki Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması (DSÖ-FS), 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) ve hemodinamik parametreleri hasta dosyalarından elde edildi. Takipte primer sonlanım noktası ölüm olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 43 hasta (K/E:35/8, medyan (çeyrekler arası genişlik) yaş: 57 (16) yıl) alındı. Etiyolojide 22 hastada BDH, 15 hastada İPAH, 6 hastada KKH saptandı. Medyan (çeyrekler arası genişlik) 23 (25,7) ay takip süresinde 20 (%46,5) hasta öldü. PAH etyolojisi grupları arasında mortalite açısından fark görülmedi. Sağkalım süreleri başlangıç tedavisi olarak bosentan alanlarda inhale iloprost alanlara göre daha uzun (ortalama 53,9±6,4 ay'a karşılık 18,8±4,9 ay, p= 0,001), başlangıç DSÖ-FS evresi ileri olanlarda ise daha kısa saptandı (DSÖ-FS II ve IV için sırasıyla ortalama 40,7±4,3 ay'a karşılık 13,4±4 ay, p<0,001). Cox regresyon analizinde başlangıç DSÖ-FS'nin ileri evrede olmasının hasta sağkalımını etkileyen tek bağımsız prognostik faktör olduğu belirlendi (Odds oranı: 14,72, p= 0,036).

Sonuç: PAH hastalarında tanı anında DSÖ-FS evresi sağkalımın güçlü bir prediktörüdür. Bosentan alan hastaların sağkalımı inhale iloprost alanlara göre daha iyi gibi gözükse de bu yargıya varabilmek için prospektif ve daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: bosentan, iloprost, pulmoner hipertansiyon, sağkalım

ABSTRACT

Objective: We aimed to determine the clinical features, treatment efficacy and survival factors of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).

Method: The data of patients followed up with PAH between 2005 and 2012 were reviewed retrospectively. The patients were grouped as PAH associated with connective tissue disease (CTD), idiopathic PAH (İPAH) and PAH due to congenital heart disease (CHD). Patients younger than 18 years of age, patients who belong to other pulmonary hypertension groups other than group 1, and those with malignancy were excluded. Demographic data, drugs used in treatment, functional class according to World Health Organization Functional Classification (WHO-FS), 6-minute walking distance (6MWD) and hemodynamic parameters at baseline and follow-up were obtained from the patient files. The primary endpoint of the follow-up was determined as death.

Results: Totally 43 PAH patients (F/M:35/8, median (IQR: Interquartile range): 57 (16) years) were enrolled. In the etiology 22 patients had CTD, 15 patients had İPAH, and 6 patients had CHD. During the median (IQR) follow-up period of 23 (25,7) months, 20 (46.5%) patients died. The mortality rates of etiological groups were similar. Compared to iloprost, bosentan group had lower stage of WHO-FC (p<0,01) and longer survival time (54,6±6,3 versus 18,8±4,9 months, p: 0,01). In the Cox regression analysis, the initial stage of WHO-FC was the only independent prognostic factor affecting patient survival (p:0.007).

Conclusion: WHO-FC is a strong predictor of survival. Prospective and larger studies are needed in order to clarify the survival benefit of bosentan compared with inhaled iloprost.

Keywords: bosentan, iloprost, pulmonary hypertension, survival

Alındığı tarih: 15 Eylül 2019
Kabul tarihi: 27 Mart 2020
Yayınlandığı tarih: 30 Nisan 2020

Yazışma Adresi:
B. Yılmaz Kara

ORCID: 0000-0003-2690-4932
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı
Rize - Türkiye
✉ drbilgeyilmaz@hotmail.com

B. Müsellim

ORCID: 0000-0002-7678-3393
G. Öngen
ORCID: 0000-0002-3886-2138
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İstanbul - Türkiye



GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH) pulmoner arter basıncında anormal artışa neden olan bir grup hastalığa verilen genel isimdir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ise PH'un pulmoner arterlerde benzer patolojik değişikliklere neden olan, ender görülen ve tedaviye rağmen, prognozu kötü olan bir alt grubudur (Grup 1). Bu grupta idiyopatik (primer), kalıtsal, ilaç ve toksinlere bağlı, diğer hastalıklara bağlı (bağ dokusu hastalıkları, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, portal hipertansiyon, doğumsal kalp hastalıkları, şistozomiyazis), uzun dönem kalsiyum kanal blokörüne yanıtı olan PAH, venöz kapiller bulguların dâhil olduğu PAH ve yenidoğanın perzistan pulmoner hipertansiyonu yer almaktadır⁽¹⁾. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (Grup 1) tanısı diğer grup hastaların dışlanması esasına dayanır. Sık görülen semptomlar dispne, yorgunluk ve göğüs ağrısıyken, daha ender görülen semptomlar ise çarpıntı, baş dönmesi ve senkoptur. Hastaların çoğunda başvuru anında PAH'ın geri döndürülemez ileri evre bulguları hâkimdir. Semptomların non-spesifik olması, nispeten az bilinen bir hastalık olması ve kesin tanı konulması için invaziv yöntemlere gereksinim duyulması nedeniyle genellikle tanıda gecikmeler olmaktadır.

İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) prevalansı milyonda 5-20 ve sıklığı her yıl milyonda 1.0-3.3 olgu olarak bildirilmekle birlikte, ülkeye ve bölgeye göre değişmektedir. Teşhis sırasında, İPAH evresi sıklıkla ilerlemiş olup, medyan sağkalım 3 yıldan daha azdır. İPAH için henüz elimizde kür sağlayıcı bir tedavi yoktur. Yakın geçmişe kadar tedavisi hemen hemen olanaksız olarak görülen bu hastalığın yönetiminde son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur. Tedavi seçeneklerindeki bu gelişmeler hastaların semptomlarında, egzersiz kapasitelerinde ve hemodinamik değerlerinde iyileşmelere yol açmıştır⁽²⁾. Ancak, tedavinin sağkalıma ve yaşam kalitesine katkısı sınırlıdır^(3,4). Çalışmamızda kliniğimizde PAH tanısı ile

takip edilen hastaların klinik özelliklerinin, tedavi etkinliğinin ve hasta sağkalımının belirlenmesi ve bunları etkileyen faktörlerin saptanmasını amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde takip edilen PAH tanılı toplam 43 hastanın Mart 2005-Eylül 2012 tarihleri arasındaki verileri retrospektif olarak incelendi (retrospektif gözlemsel kohort çalışması). Tüm hastalarda pulmoner hipertansiyon tanısı dinlenme hâlinde sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncında (oPAB) ≥ 25 mmHg olması şeklinde tanımlandı^(5,7). On sekiz yaşından küçükler, 2015 European Society of Cardiology (ESC) / European Respiratory Society (ERS) pulmoner hipertansiyon kılavuzundaki klinik sınıflamadaki grup 1 dışındaki etiyo-lojiye sahip olanlar, malignite tanısı olan hastalar çalışmadan dışlandı⁽⁷⁾. Hasta dosyalarından şu veriler değerlendirilme-yeye alındı: Tanı tarihindeki yaş, cinsiyet, takip süresi (ay), tanı gecikme süresi (ay), birincil tanı (etiyo-loji), başlangıç ve 12-24. ay takiplerindeki Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfları (DSÖ-FS), 6 dk. yürüme mesafesi (6DYM), hemodinamik parametreler (ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı (PAB sistolik [mmHg]) ve sağ kalp kateterizasyonu PAB ortalama [mmHg]) ve tedavide kullanılan ilaçlar (bosentan, iloprost, sildenafil). Takipte primer sonlanım noktası ölüm olarak belirlendi. Çalışmamızın etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.06.2012 tarihinde A-16 karar numarası ile alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, medyan (ortanca), çeyrekler arası genişlik (ÇAG: IQR: Interquartile range), standart hata ve standart sapma olarak, nominal değişkenler için olgu sayısı ve yüzde (%) şeklinde belirtildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları

Shapiro-wilk testi ile sınılandı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler parametrik testler kullanılarak grup sayısı 2 olduğunda student t testi ile grup sayısı 2'den fazla olduğunda ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler ise non-parametrik testler kullanılarak grup sayısı 2 olduğunda Mann-Whitney U testi ile grup sayısı 2'den fazla olduğunda ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Hastaların başlangıç ile tedavi sonrasındaki (24. ay) 6DYM ve hemodinamik parametrelerindeki değişimin kıyaslanması için paired sample t test kullanıldı. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken Fisher's exact ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier ve Log Rank testleri kullanıldı. Mortaliteyi etkileyen bağımsız faktörlerin saptanması için çoklu değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda SPSS 17.0 (SPSS inc, ABD) istatistik programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 43 hasta (K/E: 35/8, medyan (ÇAG) yaş: 57 (16) yıl) alındı. Etiyolojiye göre sınıflandırıldığında 22 hastada (%51) BDH (Bağ Dokusu Hastalığı) (19 hasta skleroderma, 1 hasta Sjögren sendromu, 1 hasta sistemik lupus eritematozus, 1 hasta mikst konnektif bağ dokusu

hastalığı), 15 (%34) hastada İPAH, 6 (%13) hastada KKH (Konjenital Kalp Hastalığı) saptandı. BDH grubundaki hastaların yaş ortalamasının diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.032$). Gruplar arasında cinsiyet, takip süresi, tanı gecikme süresi, başlangıç ve son DSÖ-FS evreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızdaki hastaların büyük kısmı ileri evre DSÖ-FS'ye sahipti (DSÖ-FS I hasta yok, 12 hasta DSÖ-FS II'de, 21 hasta DSÖ-FS III'te, 10 hasta DSÖ-FS IV'te). Medyan (ÇAG) 23 (25.7) ay takip süresi boyunca 20 hasta (%46,5) yaşamını yitirdi, etiyolojik gruplar arasında mortalite açısından fark görülmedi (Tablo 1). Tüm hastaların ve tanı gruplarının başlangıç ve takiplerdeki 6DYM ve hemodinamik parametreleri incelendiğinde, tüm hastalarda ve gruplarda takiplerdeki (12. ve 24. ay) 6DYM'de istatistiksel anlamlı derecede olmasa da iyileşme olduğu görüldü. Aynı şekilde takiplerdeki (12. ve 24. ay) sağ kalp kateterizasyon PABortalama (mmHg) basınçlarında istatistiksel anlamlı derecede olmasa da gerileme olduğu belirlendi. Gruplar kıyaslandığında, KKH grubunda başlangıçta sağ kalp kateterizasyon PABortalama (mmHg) ve takipte 2. yıl ekokardiyografide PABsistolik (mmHg) basınçlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 2). Başlangıç tedavisi olarak 32 (%74.4) hastanın bosentan, 9 (%21) hastanın inhaler iloprost, 1 (%2,3) hastanın sildenafil ve 1 (%2.3) hastanın kombinasyon tedavisi

Tablo 1. Tüm hastaların ve tanı gruplarının demografik ve klinik özellikleri.

Parametre	Toplam (n= 43)	BDH (n= 22)	İPAH (n= 15)	KKH (n= 6)	P*
Yaş (yıl)	57 (16)	62 (19)	50.5 (17)	47,5 (16.3)	0.032
Cinsiyet (K / E)	35/8	19/3	11/4	5/1	0.608
Takip süresi (ay)	23 (25,7)	22 (26)	37.6 (31.7)	15 (35.5)	0.570
Tanı gecikme süresi (ay)	30 (42)	24 (60)	36 (21)	36 (28)	0.929
Başlangıç DSÖ-FS (2/3/4)	12/21/10	2/14/6	8/5/2	2/2/2	0.050
Son DSÖ-FS (2/3/4)	5/22/15	2/12/8	3/8/4	0/3/3	0.384
Eksitus (n, %)	(20, %46,5)	(13, %59)	(4, %26.6)	(3, %50)	0.156

BDH: Bağ Dokusu Hastalığı, İPAH: İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon, KKH: Konjenital Kalp Hastalığı, DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıfları
Veriler Medyan (Medyan) ve Çeyrekler Arası Genişlik (ÇAG) olarak sunulmuştur.

*Kruskal Wallis testi

Tablo 2. Tüm hastaların ve tanı gruplarının başlangıç ve takiplerdeki 6 dakika yürüme mesafesi ve hemodinamik parametreleri.

Parametre	Tüm hastalar (n= 43)	BDH (n= 22)	İPAH (n= 15)	KKH (n= 6)	P**
Altı Dakika Yürüme Mesafeleri (metre)					
Başlangıç	272 (219)	228 (164)	282.5 (274.5)	351 (282.5)	0.379
12. ay	344 (162)	325.5 (150)	352 (168)	441 (173)	0.654
24. ay	336 (216.5)	307.7 (219.8)	403 (232)	408 (241)	0.425
Değişim (p*)	0.494	0.449	0.863	-	
Ekokardiyografide PABsistolik (mmHg)					
Başlangıç	65 (30)	65 (45)	65 (27.5)	85 (31.4)	0.244
12. ay	62 (38.7)	65 (35)	55 (46.2)	100 (48.2)	0.117
24. ay	65 (37)	50 (40)	67.5 (27.5)	115 (41.5)	0.065
Değişim (p*)	0.131	0,104	0.651	0,323	
Kateterizasyon PABortalama (mmHg)					
Başlangıç	42 (26)	35 (16)	45 (27)	441 (173)	0.024
12. ay	47.5 (18.7)	41 (24,7)	50 (18.2)	-	0.196
24. ay	36 (23)	24 (0)	49 (24)	-	0.221
Değişim (p*)	0.723	-	0.242	-	

BDH: Bağ Dokusu Hastalığı, İPAH: İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon, KKH: Konjenital Kalp Hastalığı, 6DYM: 6 Dakika Yürüme Mesafesi, PAB: Pulmoner Arteriyel Basınç

Veriler Medyan (Medyan) ve Çeyrekler Arası Genişlik (ÇAG) olarak sunulmuştur.

*Başlangıç ile 24. ay arasındaki değişim (Paired sample t testi)

**Kruskal Wallis testi

aldığı saptandı. Bosentan alan grupla inhale iloprost alan grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, takip süresi, tanı gecikme süresi, hastalık etiyojisi, başlangıç 6DYM ve hemodinamik parametreleri (ekokardiyografik ve sağ kalp kateterizasyonu PAB [mmHg]) arasında istatistiksel anlamlı fark

saptanmadı. Bosentan alan hastaların inhale iloprost grubuna göre başlangıçta daha düşük DSÖ-FS evresinde oldukları görüldü (p= 0,004). Mortalite oranı iloprost grubunda bosentan grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (%88.9'a karşılık %37,5, p= 0,009) (Tablo 3).

Tablo 3. Başlangıç tedavisi olarak Bosentan ve İloprost alan hastaların demografik, klinik ve hemodinamik parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametre	Bosentan (n= 32)	İloprost (n= 9)	P*
Yaş (yıl)	60,5 (19,5)	51 (8)	0.089
Cinsiyet (K/E)	25/7	8/1	0.659
Takip süresi (ay)	29 (32)	10 (27,5)	0.083
Tanı gecikme süresi (ay)	24 (42)	42 (45)	0.418
Başlangıç DSÖ-FS (2/3/4)	11/17/4	0/4/5	0.004
Son DSÖ-FS (2/3/4)	5/18/9	0/3/6	0.028
Etyoloji (BDH / İPAH / KKH)	17/11/4	4/3/2	0.795
Başlangıç 6DYM (metre)	272 (231,5)	280 (174)	0.251
Ekokardiyografide PABsistolik (mm Hg)	65 (35)	67,6 (35)	0.653
Kateterizasyon PABortalama (mm Hg)	42 (28,7)	36 (24)	0.560
Eksitus (n, %)	12 (%37,5)	8 (%88,9)	0.009

DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıfları, BDH: Bağ Dokusu Hastalığı, İPAH: İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon, KKH: Konjenital Kalp Hastalığı, 6DYM: 6 Dakika Yürüme Mesafesi, PAB: Pulmoner Arteriyel Basınç

Veriler Medyan (Medyan) ve Çeyrekler Arası Genişlik (ÇAG) olarak sunulmuştur.

*Mann-Whitney U testi

Tablo 4. Ölen ve yaşayan hastaların demografik, klinik ve hemodinamik parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametre	Ölenler (n= 20)	Yaşayanlar (n= 23)	P*
Yaş (yıl)	59 (17.2)	52 (16)	0.247
Cinsiyet (K / E)	16/4	19/4	0.828
Takip süresi (ay)	19 (26.8)	32,5 (38.5)	0.057
Tanı gecikme süresi (ay)	36 (48)	24 (24)	0.389
Başlangıç DSÖ-FS (2/3/4)	3/8/9	9/13/1	0.004
Son DSÖ-FS (2/3/4)	0/6/14	5/17/1	<0.001
Başlangıç tedavisi (Bosentan/İloprost/Diğer)	12/8/0	20/1/2	0.084
Başlangıç 6DYM (metre)	144 (197.5)	351 (227)	0.005
Ekokardiyografide PABsistolik (mmHg)	80 (35)	65 (24.5)	0.431
Kateterizasyon PABortalama (mmHg)	41 (27.5)	43 (20)	0.693

DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıfları, 6DYM: 6 Dakika Yürüme Mesafesi, PAB: Pulmoner Arteriyel Basınç Veriler Medyan (Medyan) ve Çeyrekler Arası Genişlik (ÇAG) olarak sunulmuştur.

*Mann-Whitney U testi

Tablo 5. Tüm hastaların ve etyolojiye, başlangıç tedavisine, başlangıç DSÖ-FS'ye göre grupların sağkalım analizi.

Parametreler	Sağkalım Süreleri (ay)		Sağkalım Oranları (%)			
	Ortalama±SH	Medyan±SH	1. Yıl	2. Yıl	3. Yıl	P*
Tüm Hastalar	45.8±5.5	36.3±4.1	%79.7	%64	%53.4	-
Etyolojiye Göre						
BDH	39.3±7.1	33.0±8.7	%74.9	%57.9	%40.6	0.147
İPAH	53.3±7.0	-	%92.9	%82.5	%70.7	
KKH	32±12.5	15±5.4	%60	%40	-	
Başlangıç tedavisine göre						
Bosentan	53.9±6.4	44±13.2	%86.2	%70.2	%65.5	0.001
İloprost	18.8±4.9	24±11,3	%51.9	%38.9	%13	
Başlangıç DSÖ-FS'ye göre						
DSÖ-FS II	40.7±4.3	39.0±4.1	%100	%88.9	%66.7	<0.001
DSÖ-FS III	56.6±7.2	-	%95	%77.2	%65.3	
DSÖ-FS IV	13.4±4.0	10.0±2.6	%50	%15	-	

SH: Standart Hata, BDH: Bağ Dokusu Hastalığı, İPAH: İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon, KKH: Konjenital Kalp Hastalığı, DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıfları

Veriler ortalama, medyan, standart hata ve % olarak sunulmuştur.

*Kaplan-Meier ve Log Rank testleri

SAĞKALIM ANALİZİ SONUÇLARI

Çalışmamızda, 43 hastanın 20'si (%46,5) yaşamını yitirdi. Mortalite nedenleri olarak 9 hastada solunum yetmezliği, 5 hastada kardiyak nedenler, 2 hastada böbrek yetmezliği saptandı. Dört hastada mortalitenin nedeni saptanamadı. Hastaları ölenler ve yaşayanlar olarak gruplandırıldığında 2 grup arasında yaş, cinsiyet, tanı gecikme süresi ve başlangıçtaki hemodinamik parametreleri (eko-

kardiyografik ve sağ kalp kateterizasyonu ile bakılan PAB) açısından anlamlı fark saptanmadı. Yaşayanlara göre ölen hastaların istatistiksel anlamlı olarak başlangıç ve son DSÖ-FS evrelerinin daha ileri, başlangıç 6DYM'lerinin daha kısa olduğu görüldü. Yaşayan hastaların başlangıç tedavisinde daha yüksek oranda bosentan aldıkları görüldü (Tablo 4). Tüm hastaların ortalama sağkalım süresi 45.8±5,5 ay olarak saptandı (Tablo 5). PAH etiyojisine göre hasta sağkalım süreleri

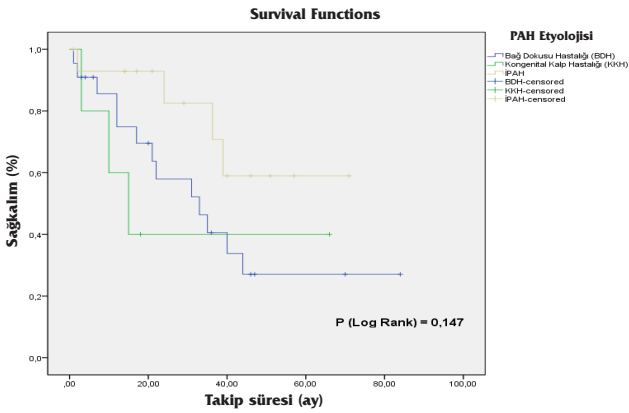
Tablo 6. Hasta sağkalımı üzerine etkili faktörlerin Cox regresyon analizi ile belirlenmesi.

Parametre	B değeri	P*	Exp B	
Başlangıç 6DYM	-0.002	0.565	0.998	0.989-1.006
Etyoloji:				
BDH				
İPAH	-1.023	0.204	0.360	0.074-1.743
KKH	1.070	0.396	2.916	0.247-34.43
Başlangıç tedavisi:				
Bosentan				
İloprost	1.128	0.114	3.091	0.763-12.522
Başlangıç DSÖ-FS Evresi:				
DSÖ-FS II				
DSÖ-FS III	1.098	0.353	2.997	0.296-30.346
DSÖ-FS IV	2.690	0.036	14.72	1.193-181.679

Enter Method, Omnibus Test İstatistik Değeri: 53.41, Model Önemlilik Değeri (p)= 0,003

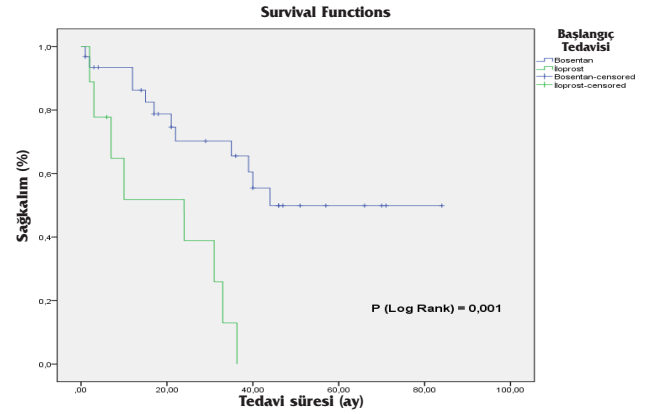
6DYM: 6 Dakika Yürüme Mesafesi, BDH: Bağ Dokusu Hastalığı, İPAH: İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon, KKH: Konjenital Kalp Hastalığı, DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıfları

* Çoklu değişkenli Cox regresyon analizi



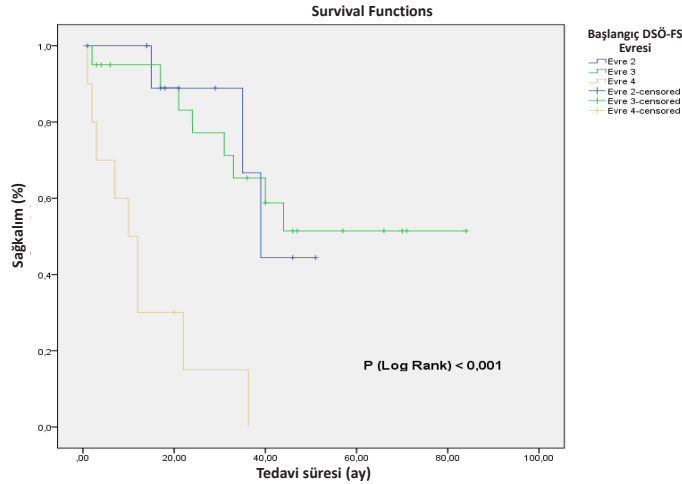
Şekil 1. PAH etyolojisine göre Kaplan-Meier sağkalım grafiği.

açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p= 0.147) (Tablo 5, Şekil 1). Başlangıç tedavileri ile sağkalım süresinin ilişkisi araştırıldığında; bosentan alan hastaların sağkalım süresi, inhaler iloprost alanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulundu (ortalama 53.9±6.4 aya karşılık 18.8±4.9 ay, p=0.001) (Tablo 5, Şekil 2). Başlangıç DSÖ-FS evrelerine göre bakıldığında DSÖ-FS IV olan hastalarda sağkalım süresinin istatistiksel anlamlı olarak daha kısa olduğu saptandı (DSÖ-FS II ve IV için sırasıyla ortalama



Şekil 2. Başlangıç tedavisi seçeneklerine göre Kaplan-Meier sağkalım grafiği.

40.7±4.3 aya karşılık 13.4±4 ay, p<0.001) (Tablo 5, Şekil 3). Çoklu değişkenli Cox regresyon analizinde (Enter Method, Omnibus test istatistik değeri: 53.41, model önemlilik değeri (p)= 0.003) başlangıç DSÖ-FS'nin ileri evrede olmasının, hasta sağkalımını etkileyen en önemli bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı (Odds ratio: 14.72, p=0.036). Hastalık etiyolojisi, başlangıç tedavisi ve başlangıç 6DYM'nin hasta sağkalımını bağımsız bir şekilde etkilemediği belirlendi (Tablo 6).



Şekil 3. Başlangıç DSÖ-FS'ye göre Kaplan-Meier sağkalım grafiği.

TARTIŞMA

PAH ilerleyici, yaşam beklentisi az ve ender görülen bir hastalıktır. Yakın geçmişe kadar tedavisinin hemen hemen olanaksız olduğu düşünülün bu hastalığın yönetiminde son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur. Ancak tedavinin sağkalıma ve yaşam kalitesine katkısı sınırlıdır (3,4). Çalışmamızda, PAH tanılı hastaların klinik özelliklerinin, tedavi etkinliğinin ve sağkalıma etkili faktörlerin saptanmasını amaçladık.

Literatürle (8) uyumlu olarak çalışmaya katılan hastalarımızda kadın hâkimiyeti (K/E: 35/8) vardı. Hastalarımızın medyan (ÇAG) yaşları 57 (16) yıl idi. Thenappan ve ark. çalışmalarında, PAH hastalarının yaş ortalamasını 48 yıl, Rich ve ark. ise 36 yıl olarak saptamışlardır (9,10). Shapiro ve ark.'nın (11) çalışması PAH'ın %8,5 oranında 70 yaşın üzerinde bulgu verebileceğini göstermektedir. Literatürdeki çalışmalarda, yaş ortalamasının giderek artmasının ve çalışmamızdaki yaş ortalamasının nispeten yüksek olmasının nedeni çok ender görülen bu hastalığın tanısında gecikmelerin olması olabilir. Bu düşünceye uygun olarak biz de hastalarımızda tanı gecikme süresini medyan (ÇAG) 30 (42) ay olarak belirledik. Bu nedenle progresif ve inatçı dispne, göğüs ağrısı, senkop, hâlsizlik gibi semptomların varlığında ayırıcı tanı

da PAH akla gelmeli ve ileri tetkik yapılmalıdır.

PAH tanısının konulması, hastalık şiddetinin evrelemesi ve takibinde klinik (DSÖ-FS, 6DYM) ve hemodinamik parametreler (ekokardiyografide ve sağ kalp kateterizasyonunda PAB [mmHg]) kullanılmaktadır. Farklı kişiler tarafından yapılan ölçümler arasında büyük değişkenlik olmakla birlikte, DSÖ-FS'nin sağkalımın güçlü bir prediktörü olduğu bilinmektedir. Tedavi edilmeyen İPAH hastalarına ait geçmiş veriler medyan sağkalımın DSÖ-FS I- II/III/IV'de sırasıyla 6 yıl/2,5 yıl/6 ay olduğunu göstermektedir (12). Literatürde belirtilen, sağkalıma pozitif etkisi olan ve tedavide hedef olarak gösterilen bazı parametreler: DSÖ-FS evre I-II hastalar, 6DYM $\geq 380-440$ metre olanlar, kardiyak indeksin 2,5–3.0 Litre/dakika/m²'nin üzerinde olması, sağ atriyum basıncının <8 mmHg ve beyin natriüretik peptid seviyesinin normal düzeyde olması (0-99 ng/L) olarak bildirilmiştir (13). Literatürle uyumlu olarak biz de başlangıç DSÖ-FS evresi arttıkça hastaların sağkalım sürelerinin kıaldığını saptadık (Tablo 5, Şekil 3). Çoklu değişkenli Cox regresyon analizinde hastalık etiyojisi, başlangıç tedavisi ve başlangıç 6DYM'nin hasta sağkalımını bağımsız bir şekilde etkilemediğini, başlangıç DSÖ-FS'nin ileri evrede olmasının hasta sağkalımını etkileyen en önemli bağımsız prognostik faktör olduğunu belirledik (p= 0,036,

Tablo 6). Bu nedenle DSÖ-FS'nin PAH hastalarında sağkalımın öngörülmesi açısından çok değerli olduğunu ve tanı anında ve takiplerde kesinlikle araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

6DYT (6 Dakika Yürüme Testi) ucuz, pratik ve efor kapasitesini iyi yansıtan bir testtir. Miyamoto ve ark.'na göre, 332 metre, Sitbon ve ark.'na göre ise 250 metre'nin altındaki 6DYM'nin olumsuz prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir ^(14,15). Belirli bir değerden çok hastanın kendi değerlerinin karşılaştırılmasının takipte klinisyen için daha kolay anlaşılır sonuçlar vereceği görüşü yaygındır. Çalışmamızda, 6DYM'nin tüm hastalarda tedavi sonrası başlangıç değerlerine göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da artış gösterdiği görüldü. Ölen hastaların yaşayanlara göre başlangıç 6DYM'nin anlamlı olarak daha düşük (medyan (ÇAG) 144 (197,5) metreye karşılık 351 (227) metre, $p=0.005$) olduğunu, ancak Cox regresyon analizinde 6DYM'nin mortalitenin bağımsız bir prediktörü olmadığını belirledik. Bu durum, 6DYM'nin ortopedik faktörlere ve hastanın anlık durumuna göre değişmesi, değerlendirilmenin subjektif olması ve çalışmamızdaki hasta sayısının nispeten düşük olması ile açıklanabilir. Yine de PAH hastalarının fonksiyonel durumunu belirlemek ve takip etmek için 6DYT'nin düzenli aralıklarla yapılmasını öneriyoruz.

Çalışmamızda, BDH grubu hariç tüm gruplarda ekokardiyografi ile ölçülen PAB'da artış olmasına rağmen, sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen basınçlarda düşüş eğilimi saptandı (Tablo 2). Bu bulgu ekokardiyografinin PAB ölçümünde kateterizasyon kadar kesin sonuçlar vermediği ve bu 2 tetkikin korele olmadığı bilgisiyyle örtüşmektedir. Bu nedenle hastaların ekokardiyografik tarama ve takibine ek olarak, hekim tarafından gerekli görüldüğü ve hastanın işleme ilgili ciddi riskler taşımadığı durumlarda sağ kalp kateterizasyonuna başvurulmalıdır. Sağ kalp kateterizasyonu PAH tanısında altın standart yöntem olup, deneyimli merkezlerde uygulandığında morbiditesi ve mortalitesi düşük olan bir işlemdir. Ayrıca pulmoner

venöz hipertansiyonu dışlamak, intrakardiyak şantları saptamak, hemodinamik bozukluğu derecelendirmek, akut vazodilatör yanıtı belirlemek ve eşzamanlı koroner anjiyografi yapmak da olasıdır ⁽⁷⁾.

PAH hastalarında sağkalım analizinin yapıldığı bir meta-analizde genel mortalitenin 14.3 haftalık ortalama takip süresi için %3.8 (aylık %1.1) olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁶⁾. Hurdman ve ark.'nın ⁽¹⁷⁾ çalışmasında, ortalama 2.9 yıllık takip süresinde PAH hastalarında 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %88 ve %68 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza alınan 43 hastanın 20'si (%46,5) yaşamını yitirdi. Tüm hastalar için sağkalım oranlarını 1, 2 ve 3. yıllarda sırasıyla %79.7, %64 ve %53.4 saptadık. Mortalite nedenleri olarak 9 hastada solunum yetmezliği, 5 hastada kardiyak nedenler, 2 hastada böbrek yetmezliği olduğu görüldü. Dört hastada mortalitenin nedeni saptanamadı. Ölenlerin yaşayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak başlangıç ve son DSÖ-FS'leri daha ileri evre, başlangıç 6DYM'leri daha kısa hastalar olduğunu gördük (Tablo 4). Çalışmamızda PAH etiyojisi olarak 22 hastada BDH, 15 hastada iPAH, 6 hastada KKH saptandı. BDH grubunda sklerodermalı hastaların çoğunlukta olduğunu gördük. Literatürde BDH ilişkili PAH hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğu bilinmektedir ^(18,21). Ancak, çalışmamızda BDH grubu çoğunlukta olmasına rağmen, PAH etiyojistik grupları arasında sağkalım açısından fark saptamadık. Hastanemizin pulmoner hipertansiyon merkezi olması nedeniyle Romatoloji Kliniği ile koordine şekilde çalışarak bu hastaların kliniğimizde PAH gelişimi açısından erkenden takip altına alınması, araştırmamızın hasta sayısının kısıtlı ve retrospektif bir çalışma olması bu sonucu doğurmuş olabilir.

PAH tamamen düzelme olasılığı olmayan bir hastalıktır. Tedavinin amacı hastanın sağ kalp yetmezliğinin henüz gelişmediği kabul edilebilir bir fonksiyonel evrede (Örn. Evre 1 veya 2) ideal olarak progresyonsuz-stabil tutulmasıdır. PAH tedavisinde genel önlemler (gebelikten kaçınma,

aşılma, egzersiz rehabilitasyonu, psikososyal destek vb.), destek tedavisi (diüretik, oksijen, antikoagülan vb.) ve özgül ilaç tedavisi tavsiye edilmektedir. Modern özgül ilaç tedavisiyle hastaların semptomatik durumunda anlamlı düzelmeye sağlanmakta ve klinik tablonun kötüleşme hızı yavaşlamaktadır. Güncel özgül ilaç tedavisi 5 gruptan 10 adet ilacı içermektedir. Bunlar; endotelin reseptör antagonistleri (ERA) (bosentan, ambrisentan, macitentan) ve fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörleri (sildenafil, tadalafil), çözünebilir guanilat siklaz (çGS) stimülatörü riociguat, prostasiklin analogları (epoprostenol, iloprost, terprostnil) ve prostasiklin reseptör agonisti seleksipagdir ⁽²²⁾. Mevcut rehberler hastalığı 1 yıllık sağkalıma göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırmakta ve tedavi seçimi bu gruplamaya göre yapılmaktadır ⁽⁷⁾. Düşük ya da orta riskli hastalara başlangıçta ya da erken dönemde ERA ile PDE5 inhibitörleri veya çGS stimülatörü ile kombinasyon tedavisi ^(23,25), yüksek riskli gruplara ise ERA, bir PDE5 inhibitörü ya da bir çGS stimülatörü ve parenteral uygulanan bir prostasiklin analogunun bulunduğu üçlü kombinasyon tedavisi önerilmektedir ⁽²²⁾. Literatürde bu ilaçların etkinlik açısından birbiri ile karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda, yalnızca 1 hastanın kombinasyon tedavisi aldığını saptadık. Bu durumun verilerin toplandığı 2012 yılında hastalara başlangıçta kombinasyon tedavisinin rutin olarak verilmemesine, ilaçların geri ödeme koşullarına, retrospektif çalışma dizaynına ve toplam hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. BREATHE-2 çalışmasında, epoprostenol ile epoprostenol+bosentan kombinasyonu karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi sonuçlar vermiştir. SERAPH çalışmasında ise bosentan ile bosentana sildenafil eklenen gruplar karşılaştırılmış ve bosentana sildenafil eklenmesinin sağ ventrikül boyutlarını azalttığı, kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağladığı ve egzersiz kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir ^(26,27). Çalışmamızda, mortalite oranını iloprost grubunda bosentan grubuna göre anlamlı derecede

daha yüksek saptadık (%88.9'a karşı %37,5, $p=0.009$). Her ne kadar bosentanın PAH tedavisinde etkili bir ilaç olduğu gösterilmiş olsa da ⁽²⁸⁾, çalışmamızda bosentan grubundaki hastaların başlangıçta daha düşük DSÖ-FS'de olmasının sağkalımın bosentan lehine daha iyi çıkmasının nedeni olduğunu düşünüyoruz (Tablo 3, Şekil 2). Univariante analizlerde mortalite ile ilişkisi olduğu saptanan faktörler ile (başlangıç 6DYM, hastalık etiyojisi, başlangıç tedavisi ve başlangıç DSÖ-FS evresi) oluşturulan çoklu değişkenli Cox regresyon analizi modelinde başlangıç tedavisi ile sağkalım arasında bağımsız bir ilişkinin saptanmaması bu düşüncemizi destekler niteliktedir (Tablo 6).

Çalışmamız tez çalışması niteliğinde olup, 2015 ESC/ERS kılavuzunda belirtilen tanım ve sınıflama doğrultusunda hazırlanmıştır. Hasta sayıları hastalığın çok ender görülmesi nedeni ile görece az olup, tüm değerlendirmeler bu durum göz önüne alınarak yapılmıştır. 2018 yılında Nice'de düzenlenen VI. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda Grup 1 (prekappiller) hastalar için hemodinamik tanım 'SKK'da ortalama PAB >20 mmHg ve pulmoner kapiller uç basıncın ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler rezistansın ≥ 3 Wood Ünitesi olarak güncellenmiştir ⁽¹⁾. Bu durum ve sempozyumda yapılan değişiklikler çalışmamızın sonuçlarını etkilememekle birlikte yeni çalışmalar güncel literatür doğrultusunda şekillendirilmelidir.

SONUÇ

PAH hastalarında mortalite oranı özgül ilaç tedavisine rağmen, hâlen çok yüksektir. DSÖ-FS'nin ileri evrede olması hasta sağkalımının güçlü bir prediktörüdür. Çalışmamızda, bosentan alan hastaların sağkalımı inhaler iloprost alanlara göre daha iyi gibi görünse de bu yargıya varabilmek için prospektif ve daha büyük çalışmalara gereksinim vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışmamızın etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.06.2012 tarihinde A-16 karar numarası ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından bildirilmiş çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the local ethics committee (Istanbul University - Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine) on 15.06.2012 with the decision number A-16.

Conflict of Interest: None declared.

KAYNAKLAR

- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
- Bergemann R, Allsopp J, Jenner H, Daniels FA, Drage E, Samyshkin Y, et al. High levels of healthcare utilization prior to diagnosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension support the feasibility of an early diagnosis algorithm: The SPHlnX project. *Pulm Circ*. 2018;8(4):1-9. <https://doi.org/10.1177/2045894018798613>
- Öngen Z, Öngen G. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisinde Yeni Ufuklar. Kaymaz C, Küçükoğlu M.S. Pulmoner Hipertansiyon. Aves Yayıncılık 2012:347-355.
- Matsubara H, Ogawa A. Treatment of idiopathic/hereditary pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol*. 2014;64(4): 243-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2014.06.009>
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;(34):888-94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
- Simonneau G, Gatzoulis M.A, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension, *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. "2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)." *Eur Heart J*. 2015;37(1):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC>
- Thenappan T, Shah SJ, Rich S and Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1103-10. <https://doi.org/10.1183/09031936.00042107>
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216-23. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216>
- Shapiro BP, McGoan MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest*. 2007;131(1):94-100. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1571>
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343>
- Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, Savale L, Cottin V, Jaïs X, et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1727-36. <https://doi.org/10.1183/13993003.02043-2015>
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1): 487-92. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.9906015>
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):780-8. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02012-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02012-0)
- Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*.

- 2009;30(4):394-403.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp022>
17. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: Assessing the spectrum of pulmonary hypertension Identified at a Referral centre. *Eur Respir J*. 2012;39(4):945-55.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00078411>
 18. Rosenblum WD. Pulmonary arterial hypertension: Pathobiology, diagnosis, treatment, and emerging therapies. *Cardiol Rev*. 2010;18(2):58-63.
<https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e3181cd2c9e>
 19. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Housten-Harris T, Hummers L, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):3043-50.
<https://doi.org/10.1002/art.22069>
 20. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest*. 2003;123(2):344-50.
<https://doi.org/10.1378/chest.123.2.344>
 21. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):569-77.
<https://doi.org/10.1002/art.24267>
 22. Hoepfer MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:73-84.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0073>
 23. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834-44.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687>
 24. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>
 25. Lajoie AC, Lauziere G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):291-305.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00027-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00027-8)
 26. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie' N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24(3):353-9.
<https://doi.org/10.1183/09031936.04.00028404>
 27. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1292-7.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200410-1411OC>
 28. Kuang HY, Wu YH, Yi QJ, Tian J, Wu C, Shou WN, et al. The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(10):e0075.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010075>