doi • 10.5578/tt.53798

Tuberk Toraks 2017;65(3):237-244

Geliş Tarihi/Received: 01.03.2017 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 06.03.2017

DERLEME
REVIEW

Şistosomiyazis ve pulmoner hipertansiyon

Nazan ŞEN¹

¹ Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

¹ Clinic of Chest Diseases, Adana Dr. Turgut Noyan Practice and Research Center, Baskent University, Adana Turkey

ÖZET

Şistosomiyazis ve pulmoner hipertansiyon

Şistosomiyazis dünyada en sık görülen paraziter hastalıklardan biridir. Dünya üzerinde yetmişten fazla ülkede endemik olup, 200 milyondan fazla kişi şistosoma ile infektidir. Pulmoner hipertansiyon (PHT) şistosomiyazisin kronik komplikasyonlarından biridir. Şistosoma ilişkili PHT (Ş-PHT)'nin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte parazitik arter embolizasyonu, pulmoner arteriopati ve portopulmoner hipertansiyon gibi birkaç mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Ş-PHT'de pulmoner damarlardaki patolojik değişiklikler idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) ile benzer bulunmuştur. Şistosomiyazisin, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'un en sık nedenlerinden biri olması hastalık hakkında bilgilerimizi artırmanın önemini vurgulamaktadır. PAH tedavisindeki gelişmeler son yirmi yılda prognozda iyileşme, yaşam beklentisi ve yaşam kalitesinde anlam- lı artışa neden olmuş ve Ş-PHT'nin önemi daha da artmıştır. Şistosomiyazis pirazikuantel ile tedavi edilir. Bununla birlikte bu tedavinin PHT için etkin olduğu yönünde çok az kanıt vardır. Antihelmintik ilaçlar hastalıkta anlamlı bir iyileşmeye neden olmamakla birlikte, yararlı etkileri vardır ve progresyon hızını yavaşlatabilirler. Şistosoma ilişkili PAH (Ş-PAH)'lı hastalarda PAH spesifik tedavilerin kulla- nımı prognozu iyileştirebilir. Bununla birlikte klinik çalışmaların yetersizliği ve hastalığın endemik olduğu bölgelerdeki kısıtlı kaynaklar bu pahalı ilaçların geniş çapta kullanımlarına olanak tanımamaktadır. Bu tedavilerin etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla çalışma- lara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Şistosomiyazis, pulmoner hipertansiyon

SUMMARY

Schistosomiasis and pulmonary hypertension

Schistosomiasis is one of the most prevalent parasitic diseases in the world. It is endemic in more than 70 countries, and more than 200 million people worldwide are infected with Schistosoma. Pulmonary hypertension (PHT) is one of the chronic complications of schistosomiasis. The exact pathogenesis of schistosomiasis-associated pulmonary hypertension (S-PHT) remains unclear, although several mechanisms such as parasitic arterial embolisation, pulmonary arteriopathy, and portopulmonary hypertension have been suggested. Pathological pulmonary vascular changes in S-PHT were found similar to those in idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). The fact that schistosomiasis is one of the most common causes of pulmonary arterial hypertension (PAH), particularly in the developing countries, underlines the importance

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Nazan ŞEN

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, ADANA - TURKEY

e-mail: nazansen68@gmail.com

of enhancing our knowledge on this disease. Developments in the treatment of PAH have resulted in improved prognosis and significant increase in life expectancy and quality of life in the last two decades, which has enhanced the importance of S-PHT. Schistosomiasis is treated with praziquantel. Nevertheless, there is limited evidence that this treatment is effective for PHT. Although antihelmintic medications do not lead to significant improvement, they have beneficial effects and may slow down disease progression. Using PAH-specific treatments in the patients with schistosomiasis-associated PAH (S-PAH) can improve prognosis. However, inadequate clinical studies and limited sources in the endemic regions restrict extensive usage of these expensive medications. Further studies are required to determine the efficacy of these treatment modalities.

Key words: Schistosomiasis, pulmonary hypertension

GİRİŞ

Şistosomiyazis ilk olarak Theodor Bilharz tarafından 19. yüzyılda tanımlanmıştır. Hastalığa *Schistosoma* denilen parazitik trematod neden olur. Şistosomiyazis dünya genelinde malarya ve amebiyazisten sonra en sık görülen üçüncü paraziter hastalıktır (1,2). Akut ve kronik hastalık olarak karşımıza çıkabilir. Akut şistosomiyazis genellikle kendini sınırlayan benign bir hastalıkken, kronik formu ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir (1). Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) kronik şistosomiyazisin en ağır komplikasyonlarından biri olup sağ kalp yetmezliği ve ölüme sonuçlanabilir (1,3).

Patogeneze parazitik arter embolizasyonu, pulmoner arteriopati ve portopulmoner hipertansiyon gibi birkaç mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir (1). Bu hastalıktan ölen kişilerin akciğerlerinde çok sayıda parazit yumurtası görülmüş ve uzunca bir süre, pulmoner hipertansiyonun (PHT) ve sağ kalp yetmezliğinin bu yumurtaların yol açtığı mekanik obstrüksiyona bağlı olduğu düşünülmüştür (4,5). Sonraları ise hastalıklı kişilerin akciğerlerinden yapılan çalışmalarda pleksiform lezyonların ve idiyopatik PAH (İPAH)'a benzer başka patolojik bulguların varlığı gösterilmiştir. Böylelikle şistosoma ilişkili PAH (Ş-PAH), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bağ doku hastalığı ve İPAH gibi grup 1 hastalık olarak sınıflandırılmıştır (6).

Şistosomiyazisin, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, PAH'ın en sık nedenlerinden biri olması hastalık hakkında bilgilerimizi artırmanın önemini vurgulamaktadır. PAH tedavisindeki gelişmeler son yirmi yılda prognozda iyileşme, yaşam beklentisi ve yaşam kalitesinde anlamlı artışa neden olmuş ve şistosomiyazis ilişkili PHT (Ş-PHT)'nin önemi daha da artmıştır (1,3).

EPİDEMİYOLOJİ

Şistosomiyazisin en sık görüldüğü bölge Afrika'dır. Enfeksiyona Güney Amerika, Karayip Adaları, Orta Doğu ve Asya'nın bazı bölgelerinde de sık rastlanır.

Dünya genelinde yetmişten fazla ülkede endemik olup, 200-300 milyon kişinin enfekte ve 120 milyon kişinin semptomatik olduğu tahmin edilmektedir (1,2,7,8). Enfekte olguların %85'i Sahra altı Afrika'da yaşamaktadır. Endemik bölgelerde tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı kronik form daha sıktır. En çok etkilenenler 5-20 yaş arası kişilerdir. İleri yaşlarda, yüksek risk grupları dışında, prevalans azalır. Daha küçük yaş grupları ve yenidoğanlarda sıklığı artmıştır (1).

Akut enfeksiyonu olan hastaların %20 kadarında kronik şistosomiyazis gelişebilir. En sık görülen kronik bulgu hepatosplenik hastalık olup kronik olguların yaklaşık %4-8'ini oluşturur (3). Etkenler daha çok *Schistosoma mansoni* ve *Schistosoma japonicum*'dur. Prospektif bir çalışmada *S. mansoni* kaynaklı hepatosplenik hastalığı olan olgularda sağ kalp kateterizasyonu ile PHT prevalansı %7.6 olarak bulunmuştur. PHT'nin %4.6'sı PAH iken, %3'ünde postkapiller PHT saptanmıştır (9). Bu durum PHT gelişiminde farklı patogenetik mekanizmaların varlığını düşündürmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada PAH olgu yükünün %20'sini Ş-PAH'ın oluşturduğu gösterilmiştir (10). Bu bulgular şistosomiyazisin yüksek prevalansı da göz önünde bulundurulduğunda, Ş-PHT'nun dünyada en sık PHT nedeni olduğu görüşünü güçlendirmektedir (3).

Kötü hijyenik koşullarda yaşayan bireylerin reinfeksiyonu, baraj yapımı gibi ekonomik gelişmeler ve sel gibi doğal afetler nedeniyle enfeksiyon, endemik bölgelerde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Praziquantel gibi tedavilerin etkinliğine rağmen, sosyal ve ekonomik güçlükler şistosomiyazisin kontrolünü zorlaştırmakta ve tek başına ilaç tedavisini yetersiz kılmaktadır (8). Buna dayanarak hastalığı daha iyi kontrol edebilmek ve tedavi sonuçlarını iyileştirmek amacıyla, özellikle ilaç tedavileri ve korunmaya yönelik yoğun bir ilgi olmuştur (1). PHT'de kullanılan yeni spesifik tedaviler şistosomiyazisli hastalarda çok fazla denenmemiştir ve hastalığın endemik olduğu gelişmekte olan ülkelerde, kaynakların kısıtlı olması nedeniyle genellikle kullanılamamaktadır (8).

PARAZİTOLOJİ

Günümüzde 24 şistosoma türü tanımlanmış olup sadece bir kısmı insanlar için patojendir. En patojen olanları primer olarak gastrointestinal hastalığa yol açan *S. mansoni* ve *S. japonicum* ve başlıca genitoüriner hastalığa yol açan *Schistosoma haematobium*'dur. *Schistosoma mekongi* ve *Schistosoma intercalatum* daha az görülür, fakat insanda hastalığa neden oldukları bilinmektedir (1).

Yaşam döngüleri parazitin yumurtalarını suya bırakması ile başlar (Şekil 1). Yumurtalar suyla temas ettiğinde içerisinden mirasidyalar çıkar ve salyangozları (parazit için ara konak) infekte eder. Mirasidyalar salyangoz içerisinde aseksüel olarak bölünür ve serkaryaları oluşturan sporokistlere dönüşür. Birkaç hafta sonra çok sayıda serkarya günlük sirkadiyen ritimle infekte salyangozlardan suya salınır. Sarkaryalar

1 mm uzunluğundadır ve karakteristik çatallı kuyrukları vardır. Salyangozlardan salındıktan sonra 24 saat yaşarlar ve su yüzeyinde yüzerler. Sarkaryalar infekte suda çalışan veya yıkanan insanların derisinden, proteolitik enzimlerini kullanarak 3-5 dakikada penetre olurlar. Parazit çatallı kuyruklarını atıp şistozomüle dönüşene kadar 1-2 gün ciltte kalır. Penetrasyon yerinde serkarya dermatiti olarak bilinen kaşıntılı, eritematöz bir nokta oluşur. Şistozomül kapiller ve lenfatik damarlara girer. Venöz sistemde migrasyon devam eder ve parazit akciğerlere ulaşır. Bu dönemde Katayama ateşi olarak bilinen kendini sınırlayan subakut bir hastalığa yol açar. Parazitler akciğerlerden sonra bir hafta içerisinde sistemik venöz dolaşım yoluyla portal venlere migre olur. Kırmızı kan hücrelerinden beslenmeye başlar ve 6-8 hafta içinde erişkin hale gelir. Portal venöz sistemde erişkin hale gelmiş parazitler çiftleşerek yumurta üretmeye başlar.

Şekil 1. Şistosomiyazisin yaşam döngüsü. Yumurtalar gaita ve idrarla atılır (1). Optimal şartlarda yumurtalar çatlar ve mirasidyalar salınır (2), yüzer ve salyangoz ara konağına penetre olur (3). Salyangozdaki evre iki kuşak sporokist (4) ve serkarya üretimini içerir (5). İnfektif serkaryalar salyangozlardan salındıktan sonra yüzer, insan cildini penetre eder (6), çatallı kuyruklarını atarak şistozomüle dönüşür (7). Şistozomül dokulara migre olur ve venlere yerleşme evresine girer (8,9). Erişkin parazitler insanlarda farklı bölgelerdeki mezenterik venüllere yerleşir, bu venüller her tür için ayrıdır (10). Örneğin *S. japonicum* için sıklıkla ince bağırsak drene eden süperior mezenterik vende (A), *S. mansoni* ise daha çok kalın barsak drene eden süperior mezenterik vende yerleşir (B). Her iki tür de her iki lokasyonda bulunabilir ve bu bölgeler arasında hareket ederler, böylelikle bir tür sadece tek bir bölgede bulunmaz. *S. haematobium* mesane venöz pleksusunda yerleşir (C), fakat rektal venüllerde de bulunabilir. Dişiler (7-20 mm, erkekler biraz daha küçüktür) yumurtalarını portal ve perivesikal küçük venüllere bırakır. Yumurtalar devamlı olarak bağırsak lümenine (*S. mansoni*, *S. japonicum*), mesane ve üreter lümenine (*S. haematobium*) doğru hareket eder ve sırasıyla gaita ve idrarla atılır (1). Bu şekil "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" izni ile alınmıştır.

Yumurtalar damar duvarını aşarak doku içerisine, bağırsak ve mesane lümenine geçer. Feçes veya idrarla dışarıya atılır ve döngü yeniden başlar. Bununla birlikte bazı yumurtalar bağırsak lümenine ilerlemez ve karaciğerin küçük venülleri içerisinde hapsolür. Burada güçlü bir antijenik yanıt oluşturarak periportal fibrozis ve ardından portal hipertansiyona yol açar. Bu durumda portokaval şantlar açılır, akciğere kan akımı artar, yumurtalar akciğer kapillerine taşınır ve buraya yerleşir (1,2,3,8).

Konakta parazitler otuz yıl kadar yaşar ve yumurta salmaya devam ederler. Parazit kalın dış tabakası sayesinde konak immün sistemi tarafından destrüksiyondan korunur. Bu durum uzun yaşam süresine olanak tanır (2,8). Kronik infeksiyonda başlıca lezyonlar parazite bağlı değil, parazit yumurtaları nedeniyledir. Gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem en sık etkilenen organlar olup, birçok organ hastalığının hedefi olabilir (3). *S. mansoni* yaklaşık 300 adet/gün, *S. japonicum* ise 3000 adet/gün yumurta üretir. Yumurtalar metabolik olarak çok aktiftir ve dokuya geçebilmek için çok fazla sayıda protolitik enzim salgılar (2,8).

KLİNİK BULGULAR

Şistosomiyazis infeksiyonu erken, akut ve kronik formlara ayrılır. Erken form temasın ilk 24 saatinde serkaryaların cilde giriş yerinde akut, pruritik, makülopapüller erupsiyon ile karakterizedir. Bu iki gün kadar sürebilir ve şistosoma dermatiti veya yüzücü kaşıntısı olarak bilinir (1,8).

Katayama ateşi olarak da bilinen akut form primer maruziyet ile ilişkilidir. İnokülasyondan 6-8 hafta sonra görülür. Sıklıkla endemik hastalık bölgelerine seyahat edenlerde ortaya çıkar, orada yaşayan popülasyonda sık görülmez. Asemptomatik olabileceği gibi, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, batında sağ üst kadranda ağrısı, kanlı ishal, halsizlik, eozinofili ve *S. mansoni* varlığında solunumsal semptomlar görülebilir. Solunumsal semptomlar öksürük, nefes darlığı veya hışıltı şeklindedir. Semptomların şiddeti değişebilir. Akciğer grafisinde veya bilgisayarlı tomografide nodüller, retikülonodüler görünüm izlenebilir. Radyolojik bulgular her zaman semptomlarla korele değildir (1,8). Akut şistosomiyaziste meningoensefalit veya serebral infarkt gibi başka nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Endomiyokardiyal fibrozis, perikardit ve miyokardit gibi kardiyopulmoner komplikasyonlar gelişebilir. Yine de akut hastalık kendini sınırlar, parazit hedef organa ulaşana kadar birkaç haftada spontan düzelir ve önemli uzun dönem sekeller kalmaz (1).

Kronik şistosomiyazis infeksiyonu takiben altı ay içinde başlayarak uzun yıllar devam edebilir. Bu evrede hastalık farklı organları etkileyerek ilerler ve PHT, portal hipertansiyon, asit ve özefagus varis rüptürü gelişebilir (3). Hastalığın klinik bulguları yumurta yükü ve infeksiyon süresi gibi özelliklere göre farklılıklar gösterir. Bulgular aynı zamanda şistosoma türüne göre de değişmektedir. Kronik intestinal (hepatointestinal olarak da bilinir) şistosomiyazis portal hipertansiyon olmadan gaitada parazit saptanması; kronik hepatosplenik şistosomiyazis ise portal hipertansiyon ve sıklıkla periportal fibrozis ile birlikte gaitada parazit görülmesi olarak tanımlanır. Başlıca neden *S. japonicum* ve *S. mansoni*'dir. Hastalığın ekstrapulmoner bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Kronik şistosomiyazis sağ ventrikül disfonksiyonu ve yetmezliği ile birlikte pulmoner vasküler remodeling ve PHT'ye yol açabilir. Bu durum istirahat ve eforla nefes darlığı, alt ekstremitelerde ödem ve asit gibi volüm yüklenme bulguları ile karşımıza çıkabilir (1). Ş-PAH'ın klinik bulguları İPAH'a benzer. Giderek artan nefes darlığı, göğüs ağrısı, alt ekstremitelerde ödem ve senkop görülebilir. Radyolojik bulgusu oldukça dikkat çekici olup belirgin pulmoner arter dilatasyonu gözlenir (3). Pulmoner vasküler dilatasyonun pulmoner arter basıncından bağımsız olduğu ileri sürülmüştür. Bu radyolojik bulgunun hastalığın yavaş progresyonuna veya özel bir adaptasyon mekanizmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (11).

ŞİSTOSOMİYAZİS TANISI

Şistosomiyazis tanısı parazite çevresel temas öyküsü ile birlikte gaita, idrar veya rektal biyopside parazit yumurtalarının saptanması ile konulur. Canlı yumurtanın görülmemesi tanıyı dışlamaz. Serolojik testler şistosomalara daha önce maruz kalmış kişileri tanımlayabilir. Test endemik olmayan bölgelerdeki hastalarda daha yararlıdır. Endemik bölgelerde yaşayanlarda daha önce geçirilen infeksiyonlar nedeniyle, saptanabilecek pozitif seroloji testin değerini düşürür (2,12).

Abdominal ultrasonografide karaciğer sol lobunda genişleme veya periportal fibrozis olması endemik bölgelerden gelen hastalarda şistosomiyazis tanısını düşündürür. Ancak karaciğer tutulumu bulgusu olmadan da hastalık gelişebilir. Hepatosplenik değişiklikler Ş-PAH varlığını güçlendiren bir belirteçtir. Endemik bölgelerde yaşayanlarda hepatosplenik tutulum olmadığında, Ş-PAH ve İPAH ayırımında sorun yaşanabilir (12).

Tablo 1. Kronik şistosomiyazis enfeksiyonunun ekstrapulmoner klinik bulguları (*)

Patojen (Şistosoma türleri)	Hastalık/organ sistemi	Bulgular
<i>S. hematobium</i>	Genitoüriner hastalık	Hematüri, üreteral obstrüksiyon ile birlikte fibrozis, nefrolitiazis, skuamöz hücreli mesane kanseri
<i>S. japonicum</i> , <i>S. mansoni</i>	İntestinal veya hepatointestinal hastalık (portal hipertansiyon olmadan gaitada parazit)	Abdominal ağrı, diyare, anemi, kilo kaybı, yorgunluk
<i>S. japonicum</i> , <i>S. mansoni</i>	Hepatosplenik hastalık (portal hipertansiyon ile birlikte gaitada parazit, çoğu zaman periportal fibrozis)	Hepatomegali, splenomegali, periportal fibrozis, portal hipertansiyon, özefagus ve hemoroid varisleri
<i>S. mansoni</i>	Miyokardiyal hastalık	Endomiyokardiyal fibrozis (çelişkili)

* Bu tablo kaynak 1'den alınmıştır.

Ş-PAH hastaları asemptomatik olabilir ve PHT taramaları sırasında saptanabilir. Hastaların çoğunda artmış pulmoner vasküler direnç (PVR) ve sağ kalp yetmezliğine bağlı semptom ve bulgular vardır. Ek olarak prehepatik portal hipertansiyonun semptom ve bulguları (ciltte varis veya gastrointestinal sistem kanama öyküsü) görülebilir. Ekokardiyografi (EKO) hastalığın ağırlığı ve sağ ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi verebilir. Hastalığın endemik olduğu çoğu ülkede ilk tanı aracıdır. Ancak EKO'da tahmin edilen sağ ventrikül basıncı ile sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen gerçek pulmoner arter basıncı (PAB) arasında belirgin uyumsuzluk saptanabilir (2). PHT tanısında altın standart, PAB'ı direkt olarak ölçen sağ kalp kateterizasyonudur. PHT ortalama PAB'ın 25 mmHg'nin üzerinde olması, PAH ise normal pulmoner arter "wedge" basıncı (≤ 15 mm) ile birlikte PHT varlığı olarak tanımlanır. Sağ kalp kateterizasyonu sırasında yapılacak vazodilatasyon testi ile kalsiyum kanal blokeri tedavisi için karar verilebilir (1,2). Bir çalışmada 54 hastanın hiçbirinde vazodilatör yanıt alınmazken diğer bir çalışmada 84 hastanın sadece 3'ünde anlamlı akut vazodilatör yanıt alınmıştır (12,13).

PATOGENEZ

Parazitin her yaşam siklusunda üretilen yumurtalar konağın gastrointestinal sisteminden (*S. japonicum* ve *S. mansoni* için) çevreye yayılır. Yumurtaların bir kısmı portal venöz sistem içerisinde kalır. Bu yumurtalar konak immün sistemi için hedef haline gelir, mikroapseler ve ardından granülomlara dönüşen lokal inflamatuvar lezyonlar oluşur. Sonuçta kollajen birikimi olur ve granülomların yerini fibrotik lezyonlar alır. Kronik infekte hastaların %4-8'inde periportal fibrozis gelişir ve portal venöz hipertansiyona yol açar. Yüksek portal basınç nedeniyle gelişen portosistemik şantlar kronik hepatosplenik şistosomiyazisin

ağır bir komplikasyondur. Böylelikle parazit yumurtaları özellikle akciğerlere ve santral sinir sistemine migre olabilir. Şistosoma yumurtalarının akciğere ulaşarak neden olduğu mekanik pulmoner arter obstrüksiyonunun PHT gelişimi için başlıca yol olduğuna inanılmasına rağmen, tek mekanizma bu değildir. Parazit yükü olmadan da akciğerlerde histopatolojik değişiklikler saptanabilir (1).

Kronik hepatosplenik şistosomiyazis varlığında PHT'ye neden olan üç patofizyolojik mekanizma tanımlanmıştır. Patogenezin bu üç mekanizmayı da içerdiği düşünülmektedir (Şekil 2). Birincisi, ilk olarak tanımlanan mekanizma, pulmoner arterlere parazit yumurtası embolizasyonudur. Portal hipertansiyon varlığında ortaya çıkar. Oluşan portosistemik şantlar parazit yumurtalarının akciğere migrasyonuna, pulmoner arterlere yumurta embolizasyonuna ve böylelikle pulmoner arterlerde obstrüksiyon, destrüksiyon ve pleksiform lezyon oluşumuna yol açar. Pleksiform lezyonlar hem akciğer parankimini hem de damar yatağını etkiler. Distal pulmoner damar yatak kaybına neden olarak PVR'yi artırır. Başlangıçta PHT başlıca bu yolla açıklanırken, günümüzde inflamatuvar yanıtla ilişkili pulmoner arter vaskülopatisi ile birlikte olduğu düşünülmektedir. Yumurtaların neden olduğu mekanik obstrüksiyon PVR'de anlamlı bir artışa neden olmaz, PHT vaskülopatiyeye bağlıdır (1).

Ş-PHT'de ikinci mekanizma obliteratif arterit olarak tanımlanan difüz heterojen vaskülopatidir. Parazit yumurta yükü ile ilişkisi bilinmemektedir. İmmün aracılı inflamatuvar kaskat inflamasyon, medial kalınlaşma ve intimal remodeling gibi pulmoner vasküler değişikliklere yol açar. Ş-PHT'de oluşan lezyonun en ilginç yanı İPAH ile olan benzerliğidir (1). Kronik şistosoma enfeksiyonuna bağlı PAH nedeniyle kaybedildiği düşünülen hastaların otopsi çalışmalarında

Şekil 2. Şistosomiyazis ilişkili pulmoner hipertansiyonda patogenezi (Bu şekil kaynak 5'ten, yazarın izni ile alınmıştır).

akciğerlerde *S. mansoni* yumurta ve yumurta antijeni bulunamamıştır (14). İmmünolojik kaskat bir kez başladığında, parazit akciğerden temizlenmiş olsun veya olmasın, PHT'ye yol açan pulmoner vaskülopati gelişebilir. Bu durum parazit tedavi edilse, yumurta ve antijenleri eradike edilse bile pulmoner vaskülopatinin sebat edebileceğini gösterir (15). Daha fazla parazit yumurta yükü daha kötü hastalık ile korele bulunmasına rağmen, ağır PHT için yumurtanın varlığı gerekmemektedir (14,15).

Üçüncü hipotez ise Ş-PHT'nin portopulmoner hipertansiyonun bir varyantı olduğudur. Şistosomaya bağlı hepatosplenik hastalık sonrasında portal hipertansiyon ve sonuç olarak PHT gelişir. Bu olay damar yatağında granülom veya parazit yumurta embolizasyonu olmaksızın PHT'yi açıklamaktadır (14).

Ş-PHT dışında şistosoma infeksiyonu kaynaklı hepatopulmoner sendrom (HPS) da bildirilmiştir. Patogenezi bilinmemekle birlikte intrapulmoner şanta neden olan intrapulmoner vasküler dilatasyonlar ve PHT bulgusu olmadan hipoksi gelişir (16).

Sonuç olarak; Ş-PHT'nin gerçekten parazit yumurtasının neden olduğu pulmoner vasküler granülomlara mı, antijen ilişkili vaskülopatiyeye mi, alta yatan kara-

ciğer hastalığına bağlı portal hipertansiyona mı, yoksa bunların kombinasyonuna mı bağlı ortaya çıktığı sorusu henüz tam olarak yanıtlanamamıştır. Ş-PHT gelişiminde genetik yatkınlık ile birlikte çevresel faktörlerin etkisi olabileceği düşünülmektedir (1).

İMMÜNOLOJİ

Ş-PHT'de pulmoner damarlardaki patolojik değişiklikler İPAH'takine benzerdir. Bu nedenle her iki tip PHT'nin ortaya çıkışında benzer sitokin kaskatlarının ve patobiyolojik yolların yer aldığı düşünülmektedir. İster pulmoner vasküler granülomlar, immün aracılı vaskülopati veya isterse portosistemik şant yoluyla olsun, sonuç sitokin salınımidir. Sonunda pulmoner vasküler remodeling ve pleksiform lezyonlar oluşur (1).

Parazite karşı ilk konak immün yanıtı, akut infeksiyon süresince, parazit antijenleri tarafından başlatılır. Bu T helper 1 hücre aracılı bir yanıttır. Tümör nekroz faktör α , interlökin (IL)-1, IL-12 ve interferon γ gibi çok sayıda sitokin salınımı gerçekleşir (17). Bu yanıt, sekonder immün yanıtı doğru yavaşça ilerleyen güçlü bir inflamatuvar fazdır. Sekonder immün yanıt ise parazit yumurta ve antijenlerine bağlıdır ve granülom oluşumu için gereklidir. T helper 2 hücre ara-

cılı olup, daha çok IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler rol oynar. Bu olayların amacı patojeni izole etmek ve daha ileri organ hasarını önlemek amacıyla granülom oluşturmaktır (18). Oluşan granülomlar başlangıçta koruyucu olmakla birlikte, zamanla fibrozise yol açar. (1). Anahtar rol oynayan sitokinler IL-4 ve IL-13'tür. Deneyisel olarak şistosoma maruziyeti ile PHT oluşturulan farelerde, TGF- β 'nın neden olduğu PHT'den korunabilmek için IL-4 ve IL-13'te yetersizlik oluşturulması gerekmiştir. Bu yolağın inhibe edilmesi Ş-PAH'lı hastalarda yeni bir tedavi yaklaşımı olabilir (19,20). Bu alandaki yeni gelişmelere rağmen altta yatan gerçek mekanizma ve Ş-PAH patogenezinin inflamasyonun katkısı tam olarak anlaşılamamıştır ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (2).

TEDAVİ

Aktif şistosoma infeksiyonu varlığında antihelmintik bir ilaç olan pirazikuantel kullanılmalıdır. Erişkin parazitlere karşı oldukça etkili iken, immatur parazitlere etkisi yoktur. Tek doz olarak kullanılır ve yan etkisi azdır. Erişkin parazitlerin konak damar duvarından ayrılmasına ve böylelikle ölmesine neden olarak, %90'a varan oranlarda kür sağlar (1,2).

Akut infeksiyon şüphesinde, birkaç hafta arayla iki doz olarak da uygulanabilir. Hasta ilk tedavide kür olmasa bile parazit ve yumurta yükü belirgin olarak azalır, ikinci tedavi kürü ile parazit genellikle eradike edilir (1,2). Parazitin ölümü ile birlikte akut antijen salınımı nedeniyle ateşli hastalık görülebilir. Bu durumda semptomları azaltmak amacıyla, pirazikuantel ile birlikte kısa süreli kortikosteroid tedavisi verilebilir (2,8). Ayrıca pirazikuantelin inflamatuvar hücre ve fibroblast sayısını azaltarak, akciğerlerdeki granülomları baskıladığı yönünde veriler vardır. Şistozomüle etkili olmaması ve kısa yarı ömrü nedeniyle kemoprofilaksi için iyi bir seçenek değildir (Artemether kemoprofilaksi için daha iyi bir seçenektir) (1). Artemether juvenil formlara etkili iken, erişkin parazitlere daha az etkilidir. Bu nedenle akut infeksiyonda daha etkili olabilir ve Katayama ateşinden korumaktadır (8).

Kronik infeksiyonda pirazikuantel tedavisi yumurta üreten erişkin parazitleri öldürür, yumurta miktarını azaltır. Böylelikle antijen yükünde azalmaya neden olarak vasküler remodelinge yol açan uyarıları azaltır. Küratif tedavi ile alveollerdeki periovüler granülomlar geri döndürülebilirken, vasküler lezyonlar hasarlı onarılır (8). Patolojik vasküler remodeling yumurtalar temizlendikten ve granülomlar rezölüsyona uğradıktan sonra da sebat eder (2).

PAH'lı hastalarda gerektiğinde diüretikler, antikoagulanlar ve oksijen gibi konvansiyonel tedaviler kullanılmaktadır. Bununla birlikte hepatosplenik şistosomiyazisli hastaların çoğunda portal hipertansiyon vardır ve özefagus varis kanaması olasılığı nedeniyle antikoagülan kullanımı risklidir (21). Yüksek doz kalsiyum kanal blokerleri portal hipertansiyon varlığında yan etkileri nedeniyle önerilmez (12).

Ş-PAH'ta antihelmintik tedaviye, PAH'a yönelik spesifik tedavilerin (prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri veya fosfodiesteraz-5 (PD-5) inhibitörleri gibi) de eklenmesi konusundaki bilgiler net değildir. İPAH ve Ş-PAH arasındaki patolojik ve immünohistokimyasal benzerlik spesifik PAH tedavisinin Ş-PAH'ta etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu tedavilerin Ş-PAH'ta kullanımını araştırarak klinik çalışmalara gereksinim vardır. Bunun yanında hastalığın endemik görüldüğü bölgelerdeki kaynak yetersizlikleri, mali güçlükler bu ilaçların kullanımlarını kısıtlamaktadır (1,8).

Şistosomiyaziste PAH spesifik tedavilerle ilgili çalışmalar küçük çaplı olgu serileri ile sınırlıdır. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, endotelin reseptör antagonistleri veya kombinasyonları tedavide kullanılmıştır. Bu çalışmalarda fonksiyonel sınıflama, hemodinamik parametreler ve 6 dakika yürüme testinde anlamlı iyileşme saptandığı bildirilmiştir (22). Brezilya'da yapılmış bir çalışmada PAH spesifik tedavi alan İPAH'lı hastalarla, bu tedaviyi almayan Ş-PAH'lı hastalar karşılaştırılmıştır. Ş-PAH'lı hastalarda tanı sırasındaki hemodinamik özellikler ve klinik seyir daha iyi bulunurken, sağkalım oranları İPAH'la benzer bulunmuştur. Bununla birlikte Ş-PAH'ta ölüm riski oranının, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, İPAH'a göre 1.16 kat arttığı gösterilmiştir (%95 güven aralığı: 0.29-4.68; p= 0.84) (12).

Günümüzde Ş-PHT'nin başlangıçta altta yatan parazitin eradike edilmesi amacıyla en az bir kür pirazikuantel ile (veya gaita incelemesi sonucuna göre, gerekirse iki kez) tedavi edilmesi, parazitin yok edildiği doğrulandığında güncel PAH tedavi kılavuzuna uygun olarak spesifik medikal tedavi verilmesi yönünde görüş belirtilmiştir (23).

SONUÇ

Şistosomiyazis ve ilişkili kronik hepatosplenik form, endemik bölgelerde çok sık görülen ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır. İnfekte bireylerin sayısının çokluğu nedeniyle şistosomiyazis PHT'nin en sık nedenlerinden biri durumuna gelmiştir. Endemik bölgelerde

yaşayan ve başka bir nedenle açıklanamayan dispne- si olan hastalarda bu tanının düşünülmesi gerekir. Ş-PHT'nin patogenezi halen tam olarak anlaşılamamış olup, üç farklı mekanizma vardır. Bunun yanında patogenezi benzer, fakat klinik seyir, prognoz ve tedavi yanıtları farklı değişik fenotipleri de olabilir.

Şistosomiyazis pirazikuantel ile tedavi edilir. Bununla birlikte bu tedavinin alta yatan PHT için etkin olduğu yönünde çok az kanıt vardır. Antihelmintik ilaçlar hastalıkta anlamlı bir iyileşmeye neden olmamakla birlikte, yararlı etkileri vardır ve progresyon hızını yavaşlatabilirler. Ş-PAH'lı hastalarda PAH spesifik tedavilerin kullanımı, PAH'ın diğer formlarında olduğu gibi prognozu iyileştirebilir. Bununla birlikte klinik çalışmaların yetersizliği ve hastalığın endemik olduğu bölgelerdeki kısıtlı kaynaklar bu pahalı ilaçların geniş çapta kullanımlarına olanak tanımamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Papamtheakis DG, Mocumbi AO, Kim NH, Mandel J. Schistosomiasis associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2014;4:596-611.
2. Graham BB, Kumar R. Schistosomiasis and the pulmonary vasculature (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014;4:353-62.
3. Gavilanes F, Fernandes CJ, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in schistosomiasis. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:408-14.
4. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl 12):S5-S12.
5. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:385-91.
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl 25):D34-D41.
7. Butrous G. Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: schistosomiasis and pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Med* 2014;9(Suppl): S38-S41.
8. Graham BB, Bandeira AP, Morrell NW, Butrous G, Tudor RM. Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137(Suppl):S20-S29.
9. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009;119: 1518-23.
10. Alves JL Jr, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJ, Morinaga LT, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest* 2015;147:495-501.
11. Hoette S, Figueiredo C, Dias B, Alves JL Jr, Gavilanes F, Prada LF, et al. Pulmonary artery enlargement in schistosomiasis associated pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med* 2015;15:118.
12. Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, et al. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:715-20.
13. Japyassu FA, Mendes AA, Bandeira AP, Oliveira FR, Sobral Filho D. Hemodynamic profile of severity at pulmonary vasoreactivity test in schistosomiasis patients. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:789-96.
14. Graham BB, Chabon J, Bandeira A, Espinheira L, Butrous G, Tudor RM. Significant intrapulmonary Schistosoma egg antigens are not present in schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2011;1:456-61.
15. Pedrosa ER, Lambertucci JR, Greco DB, Rocha Ode C, Ferreira CS, Raso P. Pulmonary involvement in schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1987;82(Suppl):S221-7.
16. Ferreira RCS, Domingues ALC, Markman B, Veras FH, Batista LJB, Albuquerque ES. Hepatopulmonary syndrome in patients with Schistosoma mansoni periportal fibrosis. *Acta Trop* 2009;11:119-24.
17. Boros DL, Whitfield JR. Enhanced Th1 and dampened Th2 responses synergize to inhibit acute granulomatous and fibrotic responses in murine schistosomiasis mansoni. *Infect Immun* 1999;67:1187-93.
18. Burke ML, Jones MK, Gobert GN, Li YS, Ellis MK, McManus DP. Immunopathogenesis of human schistosomiasis. *Parasite Immunol* 2009;1:163-76.
19. Kumar R, Mickael C, Chabon J, Gebreab J, Rutebemberwa A, Garcia AR, et al. The causal role of IL-4 ve IL-13 in Schistosoma mansoni pulmonart hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:998-1008.
20. Graham BB, Chabon J, Gebreab L, Poole J, Debella E, Davis L, et al. TGF-β signaling promotes pulmonary hypertension caused by Schistosoma mansoni. *Circulation* 2013;128: 1354-64.
21. Hovnanian A, Hoette S, Fernandes CJ, Jardim C, Souza R. Schistosomiasis associated pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2010;165:25-8.
22. Fernandes CJ, Dias BA, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, et al. The role of target therapies in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:923-8.
23. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl 25): D60-D72.