

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI VE PULMONER KOMPLİKASYONLAR

CHRONIC LIVER DISEASE AND PULMONARY COMPLICATIONS

Sebati ÖZDEMİR*

ÖZET

Kronik karaciğer hastalığı, kardiyopulmoner hastalık olmaksızın solunum sistemiyle ilgili olarak çeşitli bozukluklara yol açabilmektedir. Bu yazıda kronik karaciğer hastalığının yol açtığı hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon ve hepatik hidrotoraks incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, hepatic hidrotoraks

ABSTRACT

Chronic liver disease can cause various pulmonary disorders in the absence of detectable primary cardio-pulmonary disease. This paper reviewed pulmonary complications of chronic liver disease including hepatopulmonary syndrome, portopulmonary hypertension, as well as hepatic hydrothorax.

Key words: Hepatopulmonary syndrome, portopulmonary hypertension, hepatic hydrothorax

GİRİŞ

İlerlemiş karaciğer hastalığı bulunan çoğu hastada kardiyopulmoner komplikasyonlar ortaya çıkabilmekte, bu risk alkol, uyuşturucu ya da tütün kullanımı ile artmaktadır. Diğer yandan ilerlemiş siroz nedeniyle ortaya çıkan malnütrisyon, immün yanıtta yetersizliğe yol açarak pulmoner infeksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Alkolik karaciğer hastalığında ortaya çıkan ciddi infeksiyonların % 20-40'ını pnömoni oluşturmaktadır (14). Keza büyük miktarlardaki asit ya da plevral sıvı, solunumu zorlaştırarak ağır dispneye yol açmaktadır. Diğer yandan genetik bozukluklar da hem karaciğer hem de akciğer hastalığına yol açmaktadır. Alfa-1-antitripsinin patolojik fenotiplerinin genetik varyasyonları sonucu ortaya çıkan alfa-1 antitripsin eksikliği durumunda klinik olarak amfizem ile seyreden ilerleyici akciğer hastalığı ve/veya karaciğer hastalığı ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanısıra yedinci kromozomda oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve otozomal resesif aktarılan kistik fibroz hastalığında başlıca tekrarlayan üst ve alt solunum infeksiyonları ve ilerleyici solunum yetersizliği gelişmekte, olguların %20 kadarında değişik formlarda karaciğer hastalığı görülebilmektedir (45). Kronik karaciğer hastalığı, kardiyopulmoner hastalık olmaksızın solunum sistemiyle ilgili bozukluklara yol açabilmektedir. Kronik karaciğer hastalığıyla ilişkili olarak solunum sisteminde ortaya çıkabilecek bulgular Tablo 1'de belirtilmiştir. Bu yazıda kronik karaciğer hastalığı nedeniyle ortaya çıkan hepatopulmoner sendrom

(HPS), portopulmoner hipertansiyon (PPH) ve hepatik hidrotoraks (HH) incelenmiştir.

HEPATOPULMONER SENDROM

İlk kez 1884 yılında Fluckiger tarafından sirozlu, hipoksik ve çomak parmağı olan bir kadın hastanın gözlenmesiyle karaciğer ve akciğer arasındaki etkileşime dikkat çekilmiş, bu tablo 1977 yılında Kennedy ve Knudson tarafından HPS olarak tanımlanmıştır (16). Bu sendrom, ilerlemiş karaciğer hastalığı bulunan olgularda herhangi bir primer kardiyopulmoner hastalık olmaksızın yaygın intrapulmoner vasküler dilatasyonlar ve hipoksemiye yol açan pulmoner gaz değişimindeki bozulmayla karakterizedir (19,22,26).

HPS'li hastalarda restriktif ventilasyon defekti olmaksızın difüzyon kapasitesinde azalma mevcuttur (45). Oda şartlarındaki solunumda alveolar-arteriyel oksijen gradiyenti 15mmHg'yi aşmaktadır. Bu hastalarda pulmoner vazodilatasyon, düşük pulmoner vasküler dirençle ilişkili olup egzersiz ve hipoksiye karşı yetersiz bir yanıtı neden olmaktadır. Araştırmalar, karaciğer sirozunda pulmoner vazodilatasyona yol açabilecek nitrik oksit, endotelin-1 ile araşidonik asit ve metabolitleri gibi vazoaktif maddelerin rolü olduğunu düşündürmektedir (5,9,29,35,40,56).

HPS, karaciğer hastalığı olan hastaların % 4 ile 29 arasında bildirilmiş olup bu değişik oranlar HPS'nin tanısı için başvurulan yöntemlerdeki farklılıklar nedeniyledir (12,26,43). Bu sendrom çoğunlukla portal hipertansiyonlu

Dergiye geldiği tarih / Date received: 03.05.2006

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul (İletişim kurulacak yazar: sebati@istanbul.edu.tr)

Tablo I. Kronik karaciğer hastalığıyla ilişkili olarak solunum sistemiyle ilgili ortaya çıkabilen bulgular

Hipoksi
Intrapulmoner şantlar
Vantilasyon-perfüzyon bozukluğu
Transfer faktörde azalma
Plevral efüzyon
Diyafragma yükselmesi
Bazal atalektazi
Primer pulmoner hipertansiyon
Portopulmoner şantlar
Direkt akciğer grafisinde benekli görüntü

siroz hastalarında görülmesine karşın karaciğer hastalığının ağırlığı ile hipoksinin derecesi arasında zayıf bir ilişki vardır; ancak bu risk en sık olarak Child-C evresindeki hastalarda mevcuttur (24,43,54). Diğer yandan kronik karaciğer hastalığı bulunmaksızın portal hipertansiyona yol açan pre ve posthepatik portal hipertansiyon olgularında bu sendrom görülebilmekte (12,18) ve hatta siroz ya da portal hipertansiyonun bulunmadığı akut ya da kronik karaciğer hastalığında da ortaya çıkabilmektedir (4,37,53). HPS'li hastalarda ilerleyici bir nefes darlığının ve bazen siyanozun yanı sıra tipik olarak platipne ve ortodoksi mevcuttur. Bu, dik durumda bulunan hastalarda, daha aşağı loblardaki intra pulmoner vasküler dilatasyonların artmış perfüzyonu ve dolayısıyla şant fraksiyonunun artması sonucu ortaya çıkmaktadır; yatar vaziyette ise arteriyel deoksijenasyonunun düzelmesi nedeniyle hasta rahatlamaktadır (18,39). Bazı hastalarda çomak parmak ve spider anjioma gözlenmektedir. Diğer yandan palmar eritem, splenomegali, özofagus varisleri ya da asit gibi kronik karaciğer hastalığına ilişkin diğer bulgular da saptanabilmektedir.

Hipoksisi olan tüm kronik karaciğer hastalarında HPS tanısı için pulmoner vasküler dilatasyonlar ile intrapulmoner arteriyovenöz şantların saptanması gerekmektedir. Bunun için en sık olarak başvuru yöntemler kontrast ekokardiyografi ve teknesyum (99mTc) işaretli albümin ile yapılan pulmoner perfüzyon sintigrafisi olup pulmoner anjiyografi standart bir tanısal yöntem değildir (14,23).

HPS'li olgularda prognozu oldukça kötüdür; ortalama 2,5 yıllık bir takip süresinde mortalite oranı %41 olarak bildirilmiştir (20). HPS'nin etkili bir farmakolojik tedavisi yoktur. Arteriyel oksijen saturasyonunu düzeltmesi nedeniyle "Transjugular intrahepatik portosystemic shunt (TIPS)" uygulamasını destekleyen çalışmalar bildirilmiştir (27,36,38). Ancak HPS'nin tedavisinde kullanılan rutin bir yöntem değildir. İlerleyici ve ağır hipoksisi olan HPS'li hastalar karaciğer transplantasyonu adaydırlar (22,48,51). Transplantasyon ile özellikle diffüz prekapiler dilatasyonlar olmak üzere intrapulmoner şantlar gerilemektedir (48). 81 olguyu kapsayan bir çalışmada transplantasyon sonrası 15 ay içinde 66 olguda hipoksinin düzeldiği ya da kaybolduğu gözlenmiş, mortalite

oranı ise %16 olarak bildirilmiştir. (22); ancak hastalarda ağır hipokseminin varlığı transplantasyon sonrası mortaliteyi artırmaktadır (3,22).

PORTOPULMONER HİPERTANSİYON

Bugün, Dünya Sağlık Örgütü'nce PPH, sekonder pulmoner hipertansiyon grubu içinde sınıflandırılmayıp karaciğer hastalığı ya da portal hipertansiyon ile ilişkili pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (22). Hemodinamik olarak portopulmoner hipertansiyon tanısı, portal hipertansiyonu olan bir hastada artmış pulmoner arteriyel basınç (sağ kalp kataterizasyonu ile istirahat halinde ortalama >25mmHg ve eforla >30mmHg saptanması) ve artmış pulmoner vasküler direnç ya da 15mmHg'den düşük sol ventriküler endodiyastolik basınç kriterlerine dayanmaktadır (22).

PPH, sirozda ortaya çıkan genel hiperdinamik sirkülasyonun sonucu olabileceği düşünülmektedir. Portosistemik ve portopulmoner kollateraller pulmoner dolaşıma intestinal kaynaklı vazomotor faktörlerin katılımını sağlamaktadır (45). Pulmoner vasküler dilatasyon saptanmayan hipoksik hastalarda PPH göz önüne alınmalı ve pulmoner arter basıncı doppler ekokardiyografi değerlendirilmelidir; pozitif saptanması halinde pulmoner dolaşımın durumu sağ kalp kataterizasyonu ile değerlendirilmelidir (45).

Karaciğer hastalığı olan hastalarda pulmoner hipertansiyon sıklığı oldukça farklılıklar göstermektedir. Otopsi incelemelerinde sirozlu hastaların %0,7'sinde pulmoner hipertansiyonun varlığı ile uyumlu vasküler değişiklikler saptanmıştır (31). Diğer yandan çeşitli tanısal metotlarla yapılan klinik araştırmalarda pulmoner hipertansiyon gelişme riski %2-10 olarak bulunmuştur (6,13,52).

PPH'li hastalarda klinik tablo primer hipertansiyonu olanlarla benzerlik göstermektedir. Nedeni ne olursa olsun tüm pulmoner hipertansiyonlu olgularda ortaya çıkan en sık bulgu efor dispnesidir. Fizik muayene bulgusu her zaman bulunmayabilir; sıklıkla ikinci kalp sesisinin pulmoner komponentinde sertleşme ve triküspit kapağın regürijitasyonuna işaret eden sistolik üfürüm saptanmaktadır (14).

Tedavide kronik intravenöz prostasiklin tedavisinin fonksiyonel durumu ve egzersiz kapasitesini düzelttiği bildirilmiştir (13,25). Ancak bu düzelmeye karşın pulmoner hipertansiyon, karaciğer transplantasyonu için ciddi bir kontrendikasyon teşkil etmektedir (7,45). Ortalama pulmoner arter basıncı 35 ila 100mmHg arasındaysa %50, 50mmHg'yi aşması durumunda ise %100 düzeyinde yüksek kardiyopulmoner mortalite oranları bildirilmiştir (21).

HEPATİK HİDROTORAKS

HH, kalp ya da akciğer hastalığı bulunmaksızın karaciğer sirozu olan bir hastada plevral boşlukta en az 500 ml sıvı toplanması olarak tanımlanmaktadır (49). Portal hipertansiyonun sık görülmeyen bir komplikasyonu olan hidrotoraks, olguların %5-12'sinde ortaya çıkmaktadır (49). Her iki tarafta da görülebilmeye karşın sıklıkla sağ tarafta ortaya çıkmakta ve olguların %85'inde sağ, %13'ünde sol ve %2'sinde ise iki taraflı bulunmaktadır (28,49). Plevral

sıvı genellikle asitli olgularda ortaya çıkmaktadır; ancak, asitsiz olgularda da gelişebildiği bildirilmiştir (2,15,32,41). Hidrotoraksın gelişimi ile karaciğer hastalığının etiyojisi arasında bir ilişki yoktur; ancak portal hipertansiyonun bulunması şarttır (17). Hidrotoraksın gelişimine ilişkin olarak asit sıvısının diyaframadaki defekt nedeniyle direk olarak plevral boşluğa geçmesi, asitin transdiyaframatik lenfatikler aracılığıyla plevral boşluğa geçmesi, azigos ven hipertansiyonu nedeniyle plazmanın sızması, hipoalbuminemi ve azalmış koloidal ozmotik basınç ile torakstaki lenf kanallarından sızıntı gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmesine karşın asitin direkt geçişi en çok kabul gören görüş olup, bu çeşitli araştırmalarla da gösterilmiştir (10). Diğer yandan nadir olarak karaciğer tümörü ya da A vitamini toksisitesinde de hidrotoraks ortaya çıkabilmektedir (1,33).

Karaciğer sirozunda asit sık görülen bir bulgu olmasına karşın nadir olgularda sirozun ilk bulgusu hidrotoraks olabilmektedir. Bu olgularda klinik bulgular diğer hidrotoraks olgularında olduğu gibi öksürük, nefes darlığı ya da göğüs ağrısı şeklindedir. Bu nedenle etiyojisi belirlenemeyen hidrotoraks olgularında ayırıcı tanıda karaciğer sirozu göz önüne alınmalıdır (34). Plevral sıvısı olan tüm olgularda diyagnostik torasentez yapılmalıdır; plevral sıvının özellikleri sirotik asitte olduğu gibi transüda karakterindedir. Ancak incelemede elde edilecek değerler asit sıvısındaki ile aynı olmayabilir; çünkü plevral su emilimi daha fazla olduğu için asit sıvısına göre daha yüksek albumin, kolesterol ve lipit değerleri elde edilebilmektedir (10).

Hepatik hidrotoraksın tedavisi benzer fizyopatolojik özellikleri nedeniyle asit tedavisinde olduğu gibidir (10). Geleneksel medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda TIPS uygulamasına başvurulmaktadır (2,11,46,47,50). Hepatotoraks için ilk kez 1994 yılında uygulanan bu yöntemle torasentez ihtiyacının belirgin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (50). Tedaviye dirençli 24 hepatik hidrotoraks olgusunu kapsayan bir araştırmada TIPS uygulaması ile 14 hastada tam rezolüsyon elde edilmiş; 5 hastada daha az torasentez gereksinimi, diğer 5 hastada ise karaciğer fonksiyonlarında kötüleşme ve ölüm gözlenmiştir (11). TIPS uygulaması semptomatik düzelmeyi sağlamasına karşın karaciğer sirozunun prognozuna olumlu bir katkısı bulunmamaktadır (30,42). TIPS tatbikinin uygun olmadığı durumlarda alternatif yöntemler olarak peritoneovenöz şant, torakoskopiyle diyaframatik defektlerin tamiri ve plevral membranların sklerozu uygulanmaktadır. Ancak medikal tedbirlerin etkili olmadığı durumda gerek TIPS gerekse torakoskopik uygulamalar geçici-kısmi faydalar sağlasa da belirgin mortalite ve morbiteye sahip olmaları ve hastaların ileri dönem karaciğer hastaları olmaları nedeniyle karaciğer transplantasyonu uygun bir seçim olacaktır (10,17).

Spontan Bakteriyel Ampiyem: Spontan bakteriyel amp iyem (SBA), hidrotoraksı bulunan 120 sirotik hastanın %13'ünde saptanmakta, bu SBA'li olguların %40 kadarında ise spontan bakteriyel peritonit (SBP) ile bir ilişki bu-

lunmamaktadır (28). SBA, klinik olarak asit saptanmayan olgularda da görülebilmektedir (55). SBA'lı hastalar, plevral sıvısı bulunan diğer karaciğer sirozlu olgulara göre daha yüksek bir Child skoruna sahip olup, plevral sıvılarında daha düşük C3 ve total protein seviyelerine sahiptirler (44). SBA'nın patogenezi yine SBP'ninkine benzerdir. Tanı, plevral sıvının incelemesine dayanmaktadır. SBA düşünülen hastalarda asit sıvısının incelemesinde izlenen yol SBA düşünülen hastalarda da izlenmelidir. SBP'de olduğu gibi SBA için pozitif plevral sıvı kültürü ve 250/mm³'den daha fazla polimorfonükleer hücre saptanması ya da tek başına polimorfonükleer hücrelerin 500/mm³'den daha fazla bulunması tanı koydurucudur (55). E.coli ve Streptococcus spp. en sık izole edilen bakterilerdir. Tedavide intravenöz üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılmaktadır. Ancak uygun tedaviye rağmen mortalite oranı %20 kadardır (55).

KAYNAKLAR

1. Albano G, Pugliese A, Stabile M, Sirimarco F, Arsieri R. Hydrops foetalis caused by hepatic haemangioma. *Acta Paediatr* 1998; 87:1307-1309.
2. Andrade RJ, Martin-Palanca A, Fraile JM, Alcantara R, Carmona C, Medina MC, Munoz V, Melqarejo F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of hepatic hydrothorax in the absence of ascites. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:305-307.
3. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192-197.
4. Avendano CE, Flume PA, Baliga P, Lewin DN, Strange C, Reuben A. Hepatopulmonary syndrome occurring after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:1081-1084.
5. Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M, Jakkula M, Morris KG Jr, McMurtry IF. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:346-353.
6. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, Beck KC, Plevak DJ, Rettke SR, Cortese DA, Wiesner RH. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:543-551.
7. Cheng EY, Woehlick HJ. Pulmonary artery hypertension complicating anesthesia for liver transplantation. *Anesthesiology* 1992;77:389-392.
8. De BK, Sen S, Biswas PK, Mandal SK, Das D, Das U, Guru S, Bandyopadhyay K. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002;122:897-903.
9. Dinh-Xuan AT. Endothelial modulation of pulmonary vascular tone. *Eur Respir J* 1992; 5:757-762.
10. Garcia N Jr, Mihas AA. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:52-58.
11. Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, Gilchrist B, McEniff N, Falchuk KR, LoCicero J, Lewis WD, Jenkins RL, Trey C. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997; 25:1366-1369.
12. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J, Chawla YK. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3395-3399.
13. Herve P, Lebrech D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11:1153-1166.
14. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-1468.

15. Kakizaki S, Katakai K, Yoshinaga T, Higuchi T, Takayama H, Takagi H, Nagamine T, Mori M. Hepatic hydrothorax in the absence of ascites. *Liver* 1998;18:216-220.
16. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977;72:305-509.
17. Kinasewitz GT, Keddissi JI. Hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 2:261-265.
18. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:407-418.
19. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:138-142.
20. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104:515-521.
21. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443-450.
22. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RA, Wiesner RH. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997;72:44-53.
23. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest* 1990; 97:1165-1170.
24. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Thorneau T, Porayko MK, Wiesner RH. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118:615-624.
25. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997; 63:604-606.
26. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122:521-529.
27. Lasch HM, Fried MW, Zacks SL, Odell P, Johnson MW, Gerber DA, Sandhu FS, Fair JH, Shrestha R. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2001;7:147-149.
28. Lazaridis KN, Frank JW, Krowka MJ, Kamath PS. Hepatic hydrothorax: pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Med* 1999;107:262-267.
29. Luo B, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. *J Hepatol* 1998;29:571-578.
30. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871.
31. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:437-441.
32. Menten BB, Kayhan B, Gorgul A, Unal S. Hepatic hydrothorax in the absence of ascites: report of two cases and review of the mechanism. *Dig Dis Sci* 1997; 42:781-788.
33. Miksad R, de Ledinghen V, McDougall C, Fiel I, Rosenberg H. Hepatic hydrothorax associated with vitamin A toxicity. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:275-279.
34. Nolop KB. Massive hydrothorax complicating occult cirrhosis. *South Med J* 1985;78:214-215.
35. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA, Zerbib E, Dulmet E, Moreau R, Dinh-Xuan AT, Simonneau G, Herve P. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:879-885.
36. Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B, Guller J, Tokat I, Gondolesi GE, Moyer S, Emre S. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transplant* 2003;7:157-162.
37. Regev A, Yeshurun M, Rodriguez M, Sagie A, Neff GW, Molina EG, Schiff ER. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hepat* 2001; 8:83-86.
38. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109:978-983.
39. Robin ED, Laman D, Horn BR, Theodore J. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. *N Engl J Med* 1976; 294:941-943.
40. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E, Bergerone S, Morello M, Marzano A, Martinasso G, Salizzoni M, Bucca C. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26:842-847.
41. Rubinstein D, McInnes IE, Dudley FJ. Hepatic hydrothorax in the absence of clinical ascites: diagnosis and management. *Gastroenterology* 1985;88:188-191.
42. Sanyal AJ. The use and misuse of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:61-71.
43. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, Muller C. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-859.
44. Sese E, Xiol X, Castellote J, Rodriguez-Farinas E, Tremosa G. Low complement levels and opsonic activity in hepatic hydrothorax: its relationship with spontaneous bacterial empyema. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:75-77.
45. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary system*. 11th ed. Oxford, Blackwell Science, 2002; 81-86.
46. Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rossle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:529-534.
47. Spencer EB, Cohen DT, Darcy MD. Safety and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of hepatic hydrothorax. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:385-390.
48. Stoller JK, Moodie D, Schiavone WA, Vogt D, Broughan T, Winkelman E, Rehm PK, Carey WD. Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:54-58.
49. Strauss RM, Boyer TD. Hepatic hydrothorax. *Semin Liver Dis* 1997;17:227-232.
50. Strauss RM, Martin LG, Kaufman SL, Boyer TD. Transjugular intrahepatic portal systemic shunt for the management of symptomatic cirrhotic hydrothorax. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1520-1522.
51. Taille C, Cadranet J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, Ichai P, Duvoux C, Belghiti J, Calmus Y, Mal H. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: A ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 2003;75:1482-1489.
52. Taura P, Garcia-Valdecasas JC, Beltran J, Izquierdo E, Navasa M, Sala-Blanch J, Mas A, Balust J, Grande L, Visa J. Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation. *Anesth Analg* 1996; 83:675-680.
53. Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002;13:311-318.
54. Vachiery F, Moreau R, Hadengue A, Gadano A, Soupison T, Vala D, Lebrec D. Hypoxemia in patients with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* 1997; 27: 492-495.
55. Xiol X, Castellvi JM, Guardiola J, Sese E, Castellote J, Perello A, Cervantes X, Iborra MJ. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: A prospective study. *Hepatology* 1996; 23:719-723.
56. Wong J, Vanderford PA, Fineman JR, Chang R, Soifer SJ. Endothelin-1 produces pulmonary vasodilation in the intact newborn lamb. *Am J Physiol* 1993; 265:1318-1325.