

# 4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları, Karaciğer Yetmezliği ve Akciğerler

Prof. Dr. Bahar KURT<sup>1</sup>, Uzm. Dr. Kerem ENSARIOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

<sup>2</sup> Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

## ÖZET

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), ülseratif kolit ve Crohn hastalığının oluşturduğu, inflamatuvar ve multisistemik bir hastalık ailesidir. Gastroenterolojik sistemde kolon dışı birçok tutulum görülebildiği gibi, respiratuvar tutulum da sık beklenen ve geniş bir yelpazede olan, İBH'in önemli bir parçasıdır. En sık görülen tutulum büyük hava yolu tutulum olmakla beraber, daha yavaş progrese olan küçük hava yolu tutulumu veya interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu radyolojik görüntüleme bulgular hasta takibinde izlenebilmektedir. İBH ile solunum yolunun benzeri histolojik kökeni ile gerek eş zamanlı gerek de İBH stabil dahi olsa respiratuvar komplikasyonların görülmesine yol açmaktadır. Respiratuvar tutulumun kendisi ile İBH aktivasyonu arasında korelasyon olmaması, respiratuvar semptomları İBH tedavisinde verilen medikasyonlardan da kaynaklanabileceği ve spesifik bulgu olmaması ile, İBH'li hastalarda pulmoner odakların tespiti zor olmaktadır. Karaciğer yetmezliği, tek başına yüksek mortalite ve morbiditeye yol açabilen ve birçok farklı hastalıktan kaynaklanabilen, özellikle de gelişmiş ülkelerde böbrek yetmezliğiyle birlikte organ naklinin en sık sebebidir. Karaciğer yetmezliği hastalarında takipte görülebilen hepatopulmoner sendrom, porto-pulmoner hipertansiyon, hepatik hidrotoraks ve spontan bakteriyel ampiyem, en sık görülebilen ve en yüksek morbiditeye sahip durumlardır. Bu bölümde, İBH hastalarında izlenen ve raporlanan pulmoner patolojilerden ve karaciğer yetmezliğinde görülebilen pulmoner tutulumlarından bahsedilecektir.

## 1. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

### I. Giriş

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), genel olarak ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH)'in beraber tanımında kullanılan bir hastalık grubudur (1). Kronik inflamasyonla görülen İBH'ta multisistemik tutulum beklenen bir klinikte. Temel olarak İBH'in ekstraintestinal tutulumları üç temel kategoride değerlendirilebilir; aktif inflamasyona sekonder olanlar (cilt, eklem, mukoza tutulumu gibi), diğer gastroenterolojik organ tutulumu (kolesistit gibi) ve nonspesifik organ tutulumu (amiloidosis gibi) (2). ÜK

ve CH arasında bağırsak tutulumu açısından temel farklılık CH'in tüm gastroenterolojik yolu tutabilmesi ve ÜK'in kolona sınırı olmasına rağmen, sistemik tutulumları için bu kadar keskin bir ayırım bulunmamaktadır. En sık kabul edilen etiyolojik tanımlamada İBH'in genetik olarak yatkın bir kişiye gastrik floraya olan uygunsuz immünolojik yanıt olarak tariflenmiştir. ÜK ve CH ayrı tanımlanmasına rağmen, hastalar %10'unda net bir klinik ayırım yapılamamaktadır (3). Genel olarak İBH hastalarında respiratuvar semptomlar hastalar tarafından sık raporlanmıştır (4). Bu bölümde, İBH hastalarında izlenen ve raporlanan pulmoner patolojilerden bahsedilecektir.

## II. Genel Bilgiler

İnflamatuvar barsak hastalıkları solunum yolunun neredeyse tüm ögelerini tutabilen bir kliniğe sahip olabilir. Bu tutulum, ana hava yolu tutulumu ile trakeobronşitten, periferik hava yolu fonksiyon kaybının görüldüğü solunum fonksiyon testi sonuçlara ve bazı hastalar solunum yetmezliğine sebep olabilecek seviyede interstisyel akciğer hastalığına kadar bir spektrumda görülebilir. İlk kez UC ve pulmoner tutulum hakkındaki korelasyon Turner-Warwick tarafından tanımlanmakla beraber, İBH komplikasyonu olarak kabulü Kraft ve arkadaşlarının çalışmaları ile 1976'da olmuştur (5). İlk tanımlamada altı hasta üzerinden yapılan ve eş zamanlı tutulumun görülmesi sonrasında araştırmacılar geniş bir pulmoner etkilenmenin İBH hastaların görülebileceğini belirtmiştir. Buna rağmen güncel yayınlarda da belirtildiği üzere, respiratuar semptomlar ve tutulumlar, İBH hastaların çoğunlukla ikinci planda, özellikle de daha önce pulmoner hastalığı olan gruplarda, değerlendirilmekte ve etkin tedaviyi geciktirmektedir. Eş zamanlı pulmoner ve GİS hastalık aktivasyonun görülmemesi ve opere edilen CH vakalarında dahi takipte pulmoner tutulumun görülebilmesi, halihazırda zor olan tanı sürecini daha da kompleks bir hale getirmektedir (Tablo 1) (6).

**a. Büyük hava yolu tutulumu:** İnflamatuvar barsak hastalıkları ve bronşektazi, bronşit, trakeobronşit ile bronşiyolit gibi, solunum yolu ve bronşiyal yapının inflamatuvar tutulumu raporlanmıştır (7). Spesifik olmamakla beraber, büyük hava yolu tutulumunu çoğunlukla CH'da görülmekte, en sık hava yolu tutulumu olmakta ve tedavi zamanı veya aktif hastalık ile bir korelasyon göstermemektedir (8). Santral hava yolu tutumunda çoğunlukla temel semptom öksürük, balgamda artış ve dispne olmaktadır. Diğer spesifik hava yolu tutulumlarının aksine klinik çoğunlukla daha sinsi ve yavaş görülmektedir. Trakeal tutulum daha nadir beklenmekte ve çoğunlukla epitelyal hasara sekonder olarak görülen ülser ve stenozlarla görülmektedir (9). Laringoskopik değerlendirme

çoğu vakada tanı ve ek cerrahi girişi ihtiyacı için yapılmaktadır ve bu tutulum, diğer büyük hava yolları tutulumlarının aksine cinsiyet ve İBH alt tipi ayrımı olmadan izlenmektedir.

Bronşiyal inflamasyon ve sekresyona sekonder olarak görülen bronşektazi, en sık radyolojik olarak izlenen ve raporlanan hava yolu tutulumudur ve hastaların %66'sına kadar raporlandığı çalışmalar mevcuttur (10). Kronik bronşit, klinik olarak tanı konulan ve bronşektazi ile radyolojik olarak ayrımı yapılan, ikinci en sık görülen pulmoner patolojidir ve temel olarak kronik öksürük ve balgam artışı ile hastalarda izlenmektedir (11). Doku örnekleme kronik inflamasyon lehine görülmekte e ayrıcı tanıda tek başına yeterli fikir vermemektedir.

**b. Küçük hava yolu tutulumu:** Küçük hava yolu tutulumu genel olarak İBH'da büyük hava yolu ve interstisyel akciğer hastalığına göre daha az raporlanan bir durumdur ve ancak tomografi metotlarının gelişmesi ile daha fazla hasta tanı alabilmektedir. Radyolojik ve klinik olarak beraber değerlendirildiğinde, büyük hava yolu tutulumlarına göre hastaların daha erken yaşta olduğu ve İBH tanısından daha önce görülebileceği raporlanmıştır (12). Bu erken görülme mevcudiyeti, büyük hava yolu tutulumundan ve diğer radyolojik bulgularda da dahi daha önce izlenmesi ile, erken tanıda veya insidental görülen küçük hava yolu hastalığında olası bir İBH'ın düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

Bronşiyolit, intralobular iletici ve transiyonel hava yollarının inflamatuvar ve potansiyel olarak fibroze sebep olabilen bir durumdur ve küçük hava yolu tutulumu olarak İBH'ın ek sık izlenen bulgusudur (13). Kronik bronşiyolit progresse olarak kronik bronşit lehine klinik ve bronşektaziye yol açarak artmış mortalite ve morbiditeye yol açabilmektedir. Tek başına klinik ile tanı koyma zor olmaktadır ve özellikle hava yolu etkilenmesinin erken solunum fonksiyon testi bozulması ile teyidi ve tomografi bulguları ile tanı mümkün olmaktadır.

**Tablo 1. İnflamatuvar bağırsak hastalığında görülebilen respiratuar değişiklikler.**

Hava Yolu ile Alakalı	Parankimal Tutulum ile Alakalı	Solunum Fonksiyon Kayıpları
Glottik/subglottik stenoz	Difüz interstisyel akciğer hastalığı	Obstrüktif
Trakeit/Trakeobronşit	Organize Pnömoni	Restriktif
Bronşektazi	Vaskülit	Bronşiyal Hiperreaktivite
Bronşiyolit	Nodül	Difüzyon Kapasitesi kaybı
Kronik Bronşit		
Astım		

**c. Solunum fonksiyon kaybı değerlendirilmesi (testler):** Anormal solunum fonksiyon testleri, çalışmadan çalışmaya geçişle beraber, ortalama %40-60 arasında asemptomatik hastalarda hava yolu kısıtlaması olarak raporlanmaktadır ve en sık periferik hava yolu kısıtlanması belirtilmiştir (14-16). Atopi ve pozitif metakolin provokasyon testi de beklenen bir bulgudur. Bu kısıtlama ve pozitif provokasyon sonucu ile, hava yolu tutulumunun inflamatuvar bir doğada olduğu düşünülmeyle beraber, eozinofili ile hava yolu obstrüksiyonu arasında İBH'lı hastalarda bir korelasyon görülmemektedir. Genel olarak hastalar değerlendirildiğinde, sağlık popülasyonuna göre anlamlı fonksiyon kaybı SFT takiplerinde %50 hastada görülmektedir (2).

Bronkoprovokasyon testi, bahsedildiği üzere İBH'da da pozitif olabilmekle beraber, temel rolü, İBH'lı hastalarda astım ekartasyonu yapılmasıdır. Buna rağmen hem astım hem de bağımsız olarak İBH'a sekonder hava yolu obstrüksiyonunu görüldüğü vakalar, özellikle de atopik tanısı daha önce mevcut olan hastalarda solunum fonksiyon testleri ile net ayırım mümkün olamayabilir. Akciğerin karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'nun spirometre aksine çok ileri akciğer tutulumunda düşmesi beklenmektedir, buna rağmen en spesifik olarak etkilenen parametre olarak belirtilmiştir (17-19). DLCO'daki bu düşüşün diğer parametrelerden, sigara kullanımı veya daha önceki inhaler tedavi gibi, bağımsız olması dikkat çekmektedir ve bu sebepten SFT ile DLCO beraber kullanımının hastalık erken aktivasyonu ve pulmoner tutulumunun radyolojik bulgu vermeden öngörülerek erken steroid tedavisini öneren yayınlara mevcuttur (2,5,20).

**d. Bronkoskopi:** En sık görülen makroskopik bronkoskopi bulgusu inflamasyon lehine değerlendirilen mukozal ödem ve diskolorasyondur. Bronkoskopik mukozal biyopsi de bunu destekler şekilde, mukozal hiperplazi, bazal membran kalınlaşması ve nonspesifik kronik inflamasyon lehine B ve T hücreleri göstermektedir (21). Bronkoalveolar lavaj (BAL) örneğinde en sık görülen tutulum gene atipik inflamasyon süreç lehine olarak lenfosit sayısında artıştır. İAH varlığında benzeri olarak spesifik bir bulgu görülmemektedir ve bazı çalışmalarda eozinofili raporlanmakla beraber, solunum fonksiyon testlerindeki çalışmalarla benzeri olarak BAL bulgularındaki eozinofili ile hastalık aktivasyonu veya semptom mevcudiyeti ile bir korelasyon gösterilmemiştir (21,22).

**e. İnterstisyel akciğer hastalığı:** İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), bağırsak kliniğinden yıllar önce görülebilmekle beraber, çoğunlukla uzun süreli takip edilen İBH'lı hastalarda tanı almaktadır. Diğer respiratuvar semptomlar gibi, hastalığın aktivasyonu ile İAH semptomları arasında net korelasyon olmamakta ve inaktif İBH'lı hastalar dahi İAH atak görülebilmektedir. İBH hakkında yapılan bir çalışmada, diğer ekstragastroenterolojik tutulumların aksına UC'de CH'ya göre daha fazla görülen İAH, aynı zamanda kadın popülasyonunda daha sık izlenmektedir (23). Klinik nonspesifik respiratuvar bulgularla görülmekte ve çoğunlukla ateş, myalji, kilo kaybı gibi ek sistemik semptomlar da eşlik etmektedir. Genellikle bu semptomlar organize pnömonide (OP) daha belirgin olmaktadır. OP, en sık raporlanan İBH'nin parankimal tutulumudur. Klinik olarak akut veya subakut olarak izlenen ateş, öksürük, dispne ve göğüs ağrısı ile görülmektedir. Radyolojik olarak fokal ve/veya difüz periferik opasiteler izlenmekte ve tomografik görüntüleme ile dağılmış, sınırları net seçilemeyen ve sentrilobüler dağılım gösteren nodüller görülür (23).

Bazı çalışmalarda belirtilen oranlar değişmekle beraber (yer değiştiren lezyonların rolü bu konuda tartışmalıdır) Mahadeva ve arkadaşlarının çalışmasında belirttiği üzere, neredeyse tüm İBH'lı hastaların tanıda ya da takipte patolojik değerlendirilebilecek bir YÇBT bulgusu görülmektedir (8). En sık görüntüleme bulgusu bu çalışmada bronşektazi, tomurcuklu ağaç ve hava hapsi üçlüsü olarak raporlanmıştır ve güncel çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde, ön planda İAH tutulumundan ziyade büyük hava yolu tutulumu ve bronşiyal yapı patolojilerinin daha belirgin olduğu görülmektedir. Pulmoner nodüller, diğer tutulumlara göre daha az sıklıkla raporlanmıştır ve çoğunlukla nekrobiyotik veya granülatöz yapıdadır. Nekrobiyotik nodüller, nekroz ile görülen ve nötrofil dominant olan, İBH'a ek olarak, romatoid artrit ve diğer vaskülitlerde de görülebilmektedir (24). Enfektif odak ekartasyonu antibiyoterapiden fayda görmeyen bu odaklar için gereklidir. Benzeri olarak, sarkoidoz ile CH'in ikisinin de granülatöz doğada olması ile, ayırıcı tanıda sarkoidozda da granülatöz doku tanısı alan hastalarda düşünülmalıdır. Her iki hastalıkta da etiolojide atipik mikobakteri enfeksiyonunun bir risk faktörü olduğu, bazı çalışmalarda doku örneği ile de kanıtlanarak belirtilmiştir (25).

**f. Plevral patolojileri:** Eksüdatif plörit, çoğunlukla eozinofilik olarak görülür ve perikardit ile beraber görülebilir (26). Plevral yüzlerin tutulumu, İBH aktivasyonu, tekrarlayan enfeksiyon veya immünsüpresif

tedaviye sekonder olarak izlenebilmektedir. Popülasyon olarak daha fazla erkek hastalarda ve UC'de görülmektedir. Tedavi olarak, mesalazin lupus benzeri semptomlar yaparak, aynı hastalığın plevral efüzyon, tamponad ve perikardit gibi bulgularını gösterebilir (27). Doku biyopsisi ve mayi örnekleme çoğunlukla nonspesifik bulgular vermektedir ve tanıda mutlak gerekli değildir (28). Genel yaklaşım sistemik steroid kullanımı ve mayi kontrolü için uygun durumlar drenajdır.

Fistül formasyonları CH'da sık görülmektedir ve çoğunlukla abdomende yol alan yapılara sebep olmaktadır. Buna rağmen vaka serisi şeklinde GİS-pulmoner fistüller, kolobronşiyal ve ileobronşiyal fistüller gibi raporlanmıştır. Erken tanı, özellikle tekrarlayan anaerobik pnömoni öyküsü olan hastalarda küratif cerrahi için önem taşımaktadır ki, uygun görüntüleme ve antibiyoterapi sonrasında cerrahi yaklaşım mutlak gereklidir (29). Pnömotoraks, diğer plevral tutulumlara göre daha nadir görülmekle beraber, çoğunlukla parankim ve plevral tutulumunun beraber görüldüğü ve progrese olmuş hastalarda izlenebilmektedir.

**g. Vasküler patolojiler:** Genel olarak İBH hastalarında artmış görülen tromboembolik olay insidansına bağlı olarak, pulmoner tromboemboli görülme sıklığında da artış, normal popülasyona göre üç-dört kat daha fazla görülmektedir (30). Gastrik mukoza örneklemelerinde görülen kronik inflame mikrovasküler yapıda belirgin fonksiyonel değişme görülmektedir ki benzeri bir patolojinin pulmoner vasküler yapıda da olabileceği düşünülmektedir. Venöz tromboembolik olaylar daha fazla beklenilmekle beraber, arteriyel tutulum da raporlanmıştır (31). Parankim tutulumu olmadan respiratuar semptomlarda olan akut kötüleşmede her zaman olası bir pulmoner tromboemboli akılda tutulmalıdır. Tanıyı iki faktör daha zorlaştırmaktadır; hastaların %80'inde aktif İBH var iken PTE görülmektedir fakat geriye kalan %20 hasta gastroenterolojik açıdan stabil iken de PTE ile gelebilmektedir (32).

### III. Yaklaşım

Kompleks bir hastalık grubu olan İBH için, eğer pulmoner tutulum düşünülüyorsa, kademli bir değerlendirme gereklidir. Temel laboratuvar testleri ile İBH aktivasyonu ve ek enfektif süreç araştırılması için gereklidir (21). Direkt akciğer grafisi, temel görüntüleme metodunu oluşturmaktadır ve İAH ile bronşektazi değerlendirilmesi kısıtlı olabilmekle beraber, önceki görüntüleme ile karşılaştırma imkânı ve kolay ulaşım sebebi ile önerilmektedir. Yüksek çözünürlüklü bilgi-

sayar tomografi ile değerlendirme, interstisyel akciğer hastalığı başta olmak üzere, interstisyum ve parankim tutulumunun daha net gösterilmesi ve diğer vaskülitik hastalıkların tutulumundan ayırma rol almaktadır. Solunum fonksiyon test takibi, özellikle astım ve bronşiyal hipersensivitesi olan hastalarda önem taşımaktadır, fakat hastalığın mutlak ayırıcı tanıda, daha önce respiratuar hastalık tanısı olan hastalarda daha belirgin olmak üzere rolü kısıtlıdır (21).

Vasküler patolojilerden şüphelenildiği durumlarda, İBH'nin hiperkoagülopatiye yatkınlığı göz önünde tutularak, uygun kliniğe sahip olan hastalarda pulmoner tromboemboli ekartasyonu için ileri tetkikler, pulmoner anjiyografi, Doppler ultrasonografi ve ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi olmak üzere, gerekli olabilir. Bronkoskopik örnekleme, bronkoalveolar lavaj ile hücre sayımı ve dirençli enfeksiyon kaynaklarının ekartasyonu için, tedavi revizyonu planlanan hastalarda daha önemli olmak üzere, pulmoner doku örneklemesine daha az invazif ve genel durumu daha düşkün hastalar için daha ideal bir metottur (Tablo 2).

### IV. Radyoloji

Yüksek çözünürlüklü bilgisayar tomografisi (YÇBT) ile bronşektazi ve bronşiyolit teyidi yapılabilir. Ek olarak büyük hava yolu patolojilerin de net değerlendirilmesine imkân vermekle beraber, bu konuda

**Tablo 2. İnflamatuvar bağırsak hastalığında pulmoner tutulumu yaklaşım.**

#### Laboratuvar Testleri

Tam Kan Sayımı  
Rutin Biyokimya Testleri  
Vaskülit Parametreleri (p-ANCA ve c-ANCA)  
İnflamatuvar Parametreler (Sedimentasyon ve C-Reaktif Protein)

#### Görüntüleme

Akciğer Grafisi  
Bilgisayarlı Tomografi

#### Kültür

Balgam Kültürü  
Direk bakı/Asit-Fast Boyama

#### İleri Tetkikler

Solunum Fonksiyon Testleri  
Bronkoskopi (+- Bronkoalveolar Lavaj)  
Pulmoner Biyopsi

#### Vasküler Patoloji

Alt Ekstremitte Venöz Doppler  
Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi  
Pulmoner Anjiyografi

nonspesifik bulgular raporlanabilmektedir (8). İAH varlığında ise, radyolojik daha geniş bir yelpaze görülmektedir ki, özellikle OP mevcudiyetinde pnömoni taklit eden infiltratif tutulum ile immünoşüpresif hastalarda dirençli enfeksiyonlar varlığı ile görüntüleme bulguları karışabilmektedir (22). Benzeri olarak tüberküloz ile karışabilen kaviter lezyonlarla, bozuk para tarzında ve uzak organ metastazı ile karışabilen ama çoğunlukla subplevral tutulum gösteren nodüller lezyonlar görülebilmektedir. Geniş bir tutulum paterni düşünüldüğünde, özellikle UC'li hastalarda ek romatolojik hastalıklar, başka polianjiitis ilişkili granümatözis (GPA) düşünülmeli ve kolajen doku markerları ile klinik ile desteklenmelidir (2,22,25). Radyolojik tutulum, kesin çizgiler olmamakla beraber, UC ve CH arasında bazı farklılıklara sahiptir ve çalışmalarda görülme insidansları hakkında farklılıklar belirtilmiştir (Tablo 3).

### V. Tedavi

Sistem steroidler ile immünoşüpresyon tedavinin temelini oluşturmaktadır. Oral veya intravenöz tedavi etkili olmakla beraber, hafif hava yolu tutulumunda izole inhaler steroid kullanımının da başarılı sonuçlar verdiği raporlanmıştır. İnterstitial akciğer hastalığında da sistemik steroidlere yanıt, ortalama bir doz olarak 0.5 mg/kg günlük prednizon olmak üzere, iyi olarak beklenmektedir (5). Doz azaltımı yapılması ile semptomların tekrarlama görülebilir ve ağır vakalarda ek immünoşüpresyon ihtiyacı olan hastalar, özellikle siklofosamid ve anti-TNF başta olmak üzere, kullanılmıştır (22). Plevra tutulumunda da steroid ile immünoşüpresyon belirgin yanıt alabilmektedir.

### VI. İlaç Alakalı Akciğer Tutulumu

Sulfasalazin ve türevi mesalazin, 5-aminosalisilat (5-ASA) kategorisinde olan ve İBH'nin temel tedavisinin oluşturan ajanlardır (5). Kendilerinin akciğer tutulumu yaptığı raporlanmakla beraber, bu tutulumun İBH kaynaklı tutulumdan ayrımı çoğu vakada mümkün olmamaktadır. Klinik olarak da benzeri görülebilen ve indolan izlenilebilen ilaç toksisitesi, tedavi altında daha önce asemptomatik uzun süreli takibi yapılan hastalarda dahi görülebilmektedir (33). Temel yaklaşım ilacın kesilmesi olmakta ve vakalarda çoğunlukla hızlı klinik yanıt görülmektedir (34). Hayati tehdit eden durumlarda ek steroid tedavisi, özellikle İBH-kaynaklı tutulum ekarte edilemediği hastalarda kullanılmalıdır (2,5,33,34).

Azatiopürin daha ağır İBH vakalarında kullanılan ve toksisitesinde OP ve İBH-ilişkili İAH'ı taklit edebilen bir tutulum gösteren pürin türevi bir ilaçtır (35). Metotreksat, pürin dirençli vakalarda kullanılan ve akciğer toksisitesi daha fazla görülen alternatif tedavi metodudur. Her ne kadar diğer tedavide kullanılan ilaçlar gibi ilk dozdan sonra toksisite görülebilse de kümülatif metotreksat dozu ile artmış pulmoner toksisite raporlanmıştır (36). Metotreksat bağlı pulmoner toksisitenin patofizyolojisi net bilinmemekle beraber, temel olarak bir hipersensivite reaksiyon olduğu pulmoner patoloji örnekleme sonuçları ile düşünülmektedir (37,38). Patognomonik bulgusu olmaması, pnömonitis ile de görülebilmesi sebebi ile tanı süreci zor olan metotreksat ilişkili pulmoner tutulumda, yüksek mortalite görülmesi sebebi ile, tedavi altında olan hastalar nonspesifik pulmoner semptomlar konusunda yeterince bilgilendirilmeli ve bu durumlarda erken başvuru

**Tablo 3. İnflamatuvar bağırsak hastalığı alakalı interstitial akciğer hastalığı varlığında beklenen patolojik paternler.**

Patolojik Patern	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit	Görülme Sıklığı
Non-spesifik interstitial pnömoni		√	Nadir
Deskuamatif interstitial pnömoni		√	Nadir
Olağan interstitial pnömoni-benzeri		√	Nadir
Difüz alveolar hemoraji		√	Nadir
Nekrotizan Granüloma	√		Nadir
Vaskülit		√	Ortalama
Pulmoner Nodül	√		Ortalama
Eozinofilik Pnömoni	√	√	Ortalama
Non-kazefiye granülomlar	√		Sık
Organize pnömoni	√	√	Sık
Non-spesifik lenfosit infiltrasyon	√	√	Sık

runun önemi anlatılmalıdır. Güncel yıllarda daha sık kullanılan başka bir ajan olan, anti-tümör nekrozis faktör (anti-TNF) türevi infliksimab, arka planda tanı almamış tüberküloz ve fungal enfeksiyonların aktivasyonuna sebep olabilmektedir (39).

## VII. Patofizyoloji

Gastroenterolojik kaynaklı bir hastalık grubu olan İBH'nin pulmoner tutulumu hakkında birçok çalışma yapılmıştır (5). Güncel görüş, daha önceden belirtilen ortak antijen yolağı gibi, kolon ve respiratuar epitelyal yapıların aynı embriyonik kökeni olduğu ve sekretuar goblet hücreli ve epitel hücre dağılımı gibi, fizyolojik benzerliğinin de belirgin olduğunu belirtmektedir (40). Benzeri bir fizyoloji sahip ve aynı kökene sahip olmaları ile, gastroenterolojik ve respiratuar sistemi aynı antijene benzeri bir yanıt vermesi, inhalasyon veya yutma sonrası her iki sistemde de aynı sonuçların görülmesine yol açabilmektedir (41). Farklı maruziyet kaynakları olsa dahil, inflamatuvar hücre aktivasyonu ve sitokin salınımı ile görülen lokalize yanıt sistemik olabilmekte ve ek organ etkilenmesine sebep olabilmektedir. Buna rağmen, tüm hasta popülasyonunu değerlendirildiğinde temporal bir korelasyonun net görülebilmesi (bağırsak tutulumu ile pulmoner tutulum aynı anda aktif olamayabilir ve pulmoner tutulum GIS tutulumundan önce da raporlanmıştır) ile bu patofizyolojik durum üstünde etki eden diğer parametrelerin olduğu düşünülmektedir (5).

## 2. KARACİĞER YETMEZLİĞİ

### I. Giriş

Karaciğer hasarı ve buna sekonder olarak bazı hastalarda gelişen karaciğer yetmezliği, viral ve maruziyet (alkol ve uygunsuz ilaç kullanımı gibi) başta olmak üzere birçok sebepten kaynaklanabilen; bazı durumlarda organ nakli ihtiyacına kadar ilerleyebilen, akut ve kronik olarak görülebilen bir durumdur (42). Respiratuar komorbiditelerle beraber olabileceği gibi, karaciğer yetmezliğinin görüldüğü durumlarda akciğer-karaciğer cross-talk mekanizmaları ile, karaciğer kaynaklı respiratuar tutulum da görülebilmektedir. Bu bölümde, daha spesifik olarak karaciğer yetmezliğinde izlenebilen portopulmoner hipertansiyon ve hepatopulmoner sendromdan bahsedilecek ve genel yaklaşım özetlenecektir.

### II. Solunum Fonksiyon Kaybı Değerlendirilmesi (Testler)

Solunum fonksiyon testlerinde en sık beklenen değişiklik, DLCO'da azalmadır ki, bu çoğunlukla asit ve pulmoner ödemin beraber varlığına bağlanmaktadır.

Her ikisinin de görüldüğü hastalarda total efektif gaz değişimine imkân veren akciğer hacmi azalmaktadır. Sonuç olarak hastalarda artmış alveolar-arteryal oksijen farkı ile, arteryal hipoksemi ile korunmuş veya takipneye sekonder göreceli azalmış arteryal karbon-dioksit seviyeleri beklenmektedir (43).

## III. Portopulmoner Hipertansiyon

Portopulmoner hipertansiyon (POPH), portal hipertansiyon varlığına sekonder olarak görülen pulmoner arteryal hipertansiyon olarak tanımlanır (42). Kesin tanı, sağ kalp kateterizasyonu ile konular ve ortalama olarak siroz tanısı alan hastaların %0.73'ünde ve karaciğer nakli bekleyen hastaların da %5'inde raporlanmıştır. Karaciğer yetmezliği etiolojisinin kaynağı da POPH görülüm ve sağ yetmezlik bulguları üzerinde önemlidir ve HCV-HİV birlikteliği olan hastalarda pulmoner vasküler tutulumun daha fazla görüldüğü ve artmış PAH insidansı raporlanmıştır (44). Genel konsensus POPH tanısı pulmoner arter basıncının invazif görüntüleme ile 25 mmHg üstünde olması, pulmoner arteryal oklüzyon basıncının 15 mmHg altında olması ve pulmoner vasküler direnci 240 dyn/s/cm üstünde olması gereklidir (44,45).

POPH'un patofizyolojisi net anlaşılammaktadır ve idiyopatik PAH ile histopatolojik benzerlik görülmektedir. Portokaval şantı olan hastalarda uzun dönemde POPH görülmesi ile, artmış pulmoner kan akımına uzun süreli maruziyetin yaptığı vasküler yatak değişiklikleri ile POPH'un oluştuğu görüşü öne sürülmektedir (42).

Klinik olarak, POPH'da hastalar çoğunlukla asemptomatik olmakta ve en sık eforla dispne görülmektedir. Hastalık ilerledikçe, ortopne, göğüs ağrısı ve periferik ödem ile istirahatla dispne görülebilir. Radyolojik olarak belirgin pulmoner arter genişlemesi, kardiomegali ile beraber izlenebilmektedir. Ekokardiyografide sağ yetmezlik ve dilatasyon ile uyumlu görünüm mevcuttur (43).

POPH'da temel tedavi yaklaşımı, pulmoner hemodinamiğin hızlıca iyileştirilmesidir ve tedavide kullanılan temel yolak pulmoner arteriyel akım kısıtlanmasının azaltılmasıdır. Vazodilatör, antiplatelet agregasyon ve antiproliferatif ajanlar bu hususta tedavinin temelini oluşturmaktadır (43). Azalmış pulmoner endotelial prostasiklin üretimini desteklenmesi, dolaşımdaki endotelin-1'in bloklanması ve nitrit oksit üretimini desteklenmesi, genel pulmoner hipertansiyona yaklaşımdaki gibi, olası tedavi metotlarını oluşturmaktadır. Buna rağmen, temel hedef olan karaciğer nakli ile hastalığın stabilizasyonu

nu ancak mümkün olmakta fakat POPH ve PAH varlığında hastalarda post-nakil prognoz, tedavi altında olan hastalarda dahi daha kötü olmaktadır (45).

#### IV. Hepatopulmoner Sendrom

Hepatopulmoner sendrom (HPS), karaciğer hastalığı varlığında artmış pulmoner vasodilatasyona sekonder olarak görülen arteriyel oksijenasyon defekti olarak tanımlanmaktadır (42,43). European Respiratory Society (ERS) tanımında, kronik karaciğer hastalığı varlığı, anormal arteriyel oksijenasyon gösterilmesi (ek izah edecek patoloji olmadığı teyidi ile) ve pulmoner vasküler dilatasyonun ispatı (çoğunlukla kontrast ekokardiyografi yardımı ile) gerekli görülmüştür. Tanı için belli arteriyel kan gazı sınırları belirlenmiş olup, arteriyel parsiyel oksijen basıncına bağlı olarak hastalık ağırlığı sınıflandırılmıştır (Tablo 4). Erken tanı, karaciğer nakli gerekliliği ve zamanlamasında rol oynadığı için önemlidir. HPS kronik karaciğer hastalığı kadar, sirotik olmayan pulmoner hipertansiyon ve iskemik hepatit varlığında da görülebilmektedir ki, pulmoner açıdan iskemik hepatit hem bir risk faktörü hem de solunum yetmezliğine sekonder bir sonuç olabilmektedir.

Klinik olarak hastalarda dispne temel semptom olmaktadır ve platipne HPS'li hastaların %25'inde izlenmektedir. Görüntüleme bulguları, normal izlenebilen radyolojik sonuçlardan pulmoner arterlerin belirgin genişlemesi gibi vasküler tutulumunun görüldüğü sonuçlara kadar geniş bir spektrumda izlenebilir (45).

HPS'de görülen DLCO'daki azalmayı; total kapiller kan volümünde azalma ve bununla beraber kan-gaz bariyerindeki perfüzyon süresinin de ek olarak artmış vasküler tonusa sekonder olarak azalma desteklemektedir. Pulmoner vazodilatasyona sekonder olarak paradoksal görülen prekapiller vasküler direnç artışı bu durumu izah etmektedir ve buna ek olarak kronik süreçte damar duvar hasarı başta olmak üzere, vasküler remodelling de rol aldığı düşünülmektedir (43). Patofizyoloji olarak, nitrik oksit üretimi ile korelasyon, karaciğer nakli yapılan hastalarda ekshale nitrik oksidin azalmasının gösterilmesi ile, HPS'deki bu artışın vazodilatör bir yanıt olarak oluştuğu görüşünü desteklemektedir.

Komorbiditesi fazla olan hastalarda, özellikle de KOAH gibi ek respiratuvar ve desatürasyon sebebi olabilecek hastalıklar mevcudiyetinde HPS tanısı koymak güç olmaktadır. Temel sebep, olabilecek diğer pulmoner arteriyel patolojiler ve desatürasyon etiolojisinin HPS ile kesin bir ayrımı olmaması ve mutlak ayırıcı tanı için kullanılacak test olmamasıdır.

HPS, respiratuvar hastalıklar da dahil, tüm ek komorbiditelerden bağımsız olarak nakil öncesi ve sonrasında mortaliteyi arttırmakta, ek olarak nakil sonrasında desatürasyon görülmesi ihtimalini yükseltmekte ve pulmoner arteriyel oksijenasyonu da düşürmektedir (43,44).

#### V. Diğer Kronik Hepatik Hastalıklar

Primer bilier siroz (PBS), kronik, kolestatik ve granülamatöz bir süreç ile giden ve intrahepatik biliyer

**Tablo 4. Hepatopulmoner sendrom tanı kriterleri ve hastalık ağırlığı.**

Kriterler	
<b>Klinik</b>	İspatlanmış kronik karaciğer hastalığı ve Portal hipertansiyon varlığı ve Siroz (mutlak gerekliliği kriter değil)
<b>Kan Gazı</b>	Alveolar arteriyel gradiyent 15 mmHg veya üstü veya Parsiyel oksijen basıncı 80 mmHg altında olması
<b>Pulmoner Vasküler Dilatasyon</b>	Kontrast ekokardiyografide pozitif bulgular veya Sintigrafik görüntüleme pozitifliği
Hastalık Şiddeti (Parsiyel Oksijen Basıncı mmHg ile)	
<b>Hafif</b>	> 80
<b>Orta</b>	60-80
<b>Ağır</b>	50-60
<b>Çok Ağır</b>	< 50

kanalların hasarı ile sonuçlanan bir hastalıktır. İleri dönemde kolestaz, siroz ve karaciğer yetmezliği görülebilir. Beraberin izlenilebilen diğer otoimmün hastalıklar da Sjörge sendromu ve skleroderma gibi, kendi başına veya PBS ile beraber interstisyel akciğer hastalıklarına yol açabilirler (45).

Hepatik hidrotoraks, pulmoner hipertansiyona sekonder olarak görülen ve transüda vafında olan plevral efüzyondur. Sirotik hastaların ortalama %5-10'unda izlenilebilmektedir. En sık görülen sirotik plevral efüzyon sebebidir ve çoğunlukla sağ hemitoraksta (%70 hastada) izlenir. Torasentez işlemi tanı teyidinde kullanılır ve hastaların yarısında boşaltıcı torasentez ihtiyacı tanı ve takip süresince olabilmektedir (42). Spontan bakteriyel plörit, efüzyonun bir komplikasyonu olarak görülebilen ve spontan bakteriyel ampiyem olarak da adlandırılan inflamatuvar bir süreçtir. Ampiyem tanımı tam uygun olmamaktadır, çünkü tüp drenaj aşırı sıvı ve protein kaybı ile kontraendikedir ve sıvıda belirgin pus görülmemektedir (43). Tedavi, spontan bakteriyel peritoniti ile benzeri olarak ampirik antibiyoterapi ile yapılmaktadır.

### 3. SONUÇ

İBH, büyük hava yolları ve buna bağlı atipik respiratuar tutulumdan, tedavi süresince yaygın interstisyel akciğer hastalığına kadar geniş bir spektrumda pulmoner hasara yol açabilen multisistemik bir inflamatuvar hastalık ailesidir. Hastalığın kendisi kadar, verilen tedavinin de yan etkileri, pulmoner tutulum değerlendirilmesinde akılda tutulmalı ve ek immünsüpresyon ihtiyacı özellikle enfektif süreç ve tedavi revizyon gerekliliği göz önünde tutularak verilmelidir.

Karaciğer yetmezliği, tek başına yüksek mortaliteye ek olarak, pulmoner tutulumda da yol açarak artmış komorbiditeye yol açmaktadır. Buna ek olarak, spesifik görülebilen hastalıklarda, POPH başta olmak üzere, pulmoner komorbidite olarak yaptığı yükün yanı sıra, karaciğer yetmezliğinin kendi prognozunu da kötüleştirmektedir. Sonuç olarak, hastaların karaciğer yetmezliğinde yakın takibi, organ nakli ve kötü prognoz açısından erken değerlendirme ve nihai tedaviye kadar köprü tedavisinde önem taşımaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Majewski S, Piotrowski W. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci* 2015;11:1179. <https://doi.org/10.5114/AOMS.2015.56343>.
2. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:104-15. <https://doi.org/10.1097/00054725-200303000-00004>.
3. Yamamoto-Furusho JK. Genetic factors associated with the development of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:5594-7. <https://doi.org/10.3748/WJG.V13.I42.5594>.
4. Ceyhan BB, Karakurt S, Cevik H, et al. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease. *Respiration* 2003;70:60-6. <https://doi.org/10.1159/000068407>.
5. Ji XQ, Wang LX, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* : WJG 2014;20:13501. <https://doi.org/10.3748/WJG.V20.I37.13501>.
6. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:4819-31. <https://doi.org/10.3748/WJG.V12.I30.4819>.
7. Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJH, et al. Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax* 1980;35:581. <https://doi.org/10.1136/THX.35.8.581>.
8. Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, et al. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000;15:41-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00.15104100>.
9. Rickli H, Fretz C, Hoffman M, et al. Severe inflammatory upper airway stenosis in ulcerative colitis. *Eur Respir J* 1994;7:1899-902. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07101899>.
10. Gibb WRG, Dhillon DP, Zilkha KJ, et al. Bronchiectasis with ulcerative colitis and myelopathy. *Thorax* 1987;42:155. <https://doi.org/10.1136/THX.42.2.155>.
11. Basseri B, Enayati P, Marchevsky A, et al. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: case presentations and review. *J Crohns Colitis* 2010;4:390-7. <https://doi.org/10.1016/J.CROHNS.2010.03.008>.
12. Desai SJ, Gephardt GN, Stoller JK. Diffuse panbronchiolitis preceding ulcerative colitis. *Chest* 1989;95:1342-4. <https://doi.org/10.1378/CHEST.95.6.1342>.
13. Serrano J, Plaza V, Franquet T, et al. [Bronchiolitis associated with ulcerative colitis]. *Arch Bronconeumol* 1996;32:151-4. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(15\)30804-8](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(15)30804-8).
14. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, et al. Identification of A Prodromal Period in Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95:3458-62. <https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2000.03361.X>.
15. Sommer H, Schmidt M, Gruber KD. Disorders of pulmonary function in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1986;111:812-5. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1068536>.
16. Herrlinger KR, Noftz MK, Dalhoff K, et al. Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. *American Journal of Gastroenterology* 2002;97:377-81. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)04035-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)04035-7).
17. Raj AA, Birring SS, Green R, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in patients with airways disease. *Respir Med* 2008;102:780-5. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2007.08.014>.



18. Gupta SJ, Gupta VL, Kothari HG, et al. Assessment of Occult Pulmonary Involvement in Ulcerative Colitis. *Inflamm Intest Dis* 2020;5:144-50. <https://doi.org/10.1159/000508772>.
19. Sommer H, Schmidt M, Gruber KD. Disorders of pulmonary function in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1986;111:812-5. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1068536>.
20. Ateş F, Karıncao lu M, Hacıevliyagil SS, et al. Alterations in the pulmonary function tests of inflammatory bowel diseases. *Turk J Gastroenterol* 2011;22:293-9. <https://doi.org/10.4318/TJG.2011.0215>.
21. Betancourt SL, Palacio D, Jimenez CA, et al. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5353>.
22. Taveras NT, Martinez AR, Kumar R, et al. Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus* 2021;13. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.14216>.
23. Raj AA, Birring SS, Green R, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in patients with airways disease. *Respir Med* 2008;102:780-5. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.08.014>.
24. Hardarson S, LaBrecque DR, Mitros FA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody in inflammatory bowel and hepatobiliary diseases. High prevalence in ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis. *Am J Clin Pathol* 1993;99:277-81. <https://doi.org/10.1093/AJCP/99.3.277>.
25. Storch I, Rosoff L, Katz S. Sarcoidosis and inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:345. <https://doi.org/10.1097/00004836-200110000-00023>.
26. Faller M, Gasser B, Massard G, et al. Pulmonary migratory infiltrates and pachypleuritis in a patient with Crohn's disease. *Respiration* 2000;67:459-63. <https://doi.org/10.1159/000029550>.
27. Orii S, Chiba T, Nakadate I, et al. Pleuropneumonia and disseminated intravascular coagulation in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:251-4. <https://doi.org/10.1097/00004836-200103000-00017>.
28. Desai D, Patil S, Udadia Z, et al. Pulmonary manifestations in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Indian J Gastroenterol* 2011;30:225-8. <https://doi.org/10.1007/S12664-011-0129-1>.
29. Barišić G, Krivokapić Z, Adžić T, et al. Fecopneumothorax and colopleural fistula - uncommon complications of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-17>.
30. Papa A, Scaldaferrri F, Danese S, et al. Vascular involvement in inflammatory bowel disease: pathogenesis and clinical aspects. *Dig Dis* 2008;26:149-55. <https://doi.org/10.1159/000116773>.
31. Quera R, Shanahan F. Thromboembolism--an important manifestation of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1971-3. <https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2004.40923.X>.
32. Solem CA, Loftus E V, Tremaine WJ, et al. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:97-101. <https://doi.org/10.1046/J.1572-0241.2003.04026.X>.
33. Tanigawa K, Sugiyama K, Matsuyama H, et al. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia. *Respiration* 1999;66:69-72. <https://doi.org/10.1159/000029341>.
34. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, et al. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J* 2002;19:756-64. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00267402>.
35. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, et al. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111:641-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-8-641>.
36. Imokawa S, Colby T V, Leslie KO, et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373-81. <https://doi.org/10.1034/J.1399-3003.2000.15B25.X>.
37. White DA, Rankin JA, Stover DE, et al. Methotrexate pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings suggest an immunologic disorder. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:18-21. <https://doi.org/10.1164/AJRCCM/139.1.18>.
38. Chikura B, Sathi N, Lane S, et al. Variation of immunological response in methotrexate-induced pneumonitis. *Rheumatology* 2008;47:1647-50. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken356>.
39. Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2009;15:2067. <https://doi.org/10.3748/WJG.15.2067>.
40. Van Lierop PPE, Samsom JN, Escher JC, et al. Role of the innate immune system in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:142-51. <https://doi.org/10.1097/MPG.0B013E3181821964>.
41. Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest* 2007;131:524-32. <https://doi.org/10.1378/CHEST.06-1074>.
42. Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E. Respiratory system involvement in chronic liver diseases. *Pol Arch Med Wewn* 2013;123:635-42. <https://doi.org/10.20452/PAMW.1980>.
43. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014;59:1627-37. <https://doi.org/10.1002/HEP.26745>.
44. Rodriguez-Roisin R, Bartolome SD, Huchon G, et al. Inflammatory bowel diseases, chronic liver diseases and the lung. *Eur Respir J* 2016;47:638-50. <https://doi.org/10.1183/13993003.00647-2015>.
45. Benz F, Mohr R, Tacke F, et al. Pulmonary Complications in Patients with Liver Cirrhosis. *J Transl Int Med* 2020;8:150. <https://doi.org/10.2478/JTIM-2020-0024>.