

Diffüzyon Kapasitesi: Ölçümü ve Klinik Önemi

Hakkı GÖKBEL*, Seyit KARACA

*Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, KONYA

Diffüzyon kapasitesi tayininin solunum fonksiyon testleri içinde önemli bir yeri vardır. Standart spirometrik parametreler diffüzyon kapasitesinin sonuçlarını tahmin edemezler, bu yüzden solunum fonksiyonlarının tam olarak saptanabilmesi için diffüzyon kapasitesi de ölçülmelidir (1).

Özellikle Avrupa'da "diffüzyon kapasitesi" yerine "transfer faktör" terimi tercih edilmektedir. Çünkü:

1. Diffüzyon karakteristiklerine ek olarak test sonuçlarını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır.

2. Test sonuçları metabolik hızla ilgilidir ve test genellikle istirahatte yapılır. Bu yüzden sonuç submaksimaldir, kapasite değildir (2). Bu derlemede, daha yaygın olduğu için, "diffüzyon kapasitesi" terimi kullanılacaktır. Diffüzyon kapasitesi, bir mmHg basınç farkı için dakikada diffüzyona uğrayan gaz miktarı olarak tanımlanır.

Oksijen Diffüzyon Kapasitesi: Akciğer kapillerindeki oksijen parsiyel basıncını ölçme zorluğundan dolayı oksijen diffüzyon kapasitesini ölçmek güçtür. Bu yüzden, oksijen diffüzyon kapasitesi sıklıkla uygun bir düzeltme faktörü kullanılarak, karbonmonoksit diffüzyon kapasitesinden (DLCO) hesaplanmaktadır. Hesaplanan DLCO'nun 1.23 ile çarpılmasıyla oksijen diffüzyon kapasitesi elde edilir (3).

Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi: Karbonmonoksit (CO) diğer gazlara göre daha avantajlıdır; çünkü hemoglobin CO'ye karşı oksijenin 210 katı daha fazla afinite gösterir, CO kanda çözünür ve venöz kandaki konsantrasyonu önemsenmeyecek kadar azdır.

Karbonmonoksitin alveolden hemoglobine diffüzyonu 4 basamakta meydana gelir (2):

1. Alveolokapiller membrandan diffüzyon: Bir gazın alveolokapiller membrandan diffüzyonu kapasitesi (Dm) alveol ve kan parsiyel basınçları arasındaki farka, diffüzyona imkan veren yüzey alanının büyüklüğüne,

diffüzyona uğrayan gaz moleküllerinin sayısına ve doku karakteristiklerine bağlıdır.

İnterstisyel sıvı, fibrotik doku veya interalveolar sıvı artışında, ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğunda, pulmoner embolide veya zayıf ventilasyonda Dm azalır.

2. Eritrosite transfer: Pulmoner kapiller yataktaki kan hacmine (Qc) bağlıdır. Qc pozisyonundan ve egzersizden eklenir.

3-4- Eritrosit hücre membranından geçiş ve hemoglobin (Hb) birleşme alveolden hemoglobine diffüzyonun son iki basamağıdır.

Bu komponentler arasındaki ilişki şu şekilde belirlenebilir:

$$\frac{1}{DL} = \frac{1}{Dm} + \frac{1}{Q \cdot Qc}$$

(DL; akciğerlerin diffüzyon kapasitesi, Dm; alveolokapiller membranın diffüzyon kapasitesi, Q: gaz ile hemoglobin arasındaki reaksiyon hızı, Qc; akciğer kapillerindeki kan volümü)

DLCO dakikada kana geçen karbonmonoksit miktarının (VCO) alveolo-kapiller karbonmonoksit basınç farkına oranıdır:

$$DLCO = \frac{\text{dakikada alveolden kana geçen CO}}{\frac{\text{ortalama alveoler CO basıncı} - \text{ortalama kapiller CO basıncı}}{}} \quad (\text{ml/dk/mmHg})$$

DİFFÜZYON KAPASİTESİ ÖLÇÜMÜ

Sigara içmeyenlerde kan parsiyel CO basıncı sıfır kabul edildiği için, DLCO inspire ve ekspire edilen numuneler arasındaki farktan birim zamanda kana geçen CO miktarının hesaplanması ve ortalama alveoler CO parsiyel basıncının tahmin edilmesi ile tayin edilir (4).

Diffüzyon kapasitesi ölçümü için genellikle kullanılan teknikler steady state, yeniden soluma ve tek nefes yöntemleridir.

Filey metodu, end-tidal karbonmonoksit metodu, farzedilen ölü boşluk metodu gibi steady state teknikleri

Geliş Tarihi: 14.3.1995

Yazışma Adresi: Dr. Hakkı GÖKBEL
S.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD,
42080, KONYA

vardır ve bu teknikler teşhis amacıyla nadiren, araştırma amacıyla ise sıklıkla kullanılır. Yeniden soluma tekniği kompleksliği sebebiyle ancak bazı durumlarda kullanılır; tek nefes metodunu yapamayacak düşük vital kapasiteli hastalar bunlar arasındadır (5).

Tek nefes metodu en yaygın kullanılan tekniktir. Bu metod hızlı olmasına ve kan örneği gerektirmemesine rağmen, diffüzyon kapasitesini normal soluma esnasında ölçmemesi ve şiddetli dispnesi olan hastalarda ve egzersiz sırasında nefes tutmanın mümkün olamaması sebebiyle eleştirilmektedir (3).

Tek nefes DLCO Tayini: Tek nefes DLCO tayininde standardizasyon sağlamak için Amerikan Toraks Cemiyeti'nin hazırladığı öneriler (6) 1987'de yayınlanmıştır.

Klasik teknik karbonmonoksit ve helyum veya benzeri inert bir gazın konsantrasyonlarının değişmesinin kontrol edilmesine dayanır. Bu gazlar sisteme bağlı spesifik analizörler tarafından analiz edilir. Gaz karışımı %0.3 (\pm %0.05) CO, %10 (\pm %1) helyum (veya neon gibi inert bir gaz) ve %21 (\pm %2) oksijen içermelidir.

Önerilen oksijen oranı deniz seviyesi değerlerine uygundur. Deniz seviyesinden yüksekteki laboratuvarlarda ise iki durum söz konusudur:

a- İnspire edilen havadaki oksijen parsiyel basıncının (PIO₂) 150 mmHg olmasını temin etmek için oksijen konsantrasyonunu artırmak,

b- Yüksekliği dikkate almaksızın %21'lik oksijen karışımı kullanmak ve gerekiyorsa yorum kısmında sonuçları düzeltmek.

Düzeltilme için kullanılacak bir eşitlik (1):

Yükseklik için düzeltilmiş DLCO=Ölçülen DLCO*[1+0.0031*(PIO₂-150)]

(PIO₂=0.21*(Atmosferik basınç-47))

Hasta testten önceki 24 saat sigara içmemelidir. Sigara kan karboksihemoglobin seviyesini yükseltir. Bu durum "carbon monoxide back pressure" olarak tanımlanır. Bütün DLCO ölçümlerinde carbon monoxide back pressure'ün sıfır olduğu farzedilir (7).

Sempatomimetik bronkodilatörler DLCO'yu artırır. Sempatomimetik bronkodilatör inhalasyonundan sonra yaklaşık 30 dakika süreyle DLCO yüksek olduğu için DLCO, bronkodilatör kullanımından önce veya en az 30 dakika sonra ölçülmelidir (1).

Test hakkında bilgi verildikten sonra hasta rahat edebileceği şekilde orturtulur, ağızlığı bağlanır ve burun kısıkcı takılır. Bir süre normal soluk hacmi ile soluduktan sonra hasta maksimum ekspirasyon ve test gazından maksimum inhalasyon yapar, yaklaşık 10 saniye tutuktan sonra nefesini orta hızla verir. Bu sırada alınan alveolar gaz örneği analiz edilirken hasta ağızlıktan ayrılır ve istirahat ettirilir.

Bu işlem, en azından uygun iki test sonucu elde edilene kadar tekrarlanır (%10 veya 3 ml/dk/mmHg fark

kabul edilebilir). Testler arasında en az dört dakika ara verilmelidir (1).

American Thoracic Society (ATS) şu kriterleri eklemektedir (6):

1. Test gazı toplanırken yapılan inspirasyon vital kapasitenin en az %90'ı olmalıdır,

2. Inspirasyon hızlı olmalı ve dört saniyeden az sürmelidir,

3. Nefes tutma sonrası ekspire edilen ilk gaz volümü atılmalıdır, çünkü bu gaz iletim yollarının havasını içerir. Atılan miktar hastanın vital kapasitesi iki litreden fazla ise 750-1000 ml, iki litreden az ise 500 ml olmalıdır.

4. Alınan alveolar gaz numunesi 500-1000 ml olmalı ve 3 saniye içerisinde toplanmalıdır.

Tek nefes tekniğinin en önemli avantajı hızıdır. Ölçümler birkaç dakikada tekrarlanabilir. Ayrıca yaygın, standardize ve nisbeten basit oluşu, ventilasyon-perfüzyon anormalliklerinden fazla etkilenmemesi de avantajdır (4). Dezavantajı ise, nefes tutmanın fizyolojik bir durum olmamasıdır. Bazı şahıslar gerekli olan 10 saniyelik kısa sürede bile nefeslerini tutamayabilirler. Egzersizde 3 saniyelik bir nefes tutma süresi daha uygundur (8). Standart şartlar altında tek soluma metodu ile normal DLCO değerinin istirahatte yaklaşık 31 ml/dk/mmHg olduğu söylenebilir (9).

DLCO manevraları hastalar açısından, diğer solunum fonksiyon testlerine göre daha zor ve komplike olduğu ve spirometrik sonuçlar DLCO için gerekli bazı bilgileri sağladığı için DLCO'nun diğer solunum fonksiyon testlerinden sonra yapılması önerilmektedir.

DIFFÜZYON KAPASİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Düşük bir DLCO'nun diffüzyon bozukluğunu göstermesi şart değildir (4), başka birçok solunumla ilgili veya solunum dışı faktör de DLCO'yu etkiler.

Fizyolojik Faktörler: Vücut yüzey alanı arttığında akciğer kapiller alanı ve dolayısıyla diffüzyon kapasitesi de artar. Çocuklarda büyüme ile DLCO artar, yetişkinde ise her 10 yıl için yaklaşık 1 ml/dk/mmHg azalır (9).

Diğer solunum fonksiyon parametrelerinde olduğu gibi, DLCO değerleri de, sağlıklı topluluklarda yapılan çalışmalarda elde edilen referans değerleri ile karşılaştırılır. Çoğu tahmin formülü cinsiyet, boy ve/veya yaşı değişken olarak kullanır, kişi aşırı obes olmadıkça vücut ağırlığının DLCO'ya etkisi çok azdır (10). Bazı tahmin formüllerinde kişinin sigara içip içmediği de dikkate alınmaktadır (11). Birçok tahmin formülü geliştirilmiştir (11-17) ve aralarında önemli farklar bulunmaktadır. mesela 45 yaşında 175 cm boyunda bir erkeğin tahmini DLCO değeri Crapo formülüne (15) göre 36.6, Paoletti formülüne (13) göre 37.1, Knudson formülüne (12) göre 38.4, Miller formülüne (11) göre 31.4 ml/dk/mmHg olarak

hesaplanır (18). Farkın nedeni muhtemelen tahmin formüllerinin geliştirildiği çalışmaların tekniklerindeki farklılıklardır. Gerçekte yükseklik ve ırkın tam olarak bilinmeyen etkilerinden dolayı bütün coğrafik alanlara ve ırklara uygulanabilecek bir DLCO formülü bulunmamaktadır (16). Bu yüzden o laboratuvarında kullanılan teknikleri kullanan ve benzeri popülasyonda yapılan bir çalışmaya dayanan tahmin formülü tercih edilmelidir. Referans çalışmalarında kullanılan denek sayısı da dikkate alınmalıdır. 30-40 sağlıklı ve sigara içmeyen kişide DLCO'yu tahmin edip, elde edilen değerleri tahmin formüllerinin sonuçları ile karşılaştırarak uygun tahmin formülünü seçmek de mümkündür (10). Bu şekilde yaptığımız bir çalışmada (19) DLCO için Crapo formülünün (15) gerçeğe en yakın tahmini sonuçlar verdiğini saptadık.

Akciğer volümü (VA) arttıkça DLCO artar. Akciğer volümü farklılığının etkisini minimuma indirmek için, inspire edilen volüm vital kapasitenin en az %90'ı olmalıdır (6). DLCO/VA'nın (KCO) DLCO'dan daha yararlı bir değişken olduğu ileri sürülmektedir (7), ancak DLCO ile VA arasındaki ilişki lineer olmadığından (4), bu konu tartışmalıdır.

Egzersiz diffüzyon kapasitesini artırır, bu durum önceden perfüze olmayan kapillerlerin açılması ile izah edilmektedir; böylece diffüzyon kapasitesi olarak da ifade edilen pik değerine ulaşabilir (9). DLCO değeri maksimal egzersizden yaklaşık 30 dakika sonra istirahat değerine düşer (20), maksimal egzersizden 2-3 saat sonra yaklaşık %15 düşüktür, sonraki gün ise tekrar normale döner (21). İstirahatteki DLCO değeri egzersiz sırasında anormal gaz değişiminin spesifik, fakat hassas olmayan bir tahmin ettiricisi olduğu için, mümkünse arteriyel kan gazları da tayin edilmelidir (22,23). DLCO fiziksel açıdan aktif kişilerde sedanterlere göre daha yüksektir.

Postürün pulmoner kapiller kan volümüne etkilerinden dolayı DLCO sırtüstü pozisyonda oturur duruma göre %15-20, oturur durumda ayakta pozisyona göre %10-15 daha yüksektir (3). Postürün etkisi gençlerde yaşlılara göre daha fazladır (14).

Oksijen ve karbondioksitin alveolar parsiyel basınçları da diffüzyon kapasitesini etkiler. Alveolar oksijen basıncının düşük olması CO diffüzyon kapasitesini artırırken, yüksek olması azaltır. Bu etki, muhtemelen, eritrositler tarafından CO olım hızındaki değişikliğe bağlıdır. Alveolar karbondioksit basıncının artması pulmoner kan akımındaki artışa veya pulmoner kapillerdeki dilatasyona bağlı olarak diffüzyon kapasitesini belirgin şekilde artırır (9). Yüksekliğin veya test gazındaki oksijen konsantrasyonunun değişmesine bağlı olarak alveolar O₂ parsiyel basıncının 1 mmHg azalması DLCO'yu ortalama %35 artırır (10).

Gün içerisinde DLCO saat başına %0.39 azalır. Bu küçük azalmanın sebebi karboksihemoglobinin artması, hemoglobinin azalmasıdır (24).

Patolojik Faktörler: Membran komponentlerinde değişiklik yapan herhangi bir durum diffüzyon kapasitesini etkiler. Alveolokapiller membranın kalınlaşması diffüzyon yolunu uzatır, membran komponentinin direncinden dolayı diffüzyon kapasitesi azalır. Membran kalınlaşmasına neden olan faktörler pulmoner fibroz, interstisyel ödem ve intraalveolar ödemdir. Fakat çoğu akciğer hastalığında diffüzyon kapasitesindeki düşmenin sebebi yüzey alanının azalmasıdır (3). Birçok akciğer hastalığı diğer rutin solunum fonksiyon testlerinde anormallik olmadan önce diffüzyon kapasitesinde azalma ile kendisini gösterir. Sarkoidoz, asbestoz, skleroderma, sistemik lupus eritematozus, pulmoner tromboemboli ve akciğer metastatik kanserleri bu hastalıklar arasındadır (3,25). Akciğerlerin akut veya kronik tromboemboli, yağ embolisi, primer pulmoner hipertansiyon gibi vasküler hastalıklarında da DLCO azalır (10). Henoch-Schonlein purpurasında da DLCO düşüktür (26).

Obstrüktif akciğer hastalıklarında düşük diffüzyon kapasitesi, amfizem gibi alveolokapiller birimde bozukluk yapan bir hastalığın varlığını gösterir. Astımda daha negatif basınç değişimlerine bağlı olarak akciğer kapiller kan volümünün arttığı için DLCO sıklıkla yüksektir (7). Diabette (27) ve akut miyokard infarktüsünden sonra (10) DLCO genellikle azalır. Solunumla ilgili semptomlar olmasa da HIV enfeksiyonlu hastalarda DLCO düşüktür (28). Son dönem kronik böbrek yetmezliği hastalarında, anemi, akciğer kapiller kan volümünün azalması ve sıvı birikmesi gibi faktörlere bağlı olarak DLCO tahmin edilenden %40 daha azdır (29).

Hemoglobin miktarı DLCO'yu etkiler. DLCO tayini yapılan hastalarda hemoglobin seviyelerinin de belirlenmesi önerilir. Ciddi bir kanama problemi yoksa ölçülen hemoglobin seviyesi 7 ila 10 gün süreyle geçerli kabul edilir (1). Anemik hastalarda diffüzyon kapasitesi azalır, anemi düzeldiğinde artar (30). Dujic ve arkadaşları (31) hemodiyaliz hastalarında kan transfüzyonu ile hemoglobin 1 g/dl arttığında DLCO'nun %7.2 arttığını göstermişlerdir. Üçok ve ark.nın çalışmasında (32) ise hemodiyaliz hastalarına rekombinant eritropoetin verildiğinde hemoglobindeki her 1 gram artışla DLCO'da %9.1 artma meydana gelmiştir. Polisiteminin etkisi aneminin tersidir (9). DLCO hemoglobin konsantrasyonundan etkilendiğinden, ölçülen DLCO'da hemoglobin için düzeltme yapılması tavsiye edilir. En çok kullanılan düzeltme formülü Cotes'a aittir (1):

$$\text{Hb için düzeltilmiş DLCO} = \frac{(10.22 + \text{Hb})}{(1.7 * \text{Hb})} * \text{DLCO}$$

Bu düzeltmede standart hemoglobin değerininin 14.6 g/dl olduğu kabul edilir. Kişinin hemoglobini 14.6 g/dl'den yüksek ise DLCO değeri düzeltmeden sonra azalacak, düşük ise yükselecektir. Düzeltilmemiş DLCO değeri ile birlikte düzeltilmiş DLCO değerinin de bildirilmesi tavsiye edilir (1). Hb için Dinakara düzeltme faktörü de kullanılmaktadır (3):

$$\text{Hb için düzeltilmiş DLCO} = \frac{\text{DLCO}}{0.06965 \cdot \text{Hb}}$$

Normalde kan CO seviyeleri için DLCO düzeltilmesi gerekmez. Sigara içenlerde kan karboksihemoglobin konsantrasyonları yüksektir; ağır içicilerde %10-12 olabilir. Karboksihemoglobinin %1 artması ile DLCO %0.6-3 azalır (10,33). Testin tekrar tekrar yapılması da karboksihemoglobinde artış meydana getirerek DLCO'yu azaltabilir. Yapılan her tek nefes DLCO tayini için karboksihemoglobin %0.6-0.8 artar. DLCO için kişilerarası varyasyon katsayısının %6-7 olduğu düşünülürse bu küçük değişiklik kişilerde fark edilmez ancak, büyük çalışmaları etkileyebilir (10).

Karboksihemoglobin için düzeltilmiş DLCO=(1+(% karboksihemoglobin/100)) *DLCO

Sonuç olarak, uygun şekilde tayin edildiğinde diffüzyon kapasitesi akciğerlerin durumu hakkında değerli bilgiler veren bir parametredir.

KAYNAKLAR

1. Wanger J. Pulmonary Function Testing. A Practical Approach, First ed. USA. Williams-Wilkins 1992:99-121.
2. Viegi G, Paoletti P, Prediletto P. Carbon monoxide diffusing capacity, other indices of lung function, and respiratory symptoms in a general population sample. Am Rev Respir Dis 1990;141:1033-9.
3. Gold WM, Boushey HA. Pulmonary function testing. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1988:611-82.
4. Grippi MA, Metzger LF, Krupinski AA, Fishman AP. Pulmonary function testing. In: Fishman AP, ed. Pulmonary Diseases and Disorders, 2nd ed, vol 3, New York: McGraw-Hill 1988:2469-521.
5. Russell NJ, Bagg LR, Dobrzynski J, Hughes DTD. Clinical assessment of a rebreathing method for measuring pulmonary gas transfer. Thorax 1983;38:212-15.
6. American Thoracic Society Statement. Single breath carbon monoxide capacity (transfer factor). Am Rev Respir Dis 1987;136:1299-307.
7. Fraser RG, Pare JAP, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP. Diagnosis of Disease of the Chest. 3rd ed, vol 1, Philadelphia: WB Saunders 1988:437-39.
8. Turcotte RA, Perrault H, Marcotte JE, Beland M. A test for the measurement of pulmonary diffusion capacity during high-intensity exercise. J Sports Sci 1992;10:229-35.
9. Taylor AE, Rehder K, Hyatt RE, Parker JC. Clinical respiratory Physiology. USA: WB Saunders 1989:44-9.
10. Crapo RO, Forster RE. Carbon monoxide diffusing capacity. Clin Chest Med 1989;10:187-98.
11. Miller A, Thornton JC, Warshaw R, Anderson H, Teirstein AS, Selikoff JJ. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. Am Rev Respir Dis 1983;127:270-7.
12. Knudson RJ, Kaltenborn WT, Knudson DE, Burrows B. The single breath carbon monoxide capacity. Am Rev Respir Dis 1987;135:805-11.
13. Paoletti P, Viegi G, Pistelli G. Reference equations for the single breath diffusing capacity. Am Rev Respir Dis 1985;132:806-13.
14. Chang SC, Chang HI, Liu SY, Shiao GM, Perng RP. Effects of body position and age on membrane diffusing capacity ad pulmonary capillary blood volume. Chest 1992;102:139-42.
15. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. Am Rev Respir Dis 1981;123:185-9.
16. Yang SC, Yang SP, Lin PJ. Prediction equations for single-breath carbon monoxide diffusing capacity from a Chinese population. Am Rev Respir Dis 1993;147:599-606.
17. Roca J, Rodriguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Perez J, Clausen JL. Single breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. Am Rev Respir Dis 1990;141:1026-32.
18. American Thoracic Society Statement. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991;144:1202-18.
19. Gökbel H, Bediz CŞ, Şan LŞ, Üçok K, Kara M. Bazı solunum fonksiyon tahmin formüllerinin değerlendirilmesi. Türkiye Tıp Dergisi 1995;2:79-83.
20. Manier G, Moinard J, Stoicheff H. Pulmonary diffusing capacity after maximal exercise. J Appl Physiol 1993;75:2580-5.
21. Rasmussen J, Hanel B, Saunamaki K, Secher NH. Recovery of pulmonary diffusing capacity after maximal exercise. J Sports Sci 1992;10:525-31.
22. Sue DY, Oren A, Hansen JE, Wassermann K. Diffusing capacity for carbon monoxide as a predictor of gas exchange during exercise. N Engl J Med 1987;316:1301-6.
23. Mohsenifar Z, Collier J, Belman MJ, Koerner SK. Isolated reduction in single-breath diffusing capacity in the evaluation of exertional dyspnea. Chest 1992;101:965-9.
24. Frey TM, Crapo RO, Jensen RL, Elliott CG. Diurnal variation of the diffusing capacity of the lung: Is it real? Am Rev Respir Dis 1987;136:1381-4.
25. Dujic Z, Tocilj J, Boschi S, Saric M, Eterovic D. Biphasic lung diffusing capacity: Detection of early asbestos induced changes in lung function. Br J Ind Med 1992;49:260-7.
26. Chaussain M, de-Boissieu D, Kalifa G, Epelbaum S, Niaudet P, Badoual J, Gendrel D. Impairment of lung diffusing capacity in Schonlein-Henoch purpura. J Pediatr 1992;121:12-6.
27. Mori H, Okubo H, Okamura M, Yamane K, Kado S, Egwa G, Hiramoto T, Hara H, Yamakido M. Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Intern Med 1992;31:189-93.

28. Backer V, Nybo-Jensen B, Pedersen C, Hertz JB, Jensen TH. Time-related decrease in diffusing capacity in HIV-infected patients with impaired immune function. *Scand J Infect Dis* 1992;24:29-34.
29. Üçok K, Gökbel H, Yeksan M, Kara M, Türk S, Şimsek L. Son dönem kronik böbrek yetmezliği hastalarında solunum fonksiyon testleri. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 23. Ulusal Kongresi 11-14 Haziran 1995, İstanbul.
30. Mcdougall IC, Lewis NP, Sounders MJ, Couchlin DL, Davies ME, Hutton RD, Fox KA, Coles GA, Williams JD. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet* 1990;489-93.
31. Dujic Z, Tocilj J, Ljutic D, Eterovic D. Effect of hemodialysis and anemia on pulmonary diffusing capacity, membrane diffusing capacity and capillary volume in uremic patients. *Respiration* 1991;58:277-81.
32. Üçok K, Gökbel H, Yeksan M, Bediz CS, Eser C, Türk S, Ergene N. The effects of rHuEPO administration on pulmonary functions on hemodialysis patients. European Dialysis and Transplant Association XXXIInd Annual Congress, Athens. 11-14 June, 1995.
33. Gulsvik A, Bakke P, Humerfelt S, Omenaas E, Tosteson T, Weiss ST, Speizer FE. Single breath transfer factor for carbon monoxide in a asymptomatic population of never smokers. *Thorax* 1992;47:167-73.