

Kalb Debisi'nin Asetilen İnhalasyonu İle Tek Nefeste Noninvaziv Olarak Ölçümünün Fick Metodu ile Karşılaştırılması

COMPARING MEASUREMENTS OF CARDIAC OUTPUT WITH SINGLE BREATH TECHNIQUE AND FICK METHOD

Seyhan ÇELİKOĞLU*, Cavlan TÜRKOĞLU", Özlen ÇALIŞ***, Müge DURU***, Murat GÜLBARAN****, Servet ÖZTÜRK*****, Firuz ÇELİKOĞLU*****, Sabriye DEMİRCİ* Tuncer KARAYEL*, Nihal KOÇ*****

* Prof.Dr.i.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Bronkopnömoji BD, Dr.I.Ü.Kardiyoloji Enstitüsü,
*** Dr.i.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Bronkopnömoni BD,
**** Uzm.Dr.I.Ü.Kardiyoloji Enstitüsü,
***** Prof.Dr.i.Ü.Kardiyoloji Enstitüsü,
***** Doç.Dr.i.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Bronkopnömoji BD,
***** Arş.Gör.Dr.i.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Bronkopnömoji BD, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada, çeşitli kalp hastalığı olan 17 olguda asetilen absorpsiyonuna dayalı pulmoner kapiller kan akımıyla orantılı, noninvaziv olarak yapılan kalb debisi ölçümleri, aynı hastaların Fick metodu ile invaziv olarak yapılan kalb debisi ölçümleriyle karşılaştırılmış ve ileri derecede pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0.92$, $p=0.0001$). Bu basit ve noninvaziv yöntemle kalb debisi ölçümü hastaların tetkikinde ve tedavisinin izlenmesinde büyük bir kolaylık sağlayacaktır.

SUMMARY

In this study, cardiac output measured by automated, single breath, noninvasive, acetylene blood flow technique was compared with cardiac output detected by standart direct Fick technique. Lung volumes and acetylene blood flow value were determined automatically. A very high correlation was found ($r=0.92$, $p=0.0001$) between cardiac output determined by automated single-breath technique and Fick method. Simple, rapid and accurate measurement of cardiac output was obtained using acetylene blood flow measurements. This noninvasive and risk free method can be easily repeated and will provide utility in practice for follow up of the effects of therapeutic interventions.

Anahtar Kelimeler: Kalb debisi, Ortalama asetilen kan akımı, Fick metodu

Key Words: Cardiac output, Single breath non-invasive cardiac output, Fick method

T Klin Kardiyoloji 1996, 9:192-196

T Klin J Cardiol 1? 9:192-196

Klinik ve radyografik bulguların tanıda yardımcı olmadığı durumlarda kronik dispnenin kardiyak veya pulmoner kökenli olduğunun ayırılabilmesi güçtür. Böyle durumlarda kalb debisi tayini ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Ancak kalb debisi ölçümü, genellikle invaziv metodlarla sadece yeterli donanımı bulunan kardiyoloji kliniklerinde tayin edilebildiğinden pratikte pnömoji kliniklerinde sık rastlanan bu tip vakaların ayırıcı tanısı için kullanılmamaktadır.

Basit, doğru ve noninvaziv bir metoduyla kalb debisi ölçümünün klinik uygulamada sağlayacağı kolaylık son derece açıktır. Bu amaçla son yıllarda kalb debisinin asetilen inhalasyonu ile tek nefeste noninvaziv olarak ölçüm metodu geliştirilmiştir. Noninvaziv olarak asetilen inhalasyonu ile tek nefeste kalb debisi ölçümünün güvenilirliği ve doğruluğu eş zamanlı yapılan invaziv kalb debisi ölçüm metodlarıyla karşılaştırılarak gösterilmiştir (1-3).

Geliş Tarihi: 13.08.1996

Yazışma Adresi: Cavlan TÜRKOĞLU
i.Ü.Kardiyoloji Enstitüsü
Haseki, İSTANBUL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi iç Hastalıkları Anabilim Dalı Bronkopnömoji Bilim Dalı'nda Sensor Medics System-2200 cihazı ile bu metoduyla kalb debisi ölçümü için kullanılmaktadır. Ancak Türkiye'de bir pnömoji kliniğinin şartlarında bu ölçümün doğruluk derecesini tayin etmek için invaziv bir metoduyla elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmasının yararlı olacağını

düşündük. Bunun için İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde kardiyak kateterizasyon sırasında hesaplanan kalb debisi sonuçlarını aynı hastaların asetilen inhalasyonu metodu ile elde edilen değerleriyle karşılaştırdık.

MATERYEL VE METOD

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde takip edilen, kardiyak kateterizasyon yapılarak, Fick metodu ile kalb debileri hesaplanmış ve çeşitli kalp hastalığı bulunan 17 olgunun (5 kadın, 12 erkek) laboratuvarımızda noninvaziv metoduyla tekrar kalb debisi ölçümleri yapılmıştır. Vakaların yaş ortalaması 48 ± 12.3 , yaş aralığı 18-67 yıl'dır. Sekiz olguda iskemik kalp hastalığı, 3 olguda romatizmal kapak hastalığı, 2 olguda hipertansif kalp hastalığı, 1 olguda hipertrofik kardiyomyopati, 1 olguda pulmoner stenoz mevcuttu; 2 olguda ise koroner angiografi ve kateterizasyon bulguları normaldi. Olguların hiçbirisi solunum fonksiyonları ile etkileşime girecek herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı.

Asetilen absorpsiyonu ile kalb debisi ölçümünün teorik esasları

Kalb debisinin asetilen (C_2H_2) inhalasyonu ile noninvaziv olarak ölçüm metodu asetilen gazının alveollerden absorpsiyon hızına dayanmaktadır (1-7). Dokuda ve kanda, kendi parsiyel basıncı ve çözünürlük katsayısı ile orantılı olarak çözünebilir bir gaz olan asetilenin tek nefes sabit akımdaki ekspirasyon işlemi sırasında alveollerden absorpsiyon hızı pulmoner kapiller kan akımı ile orantılıdır (2,3,8). Akciğer parankim dokusunda da çözünen asetileni belirlemek üzere standart bir faktör hesaba katılmaktadır (3.5 g/cm boy) (9). Matematiksel olarak gaz absorpsiyonu ile pulmoner kapiller kan akımı arasındaki ilişki aşağıdaki gibi ifade edilmektedir:

$$Q_c = \frac{V_e}{\ln(V_a + P_a) / (V_{a0} + P_a)} \cdot \ln(F_a / F_{a0}) \cdot 60 \cdot 1000$$

- Q_c = Pulmoner kapiller kan akımı
 V_e = Ekspirasyonda akım hızı
 F_a = Alveoler asetilen (C_2H_2) konsantrasyonu
 F_{a0} = Gaz absorpsiyonunun başlamasından önceki alveoler asetilen (C_2H_2) konsantrasyonu;
 $F_{a0} = F_i \times F_{aCH_4} / F_{iCH_4}$ yani alveol havası içinde dilüe olan asetilen miktarı için inert bir gaz olan CH_4 oranı ile F_{a0} düzeltme yapılmıştır.
 F_i = Inspirasyon havasındaki asetilen (C_2H_2) konsantrasyonu
 V_a = Alveoler hacim
 V_{a0} = Tam inspirasyonda alveoler hacim yani $V_{a0} - (V_i - V_o) \times (F_{iCH_4} / F_{aCH_4})$
 V_i = Inspire edilen hacim
 V_o = Ölü boşluk hacmi
 $\sim B$ = Asetilenin kanda çözünebilirlik Bunsen katsayısı

- $\sim B$ = Asetilenin dokuda çözünebilirlik Bunsen katsayısı
 \ln - logaritma

Bu ölçümler için asetilen (C_2H_2) ve metan (CH_4) gazları kullanılmaktadır. Sabit akımlı ekspirasyon boyunca ekspirasyon havasındaki asetilen (C_2H_2) ve karbonmonoksit (CO) konsantrasyonları eksponansiyel bir şekilde azalır (1-3,7,8,10). Ancak karbonmonoksit (CO), pulmoner kapiller kan akımı ölçümünde kullanılan bir gaz olmayıp, Sensor Medics System-2200 cihazıyla kalb debisi ölçümü ile aynı anda difüzyon kapasitesinin ölçümü için kullanılmaktadır (2,11-16).

Tek nefes ölçümünde kullanılan cihazın özellikleri

ölçümlerde Sensor Medics System-2200 (Yorba Linda, California) cihazı kullanılmıştır. Bu cihaz şu birimlerden oluşmaktadır:

1. Akım ölçer (Mass Flow Sensor): Akciğerle ilgili tüm hacim ölçümleri akımla ilişkili olarak Mass Flow Sensor denilen bu kısım tarafından yapılmaktadır.

2. IBM PC Bilgisayar: her test uygulaması için otomatik bir software bulunmaktadır. Testler sırasında tüm işlemler bilgisayar ekranından takip edilmekte ve hastalara ait tüm bilgiler kaydedilmektedir.

3. Test gazları: %0.3 asetilen (C_2H_2), %0.3 karbonmonoksit (CO), %0.3 metan (CH_4 -inert gaz),+nitrojen

4. Infra-ruj analizör: Ekspirasyon havasından alınan örneklerden devamlı olarak yukarıdaki gazların konsantrasyonları ölçülmektedir.

Tek nefes tekniğinin uygulaması

1. Bir ağızlık vasıtasıyla hastanın Sensor Medics 2200 cihazı ile bağlantısı sağlanır. Hasta ağızlığı dişleri ve dudakları vasıtasıyla sıkıca kavrar. Böylece dudak kenarlarından hava giriş çıkışına izin verilmez. Bir burun mandalı ile de hastanın burnundan nefes alıp vermesi engellenmiş olur.

2. Cihaza bağlandıktan sonra hasta en az 4-5 kez normal nefes alıp verir.

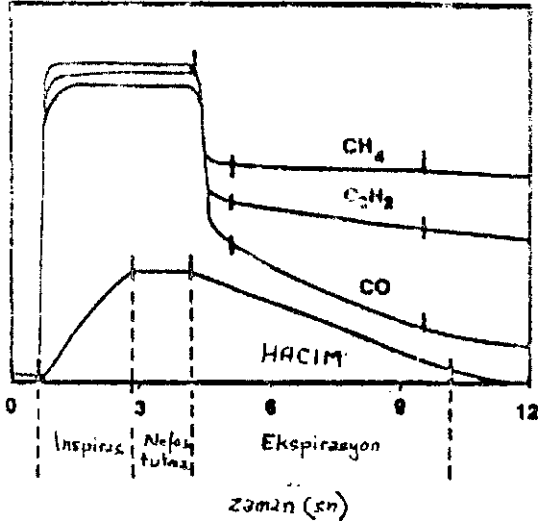
3. Hasta aldığı tek bir normal nefesi sonuna kadar boşalttıktan sonra yani tam ekspirasyon sonrası total akciğer kapasitesine ulaşacak şekilde derin bir nefes alarak gaz karışımını inspire eder (Şekil 1a).

4. Tam bir inspirasyonun sonunda yaklaşık 2 sn kadar nefes tutulur (Şekil 1a).

5. Hasta nefesini vermeye başlar. Bu nefes verme işlemi sabit bir hızda olmalıdır (200-500 ml/sn). Bu da cihaza eklenen özel bir akım engeli ile sağlanır. Ekspirasyon hastanın fonksiyonel rezidüel kapasitesine ulaşıncaya kadar devam eder.

Gaz konsantrasyonları ekspirasyon boyunca devamlı olarak Rapid Response Multy-Gas Analyzer ile ölçülür. ATS (American Thoracic Society) standartlarına göre test iki veya üç kez tekrar edilmelidir. Bu durumda bir önceki uygulamadan vücutta kalan artık asetilenin kandan ve dokudan uzaklaşmasına müsaade etmek

A



Şekil 1a. Sabit hızla tek nefes verme sırasında pulmoner kapiller kan akımı tayini için kullanılan gaz konsantrasyonu ve volüm-zaman eğrilerinin şematik gösterilmesi. Zaman saniye olarak yatay eksende gösterilmiştir. Metan (CH_4) konsantrasyonu inert referans gaz olarak kullanılmıştır. Aynı zamanda karbonmonoksit (CO) pulmoner difüzyon kapasitesini ölçmek üzere uygulanmakta ve ekranda gösterilmektedir. Fakat bu alette pulmoner kapiller kan akımının tayininde kullanılmamaktadır. Hacim zamanı kurbu kişisel, inspiratuvar-nefes tutma-ekspiratuvar komponentlerle işaretlendiği şekilde gösterilmektedir.

amacıyla testin tekrarlamaları arasında 10 dakika veya daha fazla bir süre olmalıdır. Kalb debisi tek bir nefeste sabit hızda ekspirasyon havasından alınan örnekte asetilen ve metan gazlarının konsantrasyonlarının aynı anda tayiniyle hesaplanır.

Asetilen ile kan akımı ölçümü

Asetilen kan akımı, -ölü mesafe yıkanması (washout) ve kapanış hacmi (closing volume) arasındaki sabit nefes verme fazındaki lineer bölgeden alınan ekspirasyon havası örneğinde:

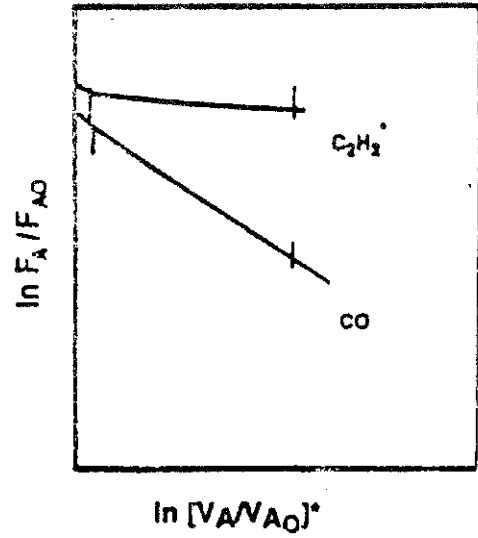
$\ln \left(\frac{F_A}{F_{A0}} \right) = \ln \left(\frac{V_A + tV_{AO} + tV_{TM}}{V_A} \right) - S \cdot t$ hesap edilerek ölçülür (Şekil 1b). Lineer faz üzerinde ekspire edilen vital kapasitenin %20 ve %80'inde otomatik olarak işaretler konulur. Bu aralıktaki sabit nefes verme fazında devamlı olarak gaz konsantrasyonları ölçülür.

Fick metodu ile kalb debisi ölçümü

Kalb debisi kardiyak kateterizasyon sonrası elde edilen verilerle standart Fick denklemi kullanılarak hesap edildi (17):

$$\text{KALB DEBİSİ} = \frac{0,2 \text{ tüketimbcvücut yüzeyi}}{(Aort 0, \text{ sat-PA}0, \text{ sat}) \times Hb \times 1,36 \times 10}$$

B



Şekil 1b. Pulmoner kapiller kan akımının hesaplanmasında kullanılan log asetilenin lineer bölgesi (inert gaz dilasyonu ve F_A/F_{A0} 'daki gibi inisiyal konsantrasyonlar için düzeltilmiş) ve tabii log alveolar hacim ilişkisinin $\ln [V_A + ootV_t] / (V_{A0} + tt)$ olduğu gibi doku hacmi için düzeltilmiş şematik gösterilmesi. Yine karbonmonoksit (CO) kurbu difüzyon kapasitesinin tayininde gösterilmekte fakat bu alette pulmoner kapiller kan akımının tayininde kullanılmamaktadır.

Oksijen tüketimi, yaş, cinsiyet ve kalb hızına bağlı olarak hazırlanmış tablolardan hesaplanmıştır (17).

İstatistik: incelenen parametreler arasındaki ilişki lineer regresyon, basit regresyon, Kendall korelasyon ve Spearman korelasyon ile saptandı.

BULGULAR

Hastalara ilişkin yaş, cins, etyolojik dağılım Tablo 1'de görülmektedir.

Kalb debisi değerleri: Asetilen kan akımı (single breath non-invasive cardiac output-SBNICO) ile ortalama kalb debisi 4.76 ± 1.64 litre/dakika, Fick metodu ile ortalama kalb debisi ise 4.99 ± 1.45 litre/dakika olarak tespit edilmiştir.

Asetilen kan akımı ile ölçülen kalb debisi değerleri, Fick metodu ile ölçülen kalb debisi değerleri ile mukayese edildiğinde regresyon çizgisi eğimi 1.04 olup, çok iyi korelasyon saptanmıştır (korelasyon katsayısı $r=0.92$, $p=0.0001$) (Şekil 2).

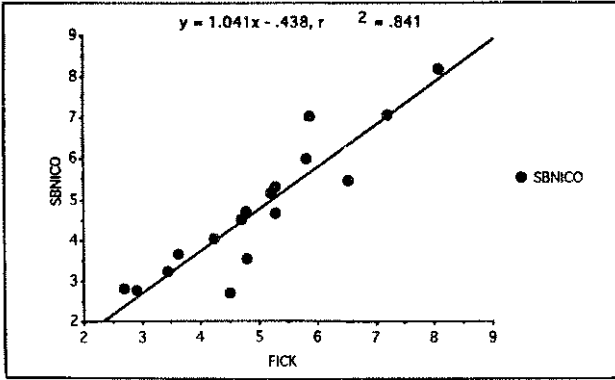
TARTIŞMA

Kalb debisinin klinik ölçümü için birçok metod vardır. Bunlar arasında boya dilasyonu, termodilasyon ve Fick metodları intravenöz kateteri gerektirmekte ve buna bağlı

Tablo 1. Vakaların yaş, cins, etyolojik özellikleri. FEV₁/FVC, FICK ve SBNICO değerleri.

No	Yaş	Cins	Tanı	FEV ₁ /FVC	FICK litre/dk	SBNICO litre/dk
1	67	E	İKH	70	2.69	2.81
2	43	K	HOCM	84	4.79	4.72
3	48	E	Normal	78	4.78	3.53
4	36	E	Hipertansiyon	88	7.2	7.09
5	61	E	İKH	74	4.48	2.69
6	35	K	Normal	79	5.82	6.02
7	45	E	İKH	82	6.53	5.49
8	18	E	Pulmon.stenoz	84	5.88	7.06
9	54	K	RKH	83	3.42	3.21
10	43	K	RKH	80	5.28	4.68
11	49	E	İKH	76	3.63	3.66
12	62	E	İKH	75	5.22	5.18
13	45	E	İKH	73	4.7	4.54
14	48	E	İKH	80	4.22	4.02
15	63	K	İKH	75	2.91	2.75
16	59	E	RKH	74	5.28	5.31
17	42	E	Hipertansiyon	85	8.07	8.21
Ort.	48				4.99	4.76
±SS	12.3				±1.45	±1.64

HOCM=Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, İKH=iskemik kalb hastalığı, RKH=Romatizmal kalb hastalığı



Şekil 2. Kardiyak output FICK-SBNICO metodları karşılaştırması

olarak da komplikasyonlar oluşabilmektedir. Bu invaziv metodlarla ölçümlerin tekrarı güçtür; bu nedenle kalb debisinin tayini için birçok noninvaziv teknik geliştirilmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılan doppler ekokardiyografik metodla kalb debisi tayinidir (18). Ancak doppler ekokardiyografi ile kalb debisi tayininde bazı sınırlamalar mevcuttur. Bunlar arasında sol ventrikül asimetrisi (18), ultrason penceresinin yetersizliği ve uygulayan hekime göre değişkenlik sayılabilir (19). Hastaların yaklaşık %10-20'sinde doppler ekokardiyografi uygulanamaz (19,20). Diğer bir metod olan radyonüklid görüntüleme, radyoaktif işaretli albümin enjeksiyonunu gerektirmekte ve çok pahalı cihazlara ihtiyaç göstermektedir. Kalb debisinin radyonüklid görüntüleme ile tekrarlanan ölçümleri pratik değildir ve pahalıdır (21).

Asetilen gaz absorpsiyonuna dayanan noninvaziv kalb debisi ölçümünde "rebreathing" teknikleri kullanılarak birçok çalışma yapılmıştır. Normal şahıslarda

kalb debisi konusunda yapılan çalışmalarda iyi bir korelasyon bulunmuştur (5,6,22). Fakat "rebreathing" metodu hastaların hızlı ve derin nefes alma manevraları yapmalarını gerektirir. Teknik bazı problemler bu metodla kalb debisi ölçümünde hatalara yol açmaktadır. Bu hatalardan "rebreathing" manevraları sırasında alveolar hacim ve kalb debisi değişimleri en önemlisidir. Bu güçlükler sabit ekspirasyonda tek nefes metodunun geliştirilmesine yol açmıştır (2,3,8).

Sabit akımda tek nefes ekspirasyon tekniği absorbe olabilen gazların ve inert gazların karışımının tam bir inspirasyondan sonra sabit hızda ekspirasyon yapılırken gaz konsantrasyonlarının devamlı ve hızlı analizine dayanır. Sabit akımda tek nefes ekspirasyon tekniğinin değeri bir çok çalışmada gösterilmiştir. Elkayam (1), 20 kardiyak hastada tek nefes asetilen tekniği ile termodilüsyon sonuçlarını karşılaştırmış ve iyi bir korelasyon bulmuştur. Ramage (2), tek nefes asetilen tekniği ile kalb debisi ölçümünü radyonüklid görüntüleme metodu ile karşılaştırmış ve çok iyi korelasyon bulmuştur.

Çalışmamızda asetilen kan akım tekniğinin invaziv Fick metodu ile mukayesesinde iyi bir korelasyon mevcuttu. Asetilen kan akım tekniğinin mobil Sensor Medics 2200 cihazı ile ölçümünün doğruluğu diğer çalışmalarla benzer nitelikte bulunmuştur (1-3,23).

Asetilen metodu ile ölçülen kalb debisi, Fick metoduna göre normal şahıslarda ölçülen kalb debisinden hafifçe daha düşük bulunmaktadır. Bunun sebebi asetilen kan akımı metodunun pulmoner kapiller kan akımını yansıtmaması ve fizyolojik, intrakardiyak veya pulmoner şantiarı ölçememesidir. Fizyolojik şant düzeltilmesi yapıldığı takdirde yapılan çalışmalarda termodilüsyon ve Fick metoduna benzer sonuçlar alınmıştır (3). Bizim çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde anatomik şant yoktu. Fakat literatüre göre intrakardiyak ve intrapulmoner şantiarı olan hastalarda kalb debisinin önemli derecede düşük olacağı ileri sürülmektedir (1,3).

Asetilen kan akım metodlarının akciğer fonksiyonu nispeten iyi olan hastalardaki doğruluğu kanıtlanmıştır (3,4). Fakat obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda durum bilinmemektedir. Ventilasyon-perfüzyon yetersizliğine bağlı olarak hatalı sonuç alınması beklenebilir. Bir çalışmada asetilen kan akım tekniğinin FEV₁/FVC<%60 olan vakalarda hatalı sonuç verdiği ileri sürülmüştür (1). Bununla beraber Pierce (24), obstrüktif akciğer hastalığı olan 8 hastada iyi bir korelasyon bulmuştur. Bizim çalışmamızda olguların tamamında FEV₁/FVC oranı %70'in üstündeydi.

Asetilen absorpsiyonuna dayalı pulmoner kapiller kan akımıyla orantılı olarak kalb debisi ölçümünde hastaların pasif olarak sabit akım hızında nefes verememeleri ölçümlerin doğruluğunu bozabilir. Bu problem çeşitli rezistörler yerleştirilerek ekspirasyonun 4-8 saniyeye uzatılması ile ortadan kaldırılabilir. Valsalva manevrası ve ekspirasyon sırasında intratorasik basınçların artması gaz konsantrasyonlarının ölçümünü ve kalb debisi sonuçlarını etkileyebilir. Diğer bir problem; ikinci bir testi yapmadan önce bir önceki uygulamadan

kalan ölçülemeyen asetilen konsantrasyonunun kandan ve dokudan uzaklaşp uzaklaşmadığıdır. Bu bakımdan birbiri ardısıra yapılan iki test arasında en az 10 dakika beklenmelidir.

Çalışmanın eksikliği, noninvaziv tek nefes asetilen metodu ile kalb debisinin ölçümünün, Fick metodu ile tayin edilen kardiyak debiden bir gün sonra yapılabilmış olmasıdır. Literatürde kalb debisinin asetilen inhalasyonu ile tek nefeste noninvaziv olarak ölçümü ile Fick metodu ile ölçümü arasında 30 dakikalık bir süre bulunmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda her iki metod birbirinden uzak ayrı kliniklerde yapıldığından bu yöntemi uygulamak mecburiyetinde kaldık.

Sonuç olarak asetilen (C.H.) absorpsiyonuna dayalı pulmoner kapiller kan akımıyla orantılı kalb debisi ölçümünün, Fick metoduyla karşılaştırılmasında ileri derecede pozitif korelasyon elde edildi. Bu metod hızlı ve kolay uygulanabilir olması ve doğru sonuçlar vermesi nedeniyle normal veya normale yakın akciğer fonksiyonu olan şahıslarda tedavinin izlenmesine ve tekrarlayan kalb debisi ölçümlerine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Elkayam U, Wilson A, Morrison J, Meltzer P, Davis J, Henry WL. Non-invasive measurement of cardiac output by a single breath constant expiratory technique. *Thorax* 1984; 39:107-13.
- Ramage J, Coleman E, MacIntyre N. Rest and exercise cardiac output and diffusing capacity assessed by a single slow exhalation of methane, acetylene and carbon monoxide. *Chest* 1987; 92:44-50.
- Zenger M, Brenner M, Haruna M, Mahon D, Wilson AF. Measurement of cardiac output by automated single breath technique and comparison with thermodilution and Fick methods in patients with cardiac disease. *Am J Cardiol* 1993; 71:105-9.
- Cander L, Forster R. Determination of pulmonary tissue volume and pulmonary capillary blood flow in man. *J Appl Physiol* 1959; 14:541-51.
- Sackner M, Greenelch D, Heiman M, Epstein S, Atkins N. Diffusing capacity, membrane diffusing capacity, capillary blood volume, pulmonary tissue volume and cardiac output measured by a rebreathing technique. *Am Rev Respir Dis* 1975; 3:157-65.
- Triebwasser J, Johnson R, Burpo R, Campell J, Reardon W, Blomqvist G. Noninvasive determination of cardiac output by a modified acetylene rebreathing procedure utilizing mass spectrometer measurements. *Aviat Space Environ Med* 1977; 48:203-9.
- Crapo RO, Elliott CG, Jensen RL. Reproducibility of acetylene rebreathing cardiac output in healthy humans. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133A:165A.
- Martonen T, Wilson A. Theoretical basis of single breath gas absorption tests. *J Math Biol* 1982; 14:203-20.
- Glauser FL, Wilson A, Pulmonary parenchymal tissue volume (Vt) in normal subject: the effect of age and sex. *Chest* 1977; 72:207-12.
- Sackner MA. Measurement of cardiac output by alveolar gas exchange. In: Fishman AP, Fahri LE, Tennen SM, Geiger SR, eds. *Handbook of Physiology: Respiratory system*. Bethesda, Maryland: American Physiological Society, 1987: 4:233-55.
- Gaensler EA, Smith AA. Attachment for automated single breath diffusing capacity measurement. *Chest* 1974; 63:136-45.
- Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, Morton J. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 1957; 36:1-17.
- Jones RJ, Meade F. Pulmonary diffusing capacity an improved single breath method. *Lancet* 1960; i:94-95i.
- Graham BK, Mink JT, Cotton DJ. Dynamic measurement of CO diffusing capacity during discrete samples of alveolar gas. *J Appl Physiol* 1983; 54:73-9.
- Statement of the American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendations for a standard technique. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1299-307.
- Van Kessel AL. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. In: Clausen JL, ed. *Pulmonary function testing: guidelines and controversies*. New York: Academic Press, 1982:166-85.
- William G, William HB. *Cardiac Catheterization. Heart disease a Textbook of Cardiovascular Medicine*. Eugene Braunwald. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992:180-202.
- Franciosa J. Application of noninvasive techniques for measuring cardiac output in hypertensive patients. *Am Heart J* 1988; 116:650-6.
- Dobb G, Donovan K. Noninvasive methods of measuring cardiac output. *Intensive Care Med* 1987; 13:304-9.
- Dubin J, Wallerson D, Cody R, Devereux R. Comparative accuracy of Doppler echocardiographic methods for clinical stroke volume determination. *Am Heart J* 1990; 120:116-23.
- Melin J, Wijins W, Robert A, et al. Validation of radionuclide cardiac output measurements during exercise. *J Nucl Med* 1985; 26:1386-93.
- Smyth R, Gledhill N, Froese A, Jamnik V. Validation of non-invasive maximal cardiac output measurement. *Med Sci Sports Exerc* 1984; 16:512-5.
- Morrison J, Wilson A, Vaziri N, Brunsting L, Davis J. Determination of pulmonary tissue volume, pulmonary capillary blood flow and diffusing capacity of the lung before and after hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1980; 3:259-62.
- Pierce R, McDonald C, Thuys C, Rocheford P, Barter C. Measurement of effective pulmonary blood flow by soluble gas up-take in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1987; 42:604-14.