

Türk Toraks Derneği Akciğer Difüzyon Kapasitesi Değerlendirme Uzlaş Raporu

Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Pulmonary Diffusion Capacity

Sevgi Saryal (Orcid No: 0000-0001-5062-5226)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Department of Chest Diseases, Ankara University School of Medicine, Ankara Turkey

Şermin Börekçi (Orcid No: 0000-0002-0089-1312)

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Department of Chest Diseases, Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Bilun Gemicioğlu (Orcid No: 0000-0001-5953-4881)

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Department of Chest Diseases, Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Ashlı Görek Dilektaşlı (Orcid No: 0000-0001-7099-9647)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

Department of Chest Diseases, Uludağ University School of Medicine, Bursa Turkey

Esen Kıyan (Orcid No: 0000-0003-0023-6518)

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Department of Chest Diseases, Istanbul University School of Medicine, İstanbul, Turkey

Nurdan Köktürk (Orcid No: 0000-0002-2889-7265)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Department of Chest Diseases, Gazi University School of Medicine, Ankara Turkey

Gaye Ulubay (Orcid No: 0000-0003-2478-9985)

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Department of Chest Diseases, Başkent University School of Medicine, Ankara Turkey

Öznur Yıldız (Orcid No: 0000-0002-5379-6829)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Department of Chest Diseases, Ankara University School of Medicine, Ankara Turkey

ÖZET: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) akciğerlerde gaz alışverişinin ölçülebildiği bir yöntemdir. İnterstisyel, obstrüktif ve pulmoner vasküler hastalıklar gibi çeşitli patolojilerin değerlendirilmesi ve izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu uzlaş raporunda karbon monoksit difüzyon kapasitesinin fizyolojik özellikleri, ölçüm teknikleri ve ekipmana ait güncel bilgiler, yorumlanması ve klinik bulgularının ayrıntılı olarak tartışılması amaçlanmıştır.

ABSTRACT

Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) is a quantitative measure of gas transfer in the lungs which is widely used in the evaluation and monitorisation of various pulmonary disorders such as interstitial, obstructive and pulmonary vascular diseases. This consensus report aims to discuss the physiologic principles, update of the measurement technique and equipment, interpretation and clinical aspects of DLCO.

Anahtar kelimeler: Uzlaşı raporu, değerlendirme, difüzyon kapasitesi

Keywords: Consensus, interpretation, diffusion capacity

Kısaltmalar

ACCP: Amerika Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Derneği

AKM: Alveolo-kapiller membran

ATS: Amerikan Solunum Derneği

BTPS (body temperature & pressure, saturated): Ölçüm sonuçlarının vücut ısısı, atmosfer basıncı ve hava yolundaki doymuş su buharına ayarlanması

CO: Karbonmonoksit

CO₂: Karbondioksit

COHb: Karboksihemoglobin

°C: sıcaklık birimi; santigrat derece-derece Celcius

cmH₂O: basınç birimi; santimetre su

dk: Dakika

dL: Desilitre

DLCO: Karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi

DLCOadj: (DLCOcorr) Hemogloblin düzeyine göre düzeltilmiş DLCO

DLCO/VA: (transfer faktör: KCO) Alveoler volümün her ünitesi için difüzyon kapasitesi

DLCO_{rb}: Rebreathing Tekniği

DLCO_{ss}: Steady State Tekniği

DLNO: Nitrik oksid için difüzyon kapasitesi

DM: Membran difüzyon kapasitesi

ECSC: Avrupa Kömür ve Çelik Birliği

ERV: Ekspiratuvar rezerv hacim

ERS: Avrupa Solunum Derneği

EVC: Ekspiratuvar vital kapasite

FEV₁: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim

FVC: Zorlu vital kapasite

FEV₁/FVC: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı

FEF₂₅₋₇₅: Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı
FEF₇₅: Vital kapasitenin %75'indeki maksimal ekspiratuvar akım hızı
SVC: Yavaş vital kapasite
FIF_{%25-75}: Maksimal inspirasyon ortası akım hızı
FIV₁: 1. saniyedeki zorlu inspiratuvar hacim
FIVC: Zorlu inspiratuvar vital kapasite
mL: Mililitre
FEV₆: 6. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim
FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite
GLI: Global Solunum Fonksiyon İnisiyatifi
Hb: Hemoglobin
Hg: Civa
HKHN: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
Hz: Her saniyedeki siklus
IC: İspiratuvar kapasite
IPAH: idiyopatik pulmoner arteryal hipertansiyon
IVC: İspiratuvar vital kapasite
KDH: Kollajen doku hastalığı
LLN: Lower limit of normal, normal değerin alt sınırı
İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı
KCO: Karbon monoksit transfer katsayısı
KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
kPa: basınç birimi; kilo paskal
KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
L: Litre
L/dk: Dakikadaki birim hacim; akım hızı
L/sn: Saniyedeki birim hacim; akım hızı
mcg: Mikrogram
mL: Mililitre
MVV: Maksimal istemli ventilasyon
N₂O: Nitrik oksit
O₂: Oksijen
P_AO₂: Alveoler parsiyal oksijen basıncı
PEF-PEFR: Zorlu ekspiratuvar tepe akım hızı
PIF: Zorlu inspiratuvar tepe akım hızı

Ppm: Parts per million
SFT: Solunum fonksiyon testi
sn: Saniye
SpO₂: Pulse oksimetri ile ölçülen oksijen yüzdesi

TLC: Total akciğer kapasitesi

TLCO: Akciğerin Karbonmonoksit Transfer Faktörü

VA: Alveoler volüm

VC: Vital kapasite

VI: İnspire edilen test gazı hacmi

GİRİŞ

Ülkemizde Göğüs Hastalıkları alanında emek veren hekimlerin, solunum fonksiyonları konusunda güncel gelişmelere göre hazırlanmış Türkçe bir kaynağa ulaşmalarını hedefleyen bu raporda; Karbonmonoksit Difüzyon Testi'nin tarihçesi, fizyolojisi, ölçüm teknikleri, yorumlaması, hastalıklardaki değişimine değinilecek, gelecekteki beklentiler tartışılacaktır.

Tanımlar

DLCO: Difüzyon kapasitesi. Karbon monoksit gibi difüzyon kısıtlı bir gazın alveolokapiller membrandan geçişini tanımlar. DLCO, 0°C, 760 mmHg ve nemin 0 olduğu koşullarda mLCO/dk/mm (STPD) olarak belirtilir. Genel olarak, akciğerlerin gaz değişim yeteneğini gösteren bir parametredir (1-4). Avrupa kaynaklarında difüzyon kapasitesi için transfer faktörü (TLCO) terimi de kullanılmaktadır. TLCO teriminin tercih edilme nedenleri; test sonucunun birçok faktörden etkilenmesi, metabolik hızla ilişkili olması ve istirahat halinde yapılan testin submaksimal olması nedeniyle gerçek kapasiteyi yansıtmamasıdır. Ancak 2005 yılında yayınlanan Amerika Solunum Derneği ve Avrupa Solunum Derneği (ATS/ERS) ortak standardizasyon rehberinde DLCO terminolojisi tercih edilmiştir.

DLCO_{adj}(DLCO_{corr}): Hemoglobün düzeyine göre düzeltilmiş DLCO

KCO: akciğerin karbon monoksit transfer katsayısı

VI: inspire edilen test gazının mL olarak hacmini ifade eder. Sağlıklı bir difüzyon testi için inspire edilen test gazı hacminin, vital kapasitenin %90'ı düzeyinde olması gerekmektedir.

VA: mL olarak alveoler hacim, (STPD). Akciğerde dağılan ve alveolokapiller membrandan pulmoner kapiller yatağa difüze olan karbon monoksit gaz hacmini ifade eder. DLCO ölçümü için kritik önemdedir. VA'nın hesaplanmasında, alveolar gazın, maksimal bir akciğer hacmi içerisinde dağıldığı kabul edilir ve ölçüm için belirli bir hacimde toplanan ekshale gaz örneğinin bu maksimal akciğer hacmini temsil eden bir örnek olduğu kabul edilir. VA, BTPS'ye göre düzeltilerek raporlanır ve daha sonra DLCO hesaplanması için STPB'ye göre düzeltilir (1-4).

BTPS: vücut sıcaklığı, basınç ve saturasyon; pek çok akciğer hacmi ve akım hızları BTPS'ye göre düzeltildikten sonra raporlanır.

STPD: standart ısı, basınç ve kuru hava; 0°C, 760 mmHg ve su miktarının= 0 olduğu durumda ölçülen gaz ifadesidir.

TARİHÇE

DLCO ile ilgili ilk çalışmalar 1900'lü yılların başlarında Marie ve August Krogh'un araştırmalarına dayanmaktadır. Bu ilk araştırmalar o yıllarda en önemli iki solunum fizyoloğu olan Christian Bohr ve John Scott Haldane'in akciğerlerin oksijen salgılayan bez yapısında organlar olduğu iddiasına karşı tez olarak ortaya çıkmıştır. Bohr'un öğrencisi olan August Krogh 1909'da yayınladığı seri makalelerle Bohr-Haldane Oksijen Teorisi'nin geçersiz olduğunu, akciğerlerin pasif olarak gaz alışverişi yaptığını kanıtlamıştır. Bu çalışmalarda difüzyonun ölçümü için steady state ve tek soluk yöntemleri kullanılmıştır. İlk kez 1915'te Marie Krogh DLCO ölçümünü klinik bir test olarak geliştirmiştir. Marie Krogh 1915 tarihli makalesinde DLCO'nun erkeklerde kadınlardan, yetişkinlerde çocuklardan yüksek olduğunu, DLCO/VA'nın kadın ve erkeklerde birbirine yakın olduğunu, DLCO'nun egzersizle % 18-40 arttığını bildirmiştir. Krogh'a göre orta kapasiteye kadar akciğer hacmi azaldıkça DLCO da azalmaktadır. Orta kapasitenin üzerinde k (\sim DLCO/VA) hacimle orantılı olarak değişmektedir yani sabittir. Difüzyon ölçümünün zorluğu nedeniyle Krogh'un ileri sürdüğü bu yöntem 1950'li yıllarda kırmızı ötesi CO metrenin geliştirilmesiyle yeniden gündeme gelene kadar dikkati çekmemiş ve yaygınlaşmamıştır (5,6).

Modern anlamda DLCO ölçümünün temeli 1957'de Ogilvie CM, Forster RE ve arkadaşları tarafından modifiye Krogh tek soluk yöntemi için bir standardizasyon raporu yayınlamalarıyla atılmıştır (5,7). Aynı dönemde Roughton-Forster denkleminin geliştirilmesi de önemli bir adım olmuştur. Bu denklem ile alveolokapiller O_2 ve CO difüzyonu bir membran komponenti (D_M) ve bir de eritrosit komponentine ($\Theta \cdot V_c$) ayrıştırılmış, D_M 'nin alveoler hava ile kanı ayıran membrandaki gerçek difüzyon kapasitesini, Θ 'nin her bir mililitredeki DLCO veya DLO_2 'yi, V_c 'nin ise pulmoner kapillerlerdeki total volümü temsil ettiği bildirilmiştir. Hughes ve Bates difüzyon ölçümünün bu yıllarda yeniden gündeme gelmesini günümüzde kullanılan pek çok solunum fonksiyon testinin 1950'li yıllarda geliştirilmesine bağlamışlardır. Bu yıllarda JH Comroe'nun 1954'te Detroitte verdiği Beaumont konferansı ve buna dayanan *The Lung* isimli kitabın yayınlanması önemli bir dönüm noktası olarak kabul edilmiştir (8). Özellikle Comroe'nun ekibinde bulunan Forster ve Fowler'ın Krogh metodunda yaptıkları değişiklikler ve inert gaz olarak helyum kullanmaları yöntemin daha pratik hale gelmesini sağlamıştır. Yine bu yıllarda DLCO ve DLO_2 arasındaki korelasyon üzerine çeşitli çalışmalar sürdürülmüştür. 50'li yıllar tek soluk yanı sıra diğer DLCO ölçüm yöntemleri üzerinde de çalışmaların yoğunlaştığı yıllardır. Ancak solunum fonksiyon laboratuvarlarında hızlı ve kolay uygulanabilen, tekrarlanabilen bir test gereksinimi olması nedeniyle 1977'de Ogilvie'nin geliştirdiği standardize tek soluk DLCO yöntemini yayınladığı makale bir dönüm noktası olmuştur. Bu makalede DLCO ölçüm yöntemleri, fizyolojik özellikleri ve klinikte kullanımı ayrıntılarıyla ele alınmıştır (5). 1960'larda DLCO tek soluk ve steady state yöntemleri solunum fonksiyon testleri laboratuvarlarında kullanıma başlanmış, 70'li yıllardan itibaren tek soluk DLCO yöntemi tercih edilmiştir. 1993-2017 yılları arasında belirli aralıklarla yenilenen standardizasyon raporlarıyla tek soluk DLCO ölçümü solunum fonksiyon testleri laboratuvarlarında rutin olarak uygulanmaya devam etmektedir.

FİZYOLOJİ

Akciğerlerde gazların difüzyonu pasif olarak (Brownian hareket) gerçekleşir. Difüzyon, moleküllerin basıncının yüksek olduğu bir alandan düşük olduğu alanlara net geçişine neden olur ve aktif enerji gerektirmez (9).

Henry kanununa göre, alveol içinde gaz formunda bulunan oksijenin sıvı forma geçmesi gerekir (10). Oksijen surfaktan içinde çözüldükten sonra alveol epiteli, interstisyumu ve kapiller endotelyumundan difüze olur. Son olarak da plazmaya difüze olarak, bir kısmı plazmada erimiş şekilde kalırken, bir kısmı da eritrosit içinde hemoglobın (Hb) ile birleşir. Daha sonra oksijen kan yoluyla diğer dokulara taşınır. Dokulardaki oksijen ise eritrositten, plazma, kapiller endotelyum, interstisyum, doku hücre membranı ve hücre içinden mitokondriye difüze olur. Dokular arasındaki difüzyon kuralları 1855'te Adolf Fick tarafından tanımlanmıştır (**Şekil 1**). Fick Yasası olarak adlandırılan bu kurallara göre bir gazın bir dokudan transfer hızı, dokunun yüzey alanı ve gazların parsiyel basınç farkı ile doğru, doku kalınlığı ile ters orantılıdır (11).

$$\dot{V}_{\text{gas}} = \frac{A}{T} \times D \times (P_1 - P_2)$$

V_{gas}: Dakika başına dokular arası difüze olan gaz hacmi (mL/dk)

A: Kan-gaz bariyerinin yüzey alanı (c²)

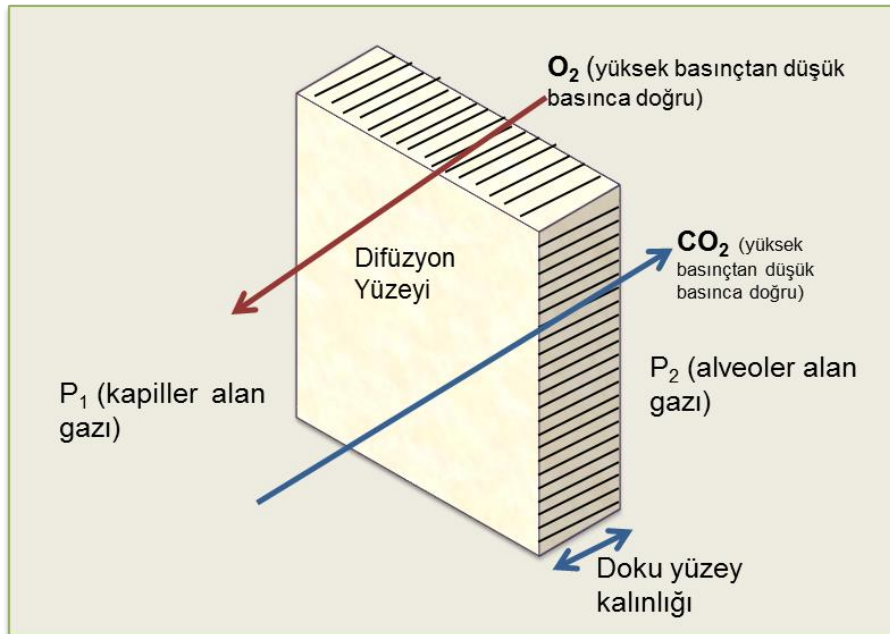
T: Kan-gaz bariyerinin kalınlığı

D: Difüzyon sabiti

P₁: Alveoldeki gazın parsiyel basıncı

P₂: Kapillerdeki gazın parsiyel basıncı

Akciğerin yapısı bu gaz değişim mekanizmasına çok uygundur. Akciğerdeki difüzyonu da bu esaslara göre tanımlanır. Oksijenin alveolo-kapiller membrandan (AKM) geçişi, membranın yüzey alanı ile doğru, membranın kalınlığı ile ters orantılıdır (11,12). Akciğerdeki kan-gaz bariyeri (KGB) yüzey alanı yaklaşık 50-100m² arasında ve kalınlığı da yaklaşık 0.3µmdir. Bu ölçüler akciğerlerde gaz difüzyonu için ideal boyutlardır. Yüzey alanında ya da kalınlığında meydana gelebilecek değişiklikler, Fick Yasasında belirtildiği gerçekler doğrultusunda akciğerdeki difüzyonu olumlu ya da olumsuz olarak etkiler.



Şekil 1: West JB: *Pulmonary physiology—the essentials*, ed 9, Baltimore, 2013, Lippincott Williams & Wilkins'den veniden çizilmiştir.)

Ayrıca, difüzyon transfer hızı, dokunun özelliklerine ve gazın özelliklerine bağlı olan bir difüzyon sabitiyle orantılıdır. Difüzyon sabiti (doku ve gazın yapısına bağlı bir sabit) gazın transfer hızı ile doğru orantılıdır. Bu sabit oran gazın çözünürlüğü ile doğru moleküler ağırlığının karekökü ile ise ters orantılıdır;

$$D \propto \frac{\text{Sol}}{\sqrt{\text{MW}}}$$

D: Doku ve gazın özelliklerine bağlı sabit

Sol: Gazın çözünürlüğü

MW: Gazın moleküler ağırlığı

Bu, akciğerlerde karbondioksitin (CO₂) oksijene (O₂) göre neden 20 kat daha fazla hızla difüze olduğunu açıklar. CO₂'nin moleküler ağırlığı O₂'ye yakın olduğu halde çözünürlüğü sıvı içinde 24 kat daha fazladır ve bu nedenle O₂'ye göre daha hızlı difüze olur (11).

KGB'nin iki tarafındaki gaz parsiyel basınçlarının farkı da Fick Yasa'sına göre difüzyon üzerinde belirleyicidir. Difüze olacak gazın venöz kan ve pulmoner kapillerlerdeki parsiyel basıncı da alveoldeki parsiyel basıncı kadar difüzyon hızını etkileyen önemli bir parametredir (9-12).

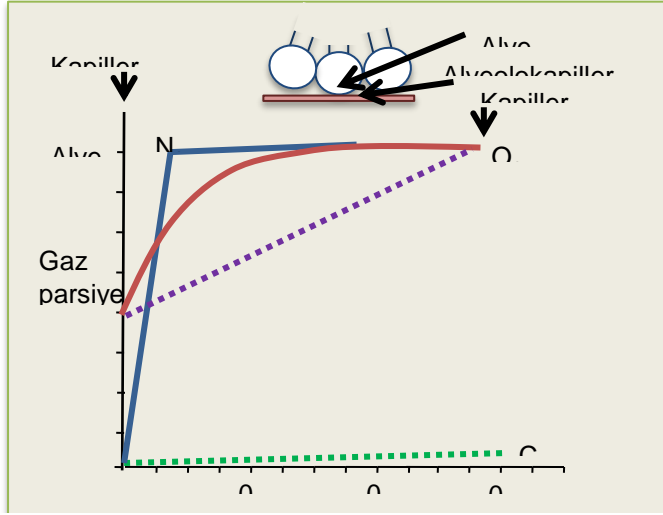
Eritrositler pulmoner kapillerlerde ≈ 0.75 -1.2 sn kadar zaman geçirir. Bu zaman, difüzyonun gerçekleşebilmesi için elde olan süredir. Bu süre pulmoner kılcal damarlarda (75 mL) olduğu hesaplanan kan hacmini kardiyak debiyle (6L/dk) bölünmesi sonucu elde edilir (13). CO, O₂ ve nitrik oksidin (N₂O) gibi gazların özellikleri, pulmoner kapillerler sistemde zamana karşı farklı oranlarda difüze olmalarını sağlar. Karbonmonoksit (CO) gazı pulmoner kapillerlerde CO gazının parsiyel basıncı diğer iki gaza göre çok daha yavaş artar. Ancak, kapillerlerde eş zamanlı gaz içerikleri ölçüldüğünde, CO'nun hızlıca arttığı görülmüştür. Bu durum, CO gazının eritrosit içinde Hb ile birleşmesi ile açıklanmaktadır (9).

CO'nun Hb'e afinitesi oksijene kıyasla 210 kat fazla olduğu halde pulmoner kapiller kandaki parsiyel basıncı ile alveoldeki parsiyel basıncı hiçbir zaman eşitlenemez. Çünkü, Hb ile birleşen CO'nun kandaki CO parsiyel basıncına bir katkısı yoktur, parsiyel basıncı kanda erimiş olan CO miktarı belirler. Bu nedenle, AKB'nin CO için basınç farkı kanın pulmoner kapillerde geçirdiği zaman boyunca korunur ve bu durum "CO için difüzyon sınırlaması" olarak ifade edilir (9-12).

Pulmoner kapiller yatakta bir de perfüzyon sınırlaması vardır. Bu sınırlama, CO, O₂ ve N₂O gazlarının üçü için de geçerlidir. Ancak, pulmoner kapiller kandaki N₂O parsiyel basıncı alveoler N₂O parsiyel basıncı ile çok hızlı dengelenir. Çünkü, N₂O alveolokapiller bariyerden çok hızlı geçer ve eritrosit içinde Hb ile birleşmez. Pulmoner kapiller kanı ile karşılaştıktan 0.1 sn sonra parsiyel basınçları iki tarafta eşitlenir ve daha fazla gaz transferi olmaz. Bu nedenle, N₂O difüzyonu, AKM'nin özelliklerinden bağımsız olarak "perfüzyon sınırlıdır" (9-12).

O₂ ise yavaşça yükselerek yaklaşık 0.25. sn'de alveoler oksijen basıncına eşitlenir. Bu oldukça kısa ve uygun bir süredir çünkü kanın pulmoner kapillerlerde kalış süresinin ilk 1/3'ne denk gelir. Normal alveoler O₂ basıncında, Hb O₂ ile hızla bağlanır ve satüre olur. Bu sırada kandaki parsiyel O₂ basıncı da alveoler parsiyel O₂ basıncına eşitlenir ve oksijen geçişi sonlanır. Bu nedenle, alveolden pulmoner kapillerlere O₂ geçişi "perfüzyon sınırlıdır" (9-12).

CO₂'de yine perfüzyon sınırlıdır. Mikst venöz kanda PCO₂ 45mmHg ve PalvCO₂ 40mmHg olan sağlıklı bir kişide yaklaşık 0.25.sn'de iki taraf arasında CO₂ basınç eşitliği sağlanır ve gaz geçişi sonlanır. Bu nedenle CO₂ transferi de perfüzyon sınırlıdır (9). **Şekil 2'**de bu gazların pulmoner kapillerlerde zamana göre değişen parsiyel basınçlarını gösterilmiştir. Şekle göre, pulmoner kapiller kanın PO₂'si kapiller içerisinde mevcut zamanın $\approx 1/3$ 'ü sonrasında neredeyse alveoler gaz düzeyine ulaşmaktadır. Bu, normal koşullarda kanın tamamen oksijenlenmesi için yeterli zaman olduğu veya normal akciğerde önemli miktarda difüzyona "rezerv" olduğunu gösterir.



Şekil 2. West JB. *Pulmonary physiology-the essentials*, ed 9, Baltimore, 2012, Lippincott Williams & Wilkins'den yeniden çizilmiştir (11).

Pulmoner Kapiller Sistemin O₂ Alımı

İstirahatte alveoler PO₂ 100mmHg iken alveoler kapillerlerdeki eritrosit içinde PO₂ 40mmHg'dır. O₂, bu yüksek basınç gradiyenti ile difüzyona uğrar. Bu sırada eritrosit içindeki parsiyel oksijen basıncı hızla artarak bir süre sonra alveol ile eşitlenir. Bu yüzden kapillerlerin sonunda basınçlar arası fark minimaldir. Oksijenin normal koşullar altında alınması durumunda Fick Kanunu'na göre hesaplanmış pulmoner kapillerlerde gözlenen değişiklikler **Şekil 2'**de gösterilmiştir. KGB'nin kapiller yatak boyunca uniform değildir, kapiller kandaki PO₂ değişimi oksijenin disosiyasyon eğrisine de bağlıdır ve CO₂ eliminasyonu da pulmoner kapillerlerdeki O₂ alımına etki edecektir, bu nedenlerle kapillerler PO₂ değişimi karmaşıktır (9). Hesaplama genellikle Bohr entegrasyonu olarak bilinir, çünkü ilk kez Christian Bohr tarafından basitleştirilerek yapılmıştır (14).

Egzersizde ise, kardiyak output ve atım sayısının artması ile birlikte pulmoner kan akımı da artar ve eritrositlerin kapiller yatak içinde geçirdiği zaman azalır. Böylece yeterli oksijenizasyon için gerekli zaman da azalır. Bu durumda sağlıklı bireylerde kapillerler sonu PO₂ de düşüş gözlenmezken difüzyonu gerçekleştiren yüzeylerde kalınlaşma varsa oksijenin difüzyonu azalır ve kapillerler sonunda parsiyel oksijen basıncı alveoldeki miktara ulaşamaz. Alveoler hipoksi durumunda da benzer mekanizmalar söz konusudur (9-12).

ÖLÇÜM TEKNİKLERİ

Difüzyon kapasitesinin ölçümü konusunda standardizasyon tek soluk yöntemi üzerine yapılmış olup 2005 yılında ERS/ATS ortak raporuyla yayınlanan standartlar 2017 yılında güncellenmiştir (15,16). Laboratuvarlarda genel olarak kullanılan ölçüm yöntemi olması nedeniyle bu raporda ayrıntılı olarak tek soluk yönteminden söz edilecektir.

Tek Soluk DLCO Ölçümü: Bu yöntem tek seferde belirli bir süre soluk tutma sonrasında akciğerlerden atılan karbon monoksitin analiziyle DLCO'nun belirlenmesi esasına dayanmaktadır.

Hastanın teste hazırlanması: Testten önce hasta test hakkında bilgilendirilmelidir. Ölçümün doğruluğu açısından belirli koşullara dikkat edilmesi gerekir. Klinik olarak uygun olması koşuluyla nazal oksijen en az 10 dakika önce kesilmelidir. Test oturur pozisyonda, istirahat halinde ve uygun oda ısısı koşullarında yapılmalıdır. Hasta testten önce 5 dakika dinlendirilmelidir. Egzersiz veya yatar pozisyonda ölçüm yapıldığında bu durum raporda belirtilmelidir. Karboksihemoglobinemi (COHb) akut ve reversibl DLCO düşüşüne neden olmaktadır. COHb'nin en önemli nedeni sigara olup test günü sigara içilmemesi önerilmelidir. Son içilen sigara saati kaydedilmelidir. Yakın zamanlı sigara içilmesi veya yoğun sigara içicilerde düzeltme formülleri kullanılabilir. Hava kirliliği de COHb düzeylerinin artmasına neden olabilir. Test günü hasta alkol almamış olmalıdır (15-18).

Polistemi ve anemi DLCO sonucunu etkilediğinden hemoglobin (Hb) değeri kaydedilmeli ve gerekirse düzeltme yapılmalıdır.

Testin Uygulanması: Ağızlık ve burun mandalı yerleştirildikten sonra kaçak olmadığını gözlenmesi için bir süre tidal solunum yaptırılmalıdır. Sonrasında DLCO manevrası uygulanır (**Şekil 3**). Önce rezidüel volüme (RV) kadar yavaş ekshalasyon yaptırılır. Ekshalasyon 6 sn veya daha kısa olmalıdır. Obstrüktif havayolu hastalıklarında ekshalasyon süresi 12 saniyeye kadar uzatılabilir. Böylece obstrüktif hastaların inhalasyon döneminde maksimal VC'ye ulaşmaları mümkün olur. İnhalasyon öncesi ekshalasyon için yeterli süre verilmeyen hastalarda yeterli inhalasyon yapılamaz.

RV düzeyine gelindiğinde hasta test gazı kaynağına bağlanır ve TLC düzeyine kadar hızlı bir inhalasyon yapması istenir. İnspire edilen gaz volümü (V_I) hastanın vital kapasitesinin en az % 90'ı düzeyinde olmalıdır. V_I 'nin VC'nin % 85'i ve VA 200 mL ya da kabul edilebilir DLCO manevraları içinde % 5'ten az fark olması durumunda da test kabul edilebilir. İnhalasyon hızlı olmalı, V_I 'nin % 85'i 4 sn'de tamamlanmalıdır. İnspirasyon süresinin uzaması TLC düzeyinde soluk tutma süresinin kılınmasına neden olacağından DLCO değerinin düşmesine yol açar.

İnspirasyon sonrasında Jones ve Meade metoduna göre 10 ± 2 sn soluk tutulur. Soluk tutma boyunca kapalı glottise karşı ekspirasyon veya inspirasyondan (Valsalva, Müller manevraları) kaçınılmalıdır çünkü bu eforlar torasik kan volümünde azalma ya da artmaya yol açarak difüzyon ölçümünü etkileyebilir. Soluk tutma süresince intrapulmoner basınç atmosferik basınca yakın tutulmalıdır. Bunun için hastanın minimal efor harcaması sağlanmalıdır.

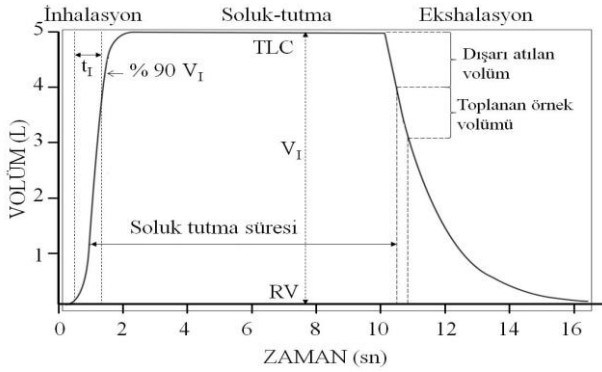
Soluk tutma süresinin bitiminde yavaş, duraklamaksızın ve kesintisiz bir ekspirasyon yapılmalıdır. Klasik sistemlerde ekshalasyon süresi 4 sn olmalıdır. BTPS koşullarında ilk 0.75-1 L volüm dışarı atıldıktan sonra alveoler alandan gelen 0.5-1 L gaz volümü toplanarak alveoler karbon monoksit ve inert gaz konsantrasyonları analiz edilir. Hastanın vital kapasitesi < 2 L ise ilk 0.5 L volüm atılmalıdır. RGA sistemlerinde ise DLCO ölçümünde kullanılan CO ve inert gaz konsantrasyonları sanal alveoler gaz örneğinde hesaplanır. Sanal alveoler gaz hacmi 85-500 mL arasında değişmektedir (15, 16).

Bir gazın difüzyon kapasitesi o gazın akciğerlerdeki değişim hızının membranın iki tarafındaki basınç gradientine bölümüne eşittir. Tek soluk yönteminde karbon monoksit için difüzyon kapasitesi aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır:

$$DLCO = \frac{VA \times 60}{(Barometrik\ basınç-47)} \times zaman \times \ln \frac{F_{ACO, başlangıç}}{F_{ACO, son}}$$

VA: Alveoler volüm; $F_{ACO, başlangıç}$: Soluk tutma manevrasının başlangıcındaki alveoler CO konsantrasyonu; $F_{ACO, son}$: Soluk tutma manevrasının bitimindeki alveoler CO konsantrasyonu.

Soluk tutma periodunun başlangıcında alveoller CO konsantrasyonu inspire edilen CO konsantrasyonu ile inspire ve ekspire edilen inert gaz konsantrasyonlarından hesaplanmaktadır. Soluk tutma döneminin bitimindeki CO konsantrasyonu ise ekspire edilen gaz örneğindeki CO konsantrasyonuna eşittir. Alveoler volüm (VA) ise inert gaz dilüsyonu üzerinden hesaplanmaktadır. Normal kişilerde VA ve ölü boşluk hacmi pletismograf ile ölçülen total akciğer kapasitesi (TLC) değerine yakındır. Ancak obstrüktif hastalıklarda ventilasyonun distribüsyonunun bozulduğu durumlarda tek soluk yöntemiyle ölçülen VA pletismografı ile ölçülen TLC değerinden düşük olabilir (16).



Şekil 3. Tek soluk DLCO tekniği. V_I : İnspirasyon volümü, t_i : İnspirasyon zamanı, TLC: Total akciğer kapasitesi, RV: Rezidüel volüm.

İnspirasyon Gaz Karışımının Özellikleri: DLCO ölçümünde kullanılan test gazı % 0.3 karbon monoksit, % 21 oksijen, akciğer hacmini belirlemek için inert bir gaz (tracer gaz) ve dengeleme için nitrojenden oluşmalıdır. İnert gaz kimyasal ve biyolojik olarak solübl olan bir gazdır. İnert gaz başlangıç alveoler CO konsantrasyonu ve alveoler volümün (VA) hesaplanmasında kullanılacağı için difüzyon özelliği gaz fazında CO'ye benzer olmalıdır ve CO konsantrasyon ölçümünü etkilememelidir. Ayrıca normal olarak alveollerde bulunmayan bir gaz olmalıdır. Bu amaçla ticari sistemlerde helyum veya metan gazı kullanılmaktadır. Helyumunu difüzyon özelliği gaz fazında CO'ten yüksektir. Metan gazının gaz fazında difüzyon özelliği CO'ye yakındır, ancak helyuma göre likit solübilitesi biraz yüksektir. Klinik çalışmalarda normal kişilerde veya KOAH'lı hastalarda yapılan DLCO ölçümlerinde helyum veya metan gazına ilişkin herhangi bir farklılık saptanmamıştır (15,19).

Manevralar arası süre: En az iki kabul edilebilir test yapılmalı ve ortalaması alınmalıdır. Testler arasındaki fark 2 mL/dk/mmHg'dan az olmalıdır. Karboksihemoglobin artışı olacağından en fazla beş test yapılmalıdır. Test gazının akciğerlerden atılabilmesi için iki test arasında en az 4 dk süre bulunmalıdır (15-18). Bekleme süresince hasta oturur durumda bulunmalıdır. Havayolu obstrüksiyonu olan hastalarda bekleme süresi 10 dakikaya çıkabilir. Bu sürede birkaç kez derin soluk alıp verme test gazının daha hızlı atılımını sağlayabilir.

Son dönemlerde kullanımı artan hızlı gaz analiz sistemlerinde (Rapid gas analyser-RGA) önceki testten kalan gazın atılımını değerlendirmek için inert gaz izlenir. Ekshalasyon

sonrasında inert gaz düzeyinin \leq % 2 olması gazlardan arınmanın tamamlandığını gösterir. Bu süreç genellikle 4 dakikadan az süre alır (16).

Solunum Fonksiyon Testleri Sıralamasında DLCO: DLCO ölçümü genellikle prebronkodilatör ve postbronkodilatör tesler arasındaki sürede 400 mcg salbutamol verildikten sonra yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar bu dozdaki salbutamolün normal kişilerde ya da reversibl veya irreversibl obstrüksiyonu bulunan hastalarda DLCO üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur (20). Standardizasyon kılavuzları DLCO öncesinde bronkodilatör uygulanmasının ölçümü etkilemeyeceğini belirtmiştir (16). Spirometri yapılırken denek efor harcamaktadır, ancak spirometri ve DLCO arasında ne kadar süre beklenmesi gerektiği konusunda veri yoktur. DLCO öncesinde nitrojen washout yöntemiyle akciğer volümleri ölçülmüşse % 100 oksijen inhale ettirilmesi nedeniyle alveoler oksijen düzeylerinin normale dönebilmesi için uygun süre beklenmelidir. Bu süre nitrojen washout testinin tamamlanması için geçen sürenin en az iki katı olmalıdır. Tercihen DLCO ölçümü nitrojen washout testinden önce yapılmalıdır (16).

Diğer DLCO Ölçüm Yöntemleri: DLCO ölçümünde yaygın kullanılan ve standardize edilmiş tek soku yönteminin dışında da ölçüm teknikleri bulunmaktadır.

Intrabreath DLCO Ölçümü: Bu yöntem soluğunu tutamayan dispneik hastalarda ya da egzersiz yapılırken tek bir ekshalasyon sırasında sık aralıklarla ya da sürekli olarak CO konsantrasyonunun ölçülmesi esasında dayanmaktadır. Bu teknik için hızlı yanıt veren gaz analizör sistemlerine gereksinim vardır. Tek soluk yönteminde kullanılan CO gaz karışımı kullanılmaktadır. Burada akciğer volümünü belirlemek için metan gazı tercih edilir çünkü bu gaz bir kızılötesi analizörle hızla ölçülebilmektedir. Bu yöntemde hasta rezidüel volümden itibaren hızlı ve derin bir inhalasyon yaptıktan sonra sabit bir hızda yavaş ekshalasyon yapar (19,21). Bu yöntemle ilgili referans değerleri geliştirilmektedir (22). Sonuçlar tek soluk yöntemine benzemekle birlikte teknikler arasındaki farklılık ve ölçümlerin aynı volüm düzeyinde yapılamaması nedeniyle birebir aynı değildir (23).

Rebreathing Tekniği (DLCO_{rb}): Bu yöntemde hasta 30-60 saniye süreyle % 0.3 CO, tracer gaz ve havadan (veya oksijen karışımı) oluşan test gazının kapsayan bir rezervuardan 30 soluk/dakika olacak şekilde solunum yapar. Bu süre sonunda CO, tracer gaz ve O₂ konsantrasyonları hesaplanarak DLCO değeri elde edilir. DLCO_{rb} hızlı yanıt veren gaz analizörleri ile de ölçülebilir. Hem istirahatte hem de egzersiz sırasında kullanılabilir (19,21).

Steady State Tekniği (DLCO_{ss}): Günümüzde rutinde kullanılan bir metod değildir. Hastaya düşük konsantrasyonda (% 0.01) CO karışımının inspirasyonla alveollere giren CO gazının kandaki CO miktarına eşitlenene kadar solutulması esasına dayanmaktadır. Genellikle 1-2 dakika sürmektedir. Sonrasında ekspirasyon havası bir dakika süresine toplanır ve CO konsantrasyonu ölçülür. Ölçümler alveoler volüm düzeyinde yapıldığından DLCO değeri tek soluk yöntemine göre daha düşüktür (21,23). Hasta kooperasyonu gerektirmemesi nedeniyle egzersiz ve uyku sırasında ya da genel anestezi almış olan hastalar da uygulanabilmekle birlikte arteriyel kan örneği gerektirmesi nedeniyle invaziv bir tekniktir (24).

Cihaz ve Teknik Malzeme Özellikleri

Tek soluk DLCO ölçümü için kullanılan sistemler bir test gazı kaynağı, belirli bir süre içinde inspirasyon ve ekspirasyon hacminin ölçüldüğü bir yöntem ile karbon monoksit ve inert (tracer) gaz konsantrasyonunun ölçüldüğü gaz analizöründen oluşmaktadır. Bu cihazların bulundurulması gereken kriterler çeşitli standardizasyon raporlarında bildirilmiştir (16,25,26).

Akım hızları için -10 L/sn ile +10 L/sn arasındaki hızlarda \pm % 2'den az sapma olmalıdır. 3 litrelik kalibrasyon şırıngası ile oluşturulan kalibrasyon volümü \pm % 2.5 arasında kalmalıdır, bu değer \leq 75 mL'lik hacim değişikliğine denk gelmektedir.

Son dönemlerde gerçek ekshalasyon havasının toplandığı klasik gaz analizörlerinin yerini, akım ve gaz konsantrasyon verilerinden elde edilen sanal gaz örneği üzerinden ölçüm yapan RGA sistemleri almaktadır. Bu sistemlerde % 0-90 süresi \leq 150 msn'nin altında olmalıdır.

Gaz konsantrasyon sinyallerinin linearitesi de DLCO ölçümü için önemlidir. Gaz konsantrasyonunun nonlineer olması DLCO sonucunda hataya neden olur. Linearitede % 0.5'ten fazla sapma olmamalıdır.

Önceki DLCO manevrasından kalan rezidüel alveoler CO konsantrasyonu ve inert gaz atılımının da \pm %1 duyarlılıkla ölçülebilmesi gereklidir.

Gaz analizörlerinde sapma en alt düzeyde olmalıdır. Karbon monoksit için bu sapma 30 saniyede \leq 10 ppm, tracer gaz içinse 30 saniyede \leq % 0.5 olmalıdır.

Dijital ölçüm yapan sistemlerde sinyallerin doğru işlenebilmesi için en düşük sinyal örnekleme hızı her kanal için \geq 100 Hz olmalıdır. Genellikle 1000 Hz önerilmektedir. Analog-dijital dönüştürücü çözünürlüğü \geq 14 bit olmalıdır.

Hem inspire edilen test gazı, hem de alveoler örnek için sistemin ölü boşluk hacmi bilinmeli ve verilerin hesaplanmasındaki etkileri kaydedilmelidir. Sistemin ölü boşluk hacmi gaz analizörünün proksimalinde kalan bölüm, filtre ve ağızlık kısımlarından oluşur ve 200 ml'den az olmalıdır.

Ekipmanın Kalibrasyonu ve Kalite Kontrolü: 2017 ERS/ATS raporunda kalite kontrolü için ayrıntılı öneriler sunulmuştur. (**Tablo 1**) Bu amaçla akım ve gaz analizörleri her manevra öncesi sıfırlanmalıdır. Her gün test öncesi 3 litrelik şırınga ile volüm kalibrasyonu yapılmalıdır. Kalibrasyon için akım hızları 0.5 ile 12 L/sn arasında değişen 3 uygulama yapılmalı, enjeksiyon süresi \sim 6sn ve \sim 0.5sn olmalıdır. Her akım hızındaki volüm değeri $<$ %2.5 hata payına sahip olmalıdır. Eğer ortam koşulları değişirse kalibrasyon gün içinde tekrarlanmalıdır. Yeni sistemlerde gerekli düzeltmeler otomatik olarak yapılabilmektedir. Klasik sistemlerde ise oda ısısında 3°C'den fazla veya relatif nem oranında % 15'ten fazla değişim olduğunda kalibrasyon tekrarlanmalıdır (16,25,26).

Tablo 1. 2017 ERS/ATS Standardizasyonu DLCO analizörleri için kalibrasyon önerileri (16)

Kalibrasyon Tekniği	Sıklık
Akım analizörü sıfırlama	Her testten önce
Gaz analizörü sıfırlama	Her testten önce ve sonra
Volüm kalibrasyon kontrolü	Her gün
Biyolojik kontrol	Haftada bir
Kalibrasyon şırıngası DLCO kontrolü	Haftada bir
Kalibrasyon şırıngası kaçak kontrolü	Ayda bir
Linearite kontrolü (kalibrasyon şırıngası veya simülatör ile)	Ayda bir

TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Referans Değerlere Göre Normal Kavramı

Solunum fonksiyon testleri genellikle aynı bireyde zaman içerisinde tekrarlanması gerekli ölçümler olduğu için, testin değerlendirilmesinde kullanılacak *referans değerlerin* seçimi sağlıklı bir değerlendirme için oldukça önemlidir. Seçilen referans değerler *beklenen değer* olarak kabul edilerek, ölçülen solunum fonksiyon parametresi, *beklenenin yüzdesi* olarak ifade edilmektedir (27). Bu yaklaşım, o birey için beklenen normal referans aralık hakkında bilgi vermemektedir. Solunum fonksiyon testlerinde *referans değerler*, akciğer hastalığı öyküsü bulunmayan, sigara veya çevresel hava kirleticiler gibi risk faktörlerine maruziyeti bulunmayan veya çok düşük düzeyde maruziyeti olan *sağlıklı bireylerden* oluşan büyük araştırma gruplarından elde edilen ölçümlerin istatistiksel analizine dayanmaktadır. Tüm solunum fonksiyon ölçümleri, sağlıklı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir. Yaş, cinsiyet, boy, ırk veya etnik köken, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı gibi fiziksel özellikler, solunum fonksiyon testlerinde ölçülen parametreler üzerine belirgin etkisi olan değişkenlerdir (4).

Tüm solunum fonksiyon testlerinde olduğu gibi, DLCO ölçümleri de, sağlıklı popülasyonlarda yapılan ölçümlerle oluşturulan referans değerler ile kıyaslanarak değerlendirilmektedir. 2000 yılı öncesinde farklı araştırmacılar tarafından çok farklı sayıda DLCO referans değerleri tanımlanmıştır (28-32). Ancak, farklı araştırmacılar tarafından tanımlanan referans denklemleri aynı cins, boy ve yaştaki bir hasta için uyarlandığında, hesaplanan beklenen DLCO değerinin, seçilen formüle göre bir diğerinden yüksek oranda değişkenlik gösterebileceğini saptanmıştır (33). Laboratuvarlar arası değişkenliğin önemli bir nedeni, farklı çalışmalarda DLCO ölçüm yönteminde farklı metodların uygulanmış olmasına ve yükseklik, hemoglobinin, karboksihemoglobinin konsantrasyonuna göre yapılan düzeltmelere bağlanmaktadır. Bu nedenle, her laboratuvarın küçük bir sağlıklı popülasyonu test ederek, mevcut standartlardan hangisinin kendi popülasyonunu daha iyi temsil ettiğini bulması önerilmektedir. He ne kadar ATS/ERS 2005 yılı solunum fonksiyon testleri rehberinde seçilebilecek referans normları olsalar dahi, bu araştırmalarda uygulanan DLCO yöntemi 2005 standartlarından farklıdır (4,25,34). Çocuk yaş grubu için de tanımlanan farklı normlar mevcuttur (35,36).

Tanımlanan referans normlardan hangisinin seçileceğine karar verirken, referans alınacak araştırmada kullanılan metodun, test laboratuvarında kullanılan yöntemle benzer olması ve test edilen popülasyonun referans araştırmadaki popülasyona benzer özellikte olması (yaş aralığı, vücut ölçümleri, ırk vb) gerekmektedir. Ancak, değerlendirme sırasında, VA, VI, DLCO ve KCO değerlerinin hepsinin aynı normalar dikkate alınarak değerlendirilmesi önerilmektedir (27,33).

Solunum fonksiyon testlerinde *beklenen değerlerin* tanımlanmasında genel yaklaşım, çok sayıda sağlıklı bireyde solunum fonksiyon testlerinin ölçülmesi, daha sonra her parametre için o grup içindeki değişkenliğin saptanmasıdır. Bu popülasyonda aynı parametre için ölçülen tüm değerlerden 5. persentil *normalin alt sınırı (lower limits of normal)* iken; 5. persentil altında yer alan tüm ölçümler ise anormal kabul edilmektedir (4,27). Yapılan ölçümün *z-skoru* ise, o ölçümün, değerlendirme için seçilen referans popülasyon ortalamasına kaç standart deviasyon uzaklıkta yer aldığını ifade eden değerdir. Bu nedenle yapılan ölçümlerin *z-skorları* ifade edilerek değerlendirilmesi, laboratuvarlar arası varyasyonu minimize ederek daha standart bir değerlendirme imkanı tanımaktadır. Elde edilen ölçümün *z-skorunun -1.64'ün* altında olmasının patolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (37).

2010 yılında ERS 6 büyük uluslararası solunum derneğinin de desteği ile Global Solunum Fonksiyon İnisiyatifi (GLI)'ni kurmuştur. 2012 yılında, 40'dan fazla ülkenin katılımıyla 3 ile 95 yaş arasında global olarak kullanılabilir *spirometrik ölçümler için beklenen değerler* (GLI normları) tanımlanmıştır. Bu yeni yaklaşım ile sonuçların raporlanmasında, ölçümlerin *z-skorları*, beklenen normal değer aralığının da belirli olduğu bir piktogram üzerinde işaretlenmekte ve böylece ek bir görsel değerlendirme kolaylığı sağlanmaktadır. Standardize *z-*

skorları aracılığıyla farklı farklı merkezlerde yapılan ölçümler arasında bir standardizasyon sağlanabileceği öngörülmektedir (37).

Son olarak 2017 yılında, 14 ülke (Kanada, ABD, Meksika, Avustralya, Yeni Zelanda, İspanya, Hollanda, İtalya, Yunanistan, Bulgaristan), 19 farklı merkezin katkısı ile toplam 12660 DLCO ölçümünün değerlendirildiği “Beyaz ırkta difüzyon testinin değerlendirilmesi için GLI referans değerleri” tanımlanmıştır. GLI DLCO normları, beyaz ırkta 5-85 yaş aralığında geniş bir yaş grubunda test sonuçlarını değerlendirme imkanı sağlamaktadır. Örneklem günümüze kadar yayınlanmış en geniş ve global normotif veri olma özelliğindedir (38). Ancak, GLI normlarının rutin hasta değerlendirmesinde kullanılabilmesi için cihaz sağlayıcıların GLI normlarını cihaz yazılımlarına adapte etmesi ve bu yeni tanımlanan normların ülkemiz popülasyonunda geçerliliğinin test edilmesi gerekmektedir.

Difüzyon Sınıflaması ve Yorumlama

ERS/ATS 2017 Tek-Soluk Karbon Monoksit Testi Standartları Raporu’na göre, kabul edilebilir bir difüzyon manevrası için, hacim-zaman grafiğinde, hacim eğrisinde düzgün ve keskin bir artış izlenmeli, sonrasında kararlı bir soluk tutma zamanı ve soluk tutma periyodu bitiminde de düzgün ve keskin bir ekshalasyon yer almalıdır (Şekil-1). Kabul edilebilir bir difüzyon testi için tanımlanan kriterler şunlardır (38):

1. İnspire edilen test gazı hacminin (VI), aynı solunum fonksiyon testi seansında ölçülen en büyük vital kapasitenin (VC) %90’ı düzeyinde olması gerekmektedir. VI/VC oranı <%90 ancak \geq %85 olan manevralar, VA değeri ile diğer kabul edilebilir manevralarda ölçülen en yüksek VA değeri arasındaki fark 200 mL veya %5’in altında ise kabul edilebilir.
2. Test gazının %85’inin 4 saniyeden daha kısa sürede inhale edilmesi gerekmektedir.
3. Hesaplanan soluk tutma süresi 10 ± 2 saniye olmalıdır. Ayrıca, soluk tutma periyodunda Valsalva veya Müller manevraları yapılmamalıdır.
4. Alveoler örneğin toplanması ekshalasyonun başlamasını takip eden 4 sn içinde gerçekleştirilmelidir. RGA sistemlerde, ekshale gazdan örnek toplanması, ölü-boşluk hacmi atıldıktan hemen sonra başlatılmalıdır.

Tekrar edilebilirlik, aynı seansta yapılan ölçümler arasında değişkenliğin olmaması anlamına gelir. Difüzyon testinde tekrarlanabilirlik kriteri, en az iki kabul edilebilir ölçüm arasında $2 \text{ mL} \cdot \text{dk}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ ($0.67 \text{ mmol} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$) değerinden daha az fark olduğunda karşılanır. İki tekrarlanabilir ölçümün ortalaması raporlanır. En az iki kabul edilebilir DLCO manevrası yapılması gerekli olup, beşten fazla test tekrarı önerilmemektedir. Çünkü, beş manevranın tekrarlanması karboksihemoglobin (COHb) düzeyinde \sim %3.5 oranında artışa ve ölçülen DLCO düzeyinde \sim %3.5 oranında düşüşe yol açmaktadır.

Günümüzde DLCO sonuçlarının değerlendirilmesinde geçerliliği gösterilmiş bir değerlendirme sınıflandırması bulunmamaktadır. Böyle bir DLCO değerlendirme sınıflandırması tanımlanıp, geçerliliği gösterilene kadar, Rehber **Tablo-2**’de tanımlanan sistemin kullanılmasını önermektedir.

Tablo-2. ERS/ATS 2017 Tek Soluk Karbon Monoksit Test Standartları Raporu’nda kullanılması önerilen DLCO Değerlendirme Sınıflandırması (38).

DLCO Değerlendirme Sınıflandırması

	VI/VC	tBH	Örnek toplama süresi
A	≥ %90*	8 – 12 sn	≤ 4 sn
B	≥ %85	8 – 12 sn	≤ 4 sn
C	≥ %80	8 – 12 sn	≤ 5 sn
D	≤ %80	< 8 veya >12 sn	≤ 5 sn
F	≤ %80	< 8 veya >12 sn	> 5 sn

VI: inspire edilen hava hacmi; VC: vital kapasite, tBH: soluk tutma süresi, sn: saniye. * VI/VC oranı <%90 ancak ≥%85 olan manevralar, VA değeri ile diğer kabul edilebilir manevralarda ölçülen en yüksek VA değeri arasındaki fark 200 mL veya %5'in altında ise kabul edilebilir.

Bu sınıflandırmaya göre, tüm kabul edilebilirlik kriterlerini karşılayan manevralar A olarak sınıflandırılır. İki tekrarlanabilir ölçümde (aradaki fark < 2mL.dk⁻¹.mmHg⁻¹ veya < 0.67 mmol.dl⁻¹.kPa⁻¹) elde edilen DLCO değerinin ortalaması raporlanır. Eğer iki tekrar edilebilir A sınıfında ölçüm elde edilemiyorsa; 1) tekrarlanabilir iki veya daha fazla A sınıfı ölçüm elde edilemediyse, iki kabul edilebilir manevradaki DLCO değerinin ortalaması raporlanır, 2) sadece bir A sınıfında ölçüm yapılabildiyse bu manevradaki DLCO değeri raporlanır, 3) manevraların hiçbirisi kabul edilebilirlik kriterlerini karşılamıyorsa, B, C veya D sınıfı manevralardaki DLCO değerinin ortalaması raporlanır, 4) gerçekleştirilen manevraların hepsi F sınıfında ise DLCO değeri raporlanmaz.

DLCO değeri bazı fizyolojik değişkenlerden etkilenebilir (1,2,4). Yaş, cinsiyet, boy ve etnik köken değişkenlerine ek olarak hemoglobin düzeyi, akciğer hacmi, COHb, soluk havasındaki oksijen parsiyel basıncı (PIO₂, bulunulan yükseklik gibi), egzersiz ve vücut pozisyonu gibi değişkenlerden etkilenmektedir. DLCO değeri, bu faktörlere göre düzeltilmeli, ancak düzeltme ölçülen DLCO değerine değil de beklenen DLCO değerine yapılmalıdır. Beklenen DLCO değerleri, sağlıklı ve hastalısız bireylerde, istirahat ve oturur konumda, oda havasının solunduğu koşulları esas alır. Bu koşulların sağlanmadığı tüm durumlarda, söz konusu değişkene göre düzeltme yapılmalıdır.

Değerlendirme

Spirometri ve akciğer hacimleri ile birlikte DLCO değerlendirmesi, altta yatan solunum hastalığının teşhisinde önemli bir yere sahiptir. Ölçülen parametreler değerlendirilirken, 5. persentil *normalin alt sınırı (lower limits of normal)*; 5. persentilin altındaki değerlerde *düşük* olarak kabul edilir. 95. persentilin üzerindeki değerler *normalin üst sınırı; (upper limits of normal)*, 95. persentilin üzerindeki değerler ise *yüksek* olarak kabul edilir (1,4). DLCO değeri yaş (erişkinlerde artan yaşla azalır), cinsiyet ve vücut büyüklüğü (boy ve yüzey alanı arttıkça artar) ile ilişkilidir. DLCO, aynı zamanda inhale eden hava hacmi ile doğru orantılı değişkenlik gösterir: arttıkça artar, azaldıkça azalır. DLCO ile VA'nın birlikte değerlendirilmesi (DLCO/VA), DLCO'nun inhale edilen hava hacmi oranından ve vücut yüzey alanından bağımsız olarak değerlendirilebilmesine olanak sağlar (2). **Tablo 3**'de DLCO kaybının derecelendirilmesi belirtilmiştir (4).

Tablo 3. Karbon monoksit difüzyon kaybının derecelendirilmesi (4)

DLCO Kaybının Derecesi	DLCO %beklenen
Hafif	>%60 ve < LLN
Orta	%40 – 60
Ağır	< %40

Yüksek DLCO nedenleri

1. Yatar pozisyon: Nadiren hasta yatar pozisyonda iken ölçüm yapılır. Üst loblardaki perfüzyon ve üst loblara kan akımının artması nedeniyle yüksek ölçümle sonuçlanır.
2. Egzersiz: Egzersiz sırasında bireyin test için nefesini ~10 sn tutması güçtür. Ölçüm egzersizin hemen ardından yapıldığında, artan pulmoner kan akımı nedeniyle DLCO ölçümü yüksek sonuçlanabilir.
3. Astım: Astımlı bazı hastalarda pulmoner kan akımında daha uniform dağılım nedeniyle artabildiği bildirilmiştir (39)
4. Obezite: Özellikle ağır obezitesi olan bireylerde artan pulmoner kan akımına bağlı olarak arttığı düşünülmüştür (40).
5. Polisitemi: Kapiller eritrosit kütlelerinde artış nedeniyle, difüzyon alanında artış gibi etki göstererek, DLCO artışına yol açmaktadır.
6. İntra-alveoler hemoraji: Alveol içerisinde hemoglobin, karbonmonoksit ile birleşerek, DLCO'nun yüksek ölçülmesine yol açar (41).
7. Sol-sağ intrakardiyak şant: Pulmoner kapiller kan hacminde artış nedeniyle DLCO artar.

Düşük DLCO nedenleri

Difüzyon yüzey alanını azaltan veya alveolokapiller membranın kalınlaşmasına yol açan her durum, DLCO'da düşüğe yol açar.

Difüzyon yüzey alanını azaltan nedenler:

1. Amfizem: Total akciğer hacmi artar ancak alveol duvarları ve kapillerde destrüksiyon vardır, bu nedenle difüzyon yüzey alanı azalır. Ağır hava yolu obstrüksiyonu olan bir hastada DLCO'nun da düşük saptanması amfizem varlığını destekler.
2. Akciğer rezeksiyon cerrahisi: Akciğer küçük bir kısmı çıkartıldıysa (kalan akciğer dokusunun sağlıklı olduğu bireyde lobektomi gibi) sağlam akciğer dokusunda kapiller rekrutman nedeniyle DLCO korunabilir. Yeterli kapiller yüzey alanı kaybolduysa (pnömonektomi gibi) DLCO düşer.
3. Bronşial obstrüksiyon: Bronşial obstrüksiyona yol açan bir tümör hem yüzey alanını hem akciğer volümünü azaltarak DLCO'da düşüklüğe yol açabilir. DLCO/VA oranı korunur.
4. Multipl pulmoner emboli: Pulmoner emboli, alveoler kapillerde perfüzyonu bloke ederek, difüzyon alanını azaltmaktadır. Primer pulmoner hipertansiyon da kapiller yüzey alanında azalmaya yol açarak difüzyon kaybına yol açar.
5. Anemi: Pulmoner kapiller hemoglobin konsantrasyonundaki düşüş, kapiller kan hacmini azaltan nedenlerde olduğu gibi difüzyonun azalmasına yol açar. Bu nedenle ölçümün, mevcut Hb konsantrasyonuna göre düzeltilmesi gerekmektedir.

Alveolokapiller membranın kalınlaşmasına yol açan nedenler:

1. İdiyopatik pulmoner fibrozis: Alveolokapiller membranı kalınlaştırarak akciğer volümünde azalmaya yol açar.
2. Konjestif kalp yetmezliği: İnterstisyumda ödem ve alveol içerisine transüstasyon difüzyon için aşılması gereken mesafeyi uzatmaktadır.
3. Asbestozis, sarkoidoidozis: Pulmoner fibrozis ve alveol duvarlarının kalınlaşması difüzyonun azalmasına yol açar.

4. Kollajen doku hastalıkları: Skleroderma, sistemik lupus eritematosus kapiller yatakta obliterasyona yol açarak difüzyon kaybına yol açar. Hastalığın akciğer tutulumunda ilk görülen bulgu difüzyonda düşüş olabilir.

5. İlaç akciğeri: Bleomisin, nitrofurantoin, amiadoron, metotreksat gibi ilaçlarla oluşan pnömonitis alveolekapiller membranı kalınlaştırarak difüzyon düşüşüne yol açar.

6. Hipersensitivite pnömonisi, histiositozis X, alveolar proteinoziste de alveolekapillar membranın kalınlaşmasına bağlı difüzyonda düşüş görülebilir.

Diğer nedenler

1. Ağır sigara içicilerde olduğu gibi kanda karbon monoksit basıncının yüksek olması nedeniyle DLCO düşük ölçülebilir.

2. Gebelik: Genellikle DLCO'da ~%15'lik bir kayba yol açmaktadır, nedeni tam olarak bilinmemektedir (2).

3. Hafif solunum yolu enfeksiyonlarında DLCO'da ~3-5 mL/dk/mmHg geçici düşüş olabilir (2).

Raporlama

Difüzyon test raporlarında merkezler değerlendirmek istedikleri ölçümlere yer verebilirler. Ancak ölçülen DLCO, barometrik basınca göre düzeltilmiş DLCO, DLCO için beklenen alt normal değer, z-skoru, beklenen DLCO, DLCO %beklenen değerler, KCO, KCO için beklenen alt normal değer, z-skoru, beklenen KCO ve KCO %beklenen değerleri yer almalıdır. Hb, COHb, solunum havadaki oksijen basıncı (PIO₂) gibi değişkenlere göre düzeltme yapıldıysa düzeltilmiş ölçümler de rapora eklenmelidir. Ortalama VA, beklenen VA (beklenen TLC – beklenen VA), VA % beklenen de raporda yer almalıdır. Ayrıca TLC ölçümü yapıldıysa, raporda yer verilmeli ve tercihan VA/TLC oranı da rapora eklenmelidir. Ortalama VI değeri belirtilmeli, ayrı bir ölçümle elde edilen VC'ye de raporda yer verilmelidir. Bu sayede VI'nin yeterli VC düzeyine ulaştığı raporda görülebilmelidir. Yapılan testin standartlara uyumu ve kalitesi ile ilgili bir yorum kısmına da yer verilmelidir. Bir DLCO test raporunda yer alması önerilen azami değişkenler **Tablo-4'de** belirtilmiştir (38).

Tablo-4. Bir DLCO test raporunda yer alabilecek değişkenler

Ölçüm	Gereklilik
DLCO	Bulunmalı
DLCO adjusted (PB için)	Bulunmalı
DLCO (LLN ve/veya z-skoru)	Bulunmalı
DLCO (beklenen)	Bulunmalı
DLCO adjusted (beklenen)	Opsiyonel
DLCO (% beklenen)	Bulunmalı
VA (BTPS)	Bulunmalı
VA (LLN ve/veya z-skoru)	Bulunmalı
VA (% beklenen)	Opsiyonel
KCO	Bulunmalı
KCO (LLN ve/veya z-skoru)	Bulunmalı
KCO (% beklenen)	Bulunmalı
PB	Bulunmalı
tBH	Bulunmalı
VI (BTPS)	Bulunmalı
Anatomik ölü boşluk	RGA sistemlerde bulunmalı
TLC _{sb}	RGA sistemlerde bulunmalı
Referans değerlerin kaynağı	Bulunmalı

Test sonuç derecesi	Bulunması önerilmektedir
Teknisyen notları	Bulunmalı
Grafikler	Bulunmalı
Hb	Opsiyonel (DLCO için düzeltme gerekiyorsa bulunmalı)
COHb	Opsiyonel (DLCO için düzeltme gerekiyorsa bulunmalı)

DLCO/VA'nın (Volüme Göre Düzeltilmiş Difüzyon) Tanısal Değeri

DLCO/VA terimi (KCO olarak ta bilinir), düşük akciğer hacmi için DLCO ölçümünü aynı test sırasında ölçerek elde ettiğimiz alveoler volüme oranlayarak elde edilen bir düzeltme faktörünü ifade eder. DLCO/VA, düşük akciğer volümleri için bir düzeltme faktörüdür. Birçok laboratuvar alveoler volüme göre düzeltilmiş DLCO (DLCO/VA) değerini sonuç kağıdında verir. Günümüze dek DLCO/VA'nın tanı amacı ile parankimal-ekstraparankimal hastalıklarda da kullanılması sonuçların bazı hastalarda yanlış yorumlanmasına neden olmuştur. Bunun başlıca nedeni, DLCO ve VA arasındaki ilişkinin doğrusal olmamasıdır (15,16,42). DLCO ve akciğer hacmi arasındaki doğrusal olmayan ilişki, akciğer volümleri azaldığında, DLCO/VA'nın DLCO için bir düzeltme faktörü olmasını önler. DLCO/VA, belirli bir volümde alveoler CO alım verimliliğini yansıtan bir parametredir (43).

Restriktif patolojilerde DLCO/VA oranı etkilenir. Bu durum, alveoler volümün azalmasının sonucudur. Nöromusküler bozukluklar, kifoskolyoz veya zayıf test performansı nedeniyle yetersiz inspirasyon olan hastalarda DLCO/VA yükselir (44). DLCO/VA'daki bu artış, alveoller daha küçük hale geldikçe alveol başına difüzyon için yüzey/volüm oranının artmasından kaynaklanır. Bu hastalarda DLCO'da azalabilir ancak DLCO'daki azalma, VA'daki azalmadan orantılı olarak daha azdır, bu nedenle DLCO/VA oranı artar. Lobektomi, pnömonektomi geçirmiş kişilerde alveoler birimlerdeki kayıp nedeniyle DLCO azalır. Kompanzasyon mekanizmasının sonucu olarak kan akımı kalan akciğere yönlendirilir ve bu alanlarda gaz alışverişi normal olduğu için genellikle DLCO/VA artar veya yüksek saptanır.

Amfizemde DLCO, küçük havayolu hastalığı ve alveoler kapiller yataktaki hasara bağlı olarak gaz değişim yüzeyinin kaybı ile azalır. VA ise amfizematöz değişikliğe bağlı olarak artabilir. Sonuçta bu hastalarda DLCO/VA düşüktür. Amfizemde akciğer volümleri artmasına rağmen ventilasyon-perfüzyon dengesizliği nedeniyle ölçülen VA düşük olabilir. Bu durumda ise beklenenin aksine ciddi amfizeme rağmen DLCO/VA normal olabilir (**Şekil 4**) (45).

Şekil 4. Amfizem tanısı ile takip edilen 57 yaşındaki kadın hastanın spirometri ve difüzyon testi sonuçları. FEV₁/FVC, FEV₁ değeri belirgin düşük olan hastanın DLCO değeri düşük, DLCO/VA (KCO) değeri ise z skor'a göre normaldir. İleri amfizemli olgularda beklenen DLCO düşüklüğü ve VA yüksekliği akciğer volümleri artmasına rağmen, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği nedeniyle ölçülen VA'nın normal ya da düşük ölçülmesi sonucunda karşımıza beklenenin aksine normal DLCO/VA değerini çıkarabilir.

	Pred	Best	%...	Post	%...	%Chg...	Z-Score	-3	-2	Z-Score	2	3
FVC	L	2.97	3.06	103			0.21					
FEV 1	L	2.53	1.22	48			-3.44					
FEV 1 % FVC %		85.08	39.94	47			-2.54					
MMEF 75/25L/s		3.13	0.35	11			-3.28					
MEF 50	L/s	3.83	0.43	11			-3.09					
PEF	L/s	6.29	4.20	67			-2.33					
MVV	L/min	96.21										
	Pred	Best	%(Best/Pred)	Z-Score	-3	-2	Z-Score	2	3			
DLCO_SB	23.98	16.10	67	-2.26								
DLCOc_SB	23.98	15.82	66	-2.34								
VA_SB	4.88	4.34	89									
KCO_SB	4.76	3.71	78	-1.18								
KCOc_SB	4.76	3.64	76	-1.25								
Visit time			10:10									
Level date			27.03.17									

İnterstisyel akciğer hastalığında (İAH) DLCO, yaygın alveoler kapiller hasar ile azalır. Ventile olan alveol kaybı nedeniyle VA'da düşük olmasına karşın DLCO'daki düşüş daha fazladır. Bu nedenle, normalde DLCO/VA'nın düşmesi beklenirken bu hastalarda böyle mutlak bir sonuçtan bahsedilmesi yanlış olacaktır (4) (**Şekil 5**). Çünkü İAH'da akciğer tutulumu her hastalık tipi için homojen değildir, alveolar tutulum ve pulmoner kapiller yatak kaybı her İAH'da aynı oranda değildir. Üstelik, DLCO ile akciğer hacimleri arasındaki ilişki ve hastalıktan etkilenim de lineer değildir (4,45). Hastalığın test yapılan evresi de sonuçlar üzerinde etkilidir. Örneğin sarkoidozlu bir hasta, beklenene göre % 50'sinde bir TLC'de beklenenin %50'sinde bir DLCO'da ise DLCO/VA oranı normal olacaktır. Aynı hastaya sistemik kortikosteroid tedavisi başladığında ise, akciğer hacimleri normale hızla dönerken DLCO'daki düşüş aynı hızla gerçekleşmeyeceğinden DLCO/VA düşük olabilecektir. Ancak bu hasta, Evre II hastalığın erken döneminde ise ve henüz TLC'de belirgin kayıp olmaksızın alveolit aşamasında ise, DLCO'daki azalmaya VA'da azalma eşlik etmeyebilecektir. Bu durumda da DLCO/VA düşük olacaktır. Tüm bu nedenlerle her ne kadar DLCO/VA'yı güvenilir kabul edip üzerinde tanı algoritmaları oluşturan yaklaşımlar var ise de, İAH'da DLCO/VA oranına bakılarak ayırıcı tanı ya da hastalık tanısı üzerinde yorum yapmak yanıltıcı olacaktır (46,47).

Şekil 5. İdiyopatik Pulmoner Fibrozisli 81 yaşındaki erkek hastanın pletismografi ve difüzyon testi sonuçları. Hastanın total akciğer volümü % 55, DLCO'su ise %48 azalmış. DLCO/VA (KCO) değeri ise beklenenin aksine şekilde uzlaşılarda belirtilen parankimal hastalık DLCO/VA'sı ile uyumsuz olarak normal.

Bodypletismografi

	Pred	Best	%(Best/Pred)	Post 1	%(I)	
TLC	6.34	3.49	55			
VC	3.33	2.56	77			
IC	2.51	1.70	68			
FRCpl	3.57	1.79	50			
ERV	0.82	0.85	104			
RV	2.75	0.94	34			
sR tot	1.18	0.62	53			
sG tot	0.85	1.62	190			
VT	0.66	1.52	231			
Visit date		18.10.16				
Visit time		11:17				
	Pred	Best	%...	Post 1	%(I)	Z-Score
DLCO_SB	21.76	10.52	48			-2.67
DLCOcSB	21.76	10.52	48			-2.67
VA_SB	6.19	3.05	49			
KCO_SB	3.43	3.45	100			0.02
KCOc_SB	3.43	3.45	100			0.02
Visit time		11:17				
Level date		18.10.16				

Pulmoner hipertansiyonda DLCO azalır. VA ise tipik olarak normaldir ve alveolo-kapiller yataktaki hasar-kayıp nedeniyle KCO (DLCO/VA) azalır (Tablo 5).

Tablo 5. Çeşitli durumlarda DLCO, VA ve DLCO/VA'daki değişiklikleri. (49. referanstan yeniden çizilerek modifiye edilmiştir.)

Ölçüm	VA	DLCO/VA	DLCO
Yetersiz akciğer ekspansiyonu	↓↓↓	↑↑	↓
İzole alveoler volüm kaybı (ör: pnömonektomi)	↓↓↓	↑	↓↓

Yaygın alveoler volüm kaybı (ör: İAH)	↓↓	↓	↓↓↓
Amfizem	Normal ya da ↓	Normal ya da ↓↓	↓↓↓
Pulmoner vasküler hastalık	Normal	↓↓	↓↓
Yüksek pulmoner kan akımı (ör: KY)	Normal	↑	↑

Sonuç olarak, DLCO/VA'daki değişikliklerin tanı-ayırıcı tanı amacı ile rutin kullanılması yanıltıcı olabileceği için klinik yorumu henüz sınırlıdır (45,46-50). Bu nedenle, günümüzde önerilen solunum fonksiyon testi tanı uzlaşlarında henüz yeri yoktur (47-50).

Difüzyonun fizyolojik etkilenimleri

Difüzyon kapasitesi birkaç fizyolojik parametreden etkilenmektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, boy, ırk, hemoglobin miktarı, akciğer volümü, COHb (karboksihemoglobin) miktarı, yükseklik (PAO₂, alveolar oksijen basıncı), egzersiz, vücut pozisyonudur. Öte yandan diurnal olarak ta DLCO miktarında değişim olabileceği, böylece gün içinde her saatte %1.2-2.2 arasında azalma olabileceği bildirilmiştir (1,15). Diurnal varyasyonun CO geri basıncındaki artış ve diurnal olarak Hemoglobin konsantrasyon değişikliğinin neden olabileceği ileri sürülmüştür. DLCO ölçümünü fizyolojik olarak etkilediği düşünülen faktörlerden özellikle hemoglobin miktarı, COHb ve yükseklik değerleri yorumlamada önemlidir, mutlaka test öncesi bildirilmesi ve bilinmesi gereken durumlardır.

Hemoglobin düzeyi: Hemoglobin (Hb) düzeyin kanda azaldığı zaman, yani anemide CO taşıma kapasitesi azalacağından DLCO azalacaktır. Tersini durumunda artış olduğunda da aratacaktır. Kabaca her 1 gram Hb değeri için yaklaşık %7'lik CO emilim değişimi olmaktadır (1). Bu nedenle laboratuvara hasta gönderilirken normal değerlerin dışında bir durum söz konusu ise, yani erkekte 14.6 g/dL, kadında ve 15 yaş altı çocukta 13.4 g/dL altında ise bildirilmelidir. Erkekler için;

$$DLCO_{(Hb \text{ göre düzeltilmiş})} = DLCO \times (1.7 \text{ Hb} / (10.22 + \text{Hb}))$$

Kadınlar ve 15 yaş altı çocuklar için;

$$DLCO_{(Hb \text{ göre düzeltilmiş})} = DLCO \times (1.7 \text{ Hb} / (9.38 + \text{Hb}))$$

Formülleri ile Hb'e göre düzeltilmiş DLCO değerleri hesaplanması önerilir (15,16,51).

Karboksihemoglobin (COHb) düzeyi: COHb düzeyi, sağlıklı, sigara içmeyen, olağan çevresel faktörlere maruziyet durumundaki kişilerde pulmoner kapiller düzeyinde %2'den daha azdır; bu çevresel faktörlere ve endojen Hb katabolizmasına bağlı olarak oluşur (15). Karboksihemoglobinemisi durumunda alveolden kapillere gaz transportu azalması nedeniyle ve bağlanacak Hb'nin miktar azlığı nedeniyle CO'nun difüzyonu azalacaktır. Kabaca %1'lik COHb artışı yaklaşık olarak % 0.8-1'lik DLCO değişimine yol açar (1,51). Sigara içilmesi ve yoğun çevresel maruziyet CO geri basıncında artışa ve COHb artışına neden olur. COHb 'e göre düzeltilmiş DLCO hesaplanması için;

$DLCO_{(COHb \text{ göre düzeltilmiş})} = DLCO \times (\%102 - \%COHb)$ formülü önerilir (15,16,51). Fakat her zaman COHb ayarlamasına gerek yoktur, COHb artması beklenen durumlarda ona göre yorumlama önerilir. Özellikle hastaların laboratuvar gelmeden 4-6 saat önce sigara içmemesi önerilmelidir.

Yükseklik (P_AO₂ düzeyi): Deniz seviyesinden yükseklerde yaşam P_AO₂ düzeyini azaltır, oksijen tedavisi ise artırır. DLCO, P_AO₂ ile ters orantılı olarak değişir. Yani yükseklerde yaşam DLCO'yu artırmaktadır. Yaklaşık olarak P_AO₂'nin her bir mmHg lik değişimi DLCO'nun

%0.35'lik değişimine neden olur veya P_IO₂'nin her bir mmHg'lik azalması DLCO'nun %0.31'lik değişimine neden olur. Yükseklik DLCO ölçümünün düzeltilmesine neden olur (15,51);

DLCO (yüksekliğe göre düzeltilmiş)= DLCO / (1.0 + 0.0031 (P_IO₂-150))

Öte yandan destek O₂ tedavisi altında olan hastalarda DLCO değeri de düzeltilmelidir (P_AO₂ deniz seviyesinde oda havasında 100 mmHg) (15,51);

DLCO (artmış PAO₂ göre düzeltilmiş)= DLCO / (1.0 + 0.0035 (P_AO₂-100))

Akciğer volümü: DLCO akciğer volümlerinden etkilenir; volüm azalırsa membran ve kapiller yerleşim değişikliklerinden dolayı azalır. Fakat bu ilişki lineer değişim göstermez. Submaksimal eforla yapılan testlerde (V_i azaltarak) sağlıklı kişilerde, volüm azalmasına bağlı DLCO'ndeki azalmanın, VA 'ün azalmasından daha düşük olduğu gözlenmiştir. Sonuçta, submaksimal eforda DLCO/VA oranı artar, bu nedenle DLCO'nun VA ile düzeltilmesi, yanıltıcı yüksek sonuçlara neden olabilir (15,16,42). Sağlıklı kişilerde submaksimal eforla gösterilen VA'nın DLCO'na bu etkisi akciğer hastalıklarında geçerli değildir. Hastalığın DLCO ve VA üzerine etkisi değişkendir ve fizyolojik ve klinik önemi açık değildir (15).

Diğer faktörler:Kadınlarda menstrüel siklus dönemlerinde DLCO %13 azalmaktadır, Hb düzeyi, hormonal değişikliklerin pulmoner vasküler yapıya etkisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (15). Vücut pozisyonu önemlidir; supine durumunda DLCO artar, kapiller kan akım dağılımına bağlı olarak değişmektedir. Egzersizde yine kapiller kan akım dağılımındaki artışa bağlı olarak DLCO artmaktadır. Negatif intratorasik basınç aratarak pulmoner kan akımını artırır ve DLCO aratar. Bu nedenle hastalar oturarak birkaç dk dinlendikten sonra ölçüm yapılmalıdır. Valsalva manevrası sırasında, aşırı pozitif intratorasik basınç nedeni ile pulmoner kan akımı azalarak DLCO azalmasına neden olur (1). Gebelikte mekanizma tam anlaşılmamakla beraber genellikle DLCO yaklaşık olarak %15 oranında azalır (52).

HASTALIKLARDA DİFÜZYON KAPASİTESİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Havayolu Hastalıklarında Difüzyon Değişimi

Hava yolu hastalıkları kavramının astım, kronik bronşit, amfizem, KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), bronşektazi, Astım ve KOAH birlikteliği), bronşiolit, kistik fibroz gibi ayrı hastalık içerikleri olsa da aslında birbirinin içine giren fenotipleri ile dolu olduğu yani her olgunun ayrı bir hastalık tipinin bulunduğu gerçek yaşamda görülür. Bu hastalıkların evresi ve patogenetik farkına bağlı olarak KCO ve DLCO'nun azalması, artması veya normal bulunması söz konusu olabilir. Ancak burada genel olarak bu hastalıklarda beklenen değişimler vurgulanmıştır. Özellikle dispne ile gelen havayolu hastalarında difüzyon değişimi hem hastalığın patogenetik boyutunu gösterme hem de özellikle parankimal hastalıklardan ayrıcı tanısını yapabilmek açısından önemlidir (53).

Yine bu testler yapılırken öncelik obtrüksiyonun durumunu görme ile başladığından spirometrik ölçümle birlikte genellikle bronkodilatör verilerek post bronkodilatör cevap veya reverzibilite yapıp bundan sonra difüzyon testine geçilmektedir. Böyle bir durumda %6 artmış DLCO saptandığı bildirilmiştir (16,54). Ancak değişmediğini bildiren yayınlar da mevcuttur (16,20,55).

KOAH'da Difüzyon: Özellikle amfizem komponenti hakim veya dispne semptomu belirgin olan olgularda azalmış KCO ve DLCO saptanır; KOAH'da elastik geri çekilme basıncı ve parankimal desteğin kaybı sonucu hava yollarının kapanabilirliği artmakta, ekspiratuvar akım

kısıtlılığı ve statik hiperinflasyon gelişip, alveoler yüzey alanı ve kapiller yatak azalır, ventilasyon perfüzyon dengesini bozmaktadır. Bu fizyopatolojik durum gaz değişimini etkileyerek DLCO azalması yaratmaktadır.

KOAH'da difüzyonu yani DLCO ve KCO'yu azaltan faktörleri 4 grupta toplamak mümkündür (56):

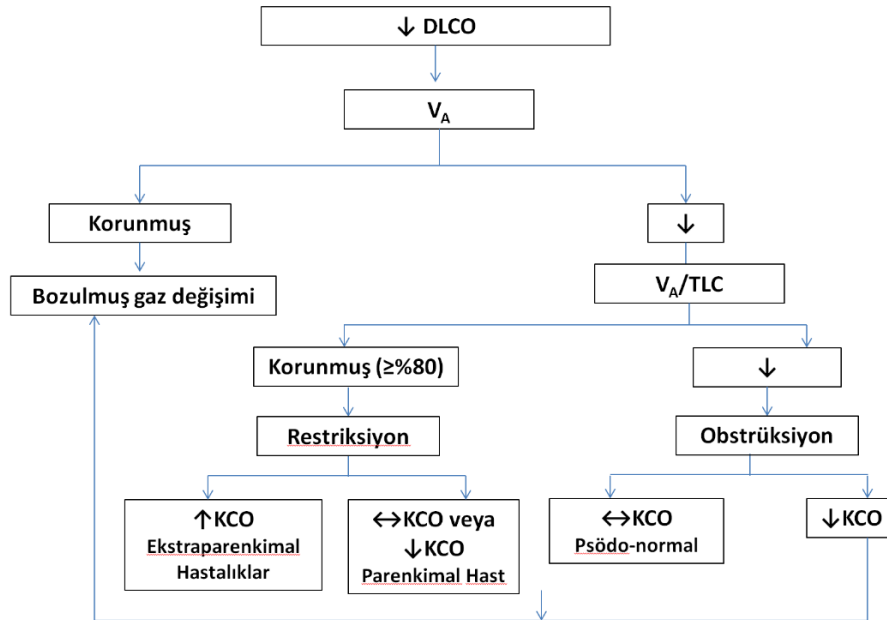
1. Ventilasyonun dengesiz dağılımı
2. Alveoler yüzey alanında meydana gelen destrüksiyona bağlı yüzey alanının azalması (Alveoller RV artışına bağlı gergindir. Artmış veya korunmuş yüzey alanı saptanabilir)
3. Damar yatağında destrüksiyon (hipoksik vazokonstriksiyon ve endotelaktivasyonuna bağlı gelişen mikrotrombüsler damar yatağını azaltır)
4. Bazı olgularda saptanan anemi

Bazı olgularda ise VA'nın obstrüksiyon varlığına rağmen korunduğu ve KCO'nun yanlış normal saptandığı görülebilir. Bunun için 2 olasılık düşünülebilir (53):

1. Hafif havayolu darlığına bağlı gaz distribüsyonu bozulmamış ve VA/TLC 0.8 altına düşmemiştir. (Hafif amfizem, mikrovasküler harabiyetli sigara içimi vb)
2. Aşırı havalanması olan (TLC artmış) olguda, VA halen normal kalmışsa düşük VA/TLC ve bozulmuş bir gaz değişimi vardır. Ağır amfizemli olgularda bu durum gözlenebilir.

KOAH ve DLCO azalması ile giden obstrüksiyonların diğer hastalıklardan ayrılmasında VA'nın normal olarak korunup korunmadığına bakılır ve VA/TLC oranına göre restriksiyon veya obstrüksiyon saptanır (53) KCO düzeyinin azalmış artmış veya korunmuş olmasına göre de ayırıcı tanı yapılabilir (53). Bu ayırım **şekil 6**'da özetlenmiştir.

Şekil 6. Azalmış DLCO'da tanı (53 nolu referanstan uyarlanmıştır)



KOAH'da artmış veya normal DLCO saptanması astım KOAH birlikteliğini, kronik bronşit ve küçük havayolu hastalığı fenotiplerini akla getirmelidir (57).

Sigara içmeye devam edenlerin kanında karboksihemoglobin miktarı yüksek bulunur. Bu durum karbonmonoksit difüzyon gradyentini azaltacağından DLCO daha düşük bulunabilir (53,57)

Astımda Difüzyon: Astım hava yollarının kronik inflamasyonu ile seyreden ancak değişken hava yolu darlığı bulunan heterojen bir hastalıktır. Hastaların bulunduğu evreye stabil veya atak halinde olmalarına göre değişen DLCO değerleri olabilir de genelde değişmediği veya arttığı kabul edilir (53,58). Genel olarak bakılması rutini yoktur. DLCO ölçümü genellikle astımın KOAH'dan ayırımında kullanılır. Bu DLCO'nun astımda arttığı veya değişmediği, KOAH olgularında ise düştüğü varsayımı ile yapılmaktadır. Astımda artmış olmasının nedeni olarak üst akciğer alanlarında artmış kan akımı ve genel olarak artmış kardiyak output olarak gösterilir (58). Buna karşın ağır astımlılarda ventilasyon perfüzyon dengesi bozularak yine DLCO'da azalma görülebilir (53). Yine yaşlı astımında da DLCO'da düşme bildirilmiştir (59).

Bronşektazide Difüzyon: Bronşektazide büyük hava yollarının lokal genişlemesine karşın periferik hava yollarında fonksiyonel darlık bulunur. Bronşektazinin yaygınlığına göre fonksiyonel darlık hava hapsini artırarak RV ve TLC artışına neden olur. Ancak aşırı mukus sekresyonu olup sekresyonun havayollarını tıkaması sonucu atelettazilerin gelişmesi durumunda TLC azalır. Bronşektazinin yaygınlığına ve tüm bu gelişmelere paralel olarak DLCO ve KCO genellikle normal veya bazen de azalmış saptanabilir (53,60). Ancak atelettaziler veya pnömoni gelişmesine bağlı olarak KCO'nun artığıda görülebilir (53).

Diğer Havayolu Hastalıklarında Difüzyon: Genel olarak kistik fibroz, bronşiolit, amfizem, Swyer James Sendomunda DLCO ve KCO azalır ancak bunların üstüne eklenen komplikasyonlar özellikle KCO'da değişiklik yaratabilir (53,60).

Olguların ek hastalıkları (obezite, kalp yetersizliği vb) farklı sonuçlar doğurabileceğinden, her olgu ayrı ayrı değerlendirilerek fizyopatolojik özellikleri ortaya çıkarılabilir.

İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Difüzyon Değişimi

İAH'larda gaz değişiminin gerçekleştiği alveolokapiller membran yüzey alanında azalma nedeniyle DLCO'da düşme görülür (61). Bu grup hastalarda solunum fonksiyonlarını değerlendirmede DLCO en duyarlı test olup, hastalığın erken dönemlerinde ilk ve tek gözlenen değişiklik DLCO'da azalma olabilir (62). Bu grup hastalarda DLCO, parankimde süregelen inflamatuvar ve fibrotik aktivitenin akciğer volümlerine etkisinden bağımsız olarak azalmakta ve buna bağlı olarak difüzyon kapasitesinin alveoler volüme oranı (DLCO/VA)'da düşmektedir (63). Ancak bu bulgu tüm restriktif akciğer hastalıkları için genellenemez. Bu nedenle hastaların takibinde DLCO ve DLCO/VA'nın seri ölçümleri anlamlıdır. Solunum fonksiyon parametreleri içerisinde FVC ve DLCO, HRCT bulgularını en iyi yansıtan parametrelerdir (64). Prognozu öngörme de de DLCO değerinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (65). Özellikle fibrozisle seyreden akciğer hastalıklarında tanı anındaki bazal DLCO değeri mortaliteyi en iyi öngören değişkenlerdendir, %40'ın altında bir bazal DLCO değeri artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (64). IPF'li hastaların izlem sürecinde solunum parametrelerinde değişikliğin anlamlı kabul edilebilmesi için FVC'de en az %10 veya DLCO'da en az %15 değişim olması gerekir, bu değerler ve üzerindeki azalmalar artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (64). FVC ve DLCO değerinin birlikte ölçülmesi monitörizasyonun doğruluğunu artırır. İnterstisyel fibrozise amfizem eşlik ettiğinde seri DLCO değişimleri FVC değişiminden daha duyarlıdır. İAH'larda spesifik bir klinik endikasyon (dispne artış gibi) yoksa DLCO takipleri 3-6 aylık aralıklarla yapılabilir (64).

Ekstraparankimal Hastalıklarda Difüzyon Değişimi

Restriktif paternli ekstrapulmoner hastalıkları iki grup olarak düşünmek mümkündür (53);

1. Tam ekspansiyonun sağlanamamasına bağlı restriksiyonlar:
 - Nöromusküler hastalıklar
 - Plevral nedenler
 - Göğüs duvarına bağlı nedenler
 - Düşük inspirasyon
2. Ünitenin kaybına bağlı restriksiyonlar:
 - Atelektazi
 - Pnömonektomi
 - Lokal destriksiyon
 - İnfiltrasyon

Bu hastalıklarda düşük DLCO olmakla birlikte, KCO yüksektir (53). Bu nedenle restriksiyon olan ancak KCO düşük saptanan intraparakimal restriksiyonlardan kolaylıkla ayrılabilirler (16,55). Her iki durumun birlikte yer aldığı olgu grupları da unutulmamalıdır. Örneğin bir interstisyel tutulumu olan hastada oluşan infiltrasyon veya plörezi durumunun değişmesine neden olabilir. Bu gibi durumlarda diğer tetkiklerden yararlanarak değerlendirme yapılması doğru olacaktır.

Ekstraparakimal hastalıklar yine KCO'nun yüksek bulunduğu ekstra hemoglobin sağlayan intravasküler; polisitemi, astım, obezite gibi ekstravasküler; Wegener kapillariti, pulmoner hemoraji gibi hastalıklardan da ayrılmalıdır (53). Yine bu ayırım için diğer tetkiklerle birlikte hastanın değerlendirilmesi gerekli olacaktır.

Hematolojik Hastalıklarda Difüzyon Değişimi

Hematolojik hastalıklarda primer hastalığa bağlı ya da tedavide kullanılan radyoterapi ve kemoterapiler DLCO'yu etkileyebilir. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) öncesi solunum fonksiyon testleri (SFT) ile akciğer kapasitelerine bakılması tüm HKHN hastaları için önerilmektedir. Transplantasyon öncesi akciğer fonksiyonlarındaki bozuklukların transplantasyon sonrası gelişebilecek akciğer komplikasyonları ve sonuçları için uyarıcı olduğu bildirilmektedir (66). Hematolojik hastalıklarda akciğerin karbon monoksit için difüzyon kapasitesinde bozulma ilk olarak 1987'de Barrett tarafından radyasyon pnömonitisi gelişen hastalarda CO için transfer TLCO'da azalma olarak gösterilmiştir (67). Daha sonra 1993 yılında Crawford tarafından yapılan çalışmada DLCO'nun %60'dan az olmasının mortaliteyi 1,5 kat artıran bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (68). Bu sonuç daha sonra bir takip çalışması ile genişletilmiş ve transplantasyon öncesi DLCO %70'den düşük olan hastalarda ciddi hepatik veno-oklüziv hastalık riskinin 2,4 kat arttığı bildirilmiştir (69). Bu bulgulara dayanarak Ulusal Kemik İliği Donör Programı (NMDP) güncel rehberlerinde diğer komorbiditelerin olmadığı durumlarda DLCO sınırının %60 olmasını, DLCO %60'ın altında olan hastalarda HKHN yapılmamasını önermektedir (70).

Hematolojik malignitenin onkolojik tedavisinden yıllar sonra da pulmoner toksisite gelişebilmekte ve DLCO ölçümü bu aşamada da yer almaktadır. Bu grup hastalarda alveolo-kapiller membran hasarı ve pulmoner fibrozis çocukluk çağından erişkin yaşa ulaşan hastalarda iyi bilinen komplikasyonlardır (71,72). Akut lenfoblastik ve nonlenfoblastik lösemi nedeniyle remisyona giren ve en az 5 yıl takip edilen hastaları pulmoner komplikasyon gelişimi açısından takip eden Wasikewska ve ark. larının çalışmasında; Sağ kalan çocukların uzun dönemde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FVC, FEV1 ve FEV1/FVC arasında fark saptanmazken ortalama DLCO ve DLCO/VA düzeyleri anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (73).

HKHN yapılan olguların düzenli aralıklarla solunum fonksiyon testleri yönünden incelenmesi önerilir. Bu kişilerde transplantasyon öncesi DLCO ölçümü gereklidir. DLCOadj düzeyinin %60'ın altında olması yüksek pulmoner komplikasyonu göstermekle beraber tek başına karar verici unsur olmamalıdır. Sebatiyen DLCO düşüklüğü pulmoner graft versus host hastalığı (GVHH)'ını düşündürmelidir.

İmmünolojik Hastalıklarda Difüzyon Değişimi (Vaskülitler, Bağ Dokusu Hastalıkları)

Bir pulmoner bozukluğun DLCO'yu değiştirmesi için alveolokapiller alanı etkilemesi gereklidir. Dolayısıyla alveol membran geçirgenliğinde bozulma, kapiller geçirgenlikte bozulma ya da alveolokapiller membran yüzey alanında küçülme yaratan tüm pulmoner bozukluklar difüzyon kapasitesini etkilemektedir (53). Solunum sistemini sıklıkla tuttuğu bilinen kollajen doku hastalıkları (KDH) ve vaskülitler, DLCO'yu etkilediği bilinen bir grup otoimmün hastalıktır. Patofizyolojik mekanizmaları nedeni ile solunum sisteminin çeşitli kademelerinde tutulumlar yapabilirler. Başlıca tutulum akciğer parankiminde olmaktadır ve çoğunlukla İAH şeklinde kendini göstermekle birlikte hava yolu obstrüksiyonu, pulmoner arteriyel hipertansiyon, bronşektazi, alveoler hemoraji, solunum kas tutulumu ve plevral tutulum olarak da karşımıza çıkmaktadır. Bu tutulum şekilleri tek başına olabileceği gibi kombine şekilde de bulunabilmektedir. Bu nedenle tanı ve takip aşamasında SFT parametrelerini yorumlarken dikkatli değerlendirme yapılmalıdır. Otoimmün hastalıkların pulmoner tutulumlarının değerlendirilmesinde DLCO'nun temel rolü prognozu tayin etmek ve tedaviye yanıtı izlemektir (74).

Kollajen Doku Hastalıkları (KDH): KDH arasında romatoid artrit, skleroderma, Sjögren Sendromu, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar miyozitler (dermatomiyozit, polimiyozit) sık olarak karşımıza çıkar (74). Tüm bu kollajen doku hastalıklarının solunum sistemine başlıca yansıma şekli İAH olduğundan, DLCO'da düşüş olması beklenir. Ancak her hastada DLCO düşüşü benzer değildir. Çünkü İAH'da akciğer tutulumu her hastalık tipi için homojen olmadığı gibi, alveolar tutulum ve pulmoner kapiller yatak kaybı da her İAH'da aynı oranda değildir (45). Dolayısıyla diğer tüm İAH'da olduğu gibi KDH'na bağlı interstisyel tutulumda da DLCO'daki değişiklik hastalıklara spesifik değildir ve tek başına tanı koydurmaz. Kollajen doku hastalıklarının DLCO değişikliği yapmasına yol açan pulmoner tutulum şekilleri Tablo 2'de görülmektedir. Yeni tanı koyulmuş olan romatoid artrit hastasına tarama amaçlı DLCO ve velkro ral varlığı açısından oskültasyon yapılması, pulmoner tutulum saptanmamış olsa da yılda 1 kere DLCO tekrarı önerilmektedir. Böylece asemptomatik İAH'nın teşhis edilebileceği ve tedaviyi yönlendirmede faydalı olacağı savunulmaktadır (74). romatoid artrit ilişkili İAH %4-68 arasında değişen oranlarda bildirilse de klinik olarak anlamlı tutulum sıklığı %10'dur. Kadın cinsiyet ve DLCO'nun normal ya da yüksek olması iyi prognoz göstergesidir (74). Skleroderma hastalarının %80'inde İAH gelişir ancak sadece %25'i progresif hastalık şeklinde seyretmektedir (74). Diğer yandan hastaların %15'inde pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (74). Tıpkı romatoid artrit'de olduğu gibi skleroderma ve inflamatuvar miyozitler için de tanı anında ve takiplerde DLCO yapılması önerilmekle birlikte , sistemik lupus eritematozus için bu takip söz konusu değildir (75). Kollajen doku hastalıklarına bağlı akciğer tutulumunda DLCO'nun yol gösterici rolü günümüzde faydalıdır ancak konu ile ilgili son çalışmalarda, bu hastalıkların prognoz tayini için kompozit indeksler geliştirilmesi gerektiğine vurgu yapılmaktadır (74).

Vaskülitler: Sistemik hastalıklar olan vaskülitlerin sınıflandırılmasında Chapel Hill Konsensus Konferansı tanımlamaları kullanılmaktadır. Nadir görülen hastalıklardır ve yıllık insidans 20-100/milyon, prevalans 150-450/milyondur (76). Primer vaskülit şüphesi oluşturan klinik

tablolar difüz alveoler hemoraji, akut glomerülonefrit, pulmoner-renal sendrom, ülsere üst hava yolu hastalıkları, akciğerde radyolojik olarak kaviter ya da nodüler hastalık, palpabl purpura ve mononöritis multiplektir. Pulmoner vaskülitlerde hem obstrüktif hem de restriktif patern görülebilir (76). Tıpkı KDH'da olduğu gibi vaskülitelerde de interstisyel akciğer hastalığı geliştiğinde ya da küçük damar vaskülitelerinden anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülitelerde kapiller membran geçirgenliği bozulduğunda DLCO'da düşüş beklenir. Otoantikör pozitifliği olan olgularda DLCO düşüklüğü daha belirgindir (77). Ancak vaskülitin pulmoner tutulum şekli alveoler hemoraji ise DLCO'da artış gözlenir. Anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili küçük damar vaskülitleri mikroskopik polianjitis, granümatöz polianjitis (Wegener granüloatozu), eozinofilik granümatöz polianjitis (Churg-Strauss Sendromu)'dur.

Otoimmün hastalıkların pulmoner tutulumunda DLCO genellikle prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır, tanı amaçlı kullanıldığı alan ise vaskülite bağlı alveoler hemorajilerde DLCO artışıdır.

Nefrolojik ve Endokrinolojik Hastalıklarda Difüzyon Değişimi

Nefrolojik hastalıklarda difüzyon değişimi: Böbrekler vücut sıvılarını, kan basıncını, elektrolit dengesini ve asid-baz dengesini regüle ederek sistemlerin homeostazını sağlayan organlardır. Dolayısı ile kalp, akciğer ve diğer organlarla uyumlu olarak çalışır. Değişik mekanizmalarla, hümorale veya nöral olarak, organlar arası denge bozulduğunda çoklu etkileşim kaçınılmazdır. Akut böbrek hasarlanmalarında, artan inflamatuvar sitokinlere bağlı pulmoner kapiller konjesyon ve/veya akut akciğer hasarına kadar giden durumlar gelişebilmektedir (78). Kronik böbrek hastalıklarında da akciğerde pulmoner konjesyona ait bulgular, 'üremik akciğer' tanımlaması ile karakterize değişiklikler, gözlenmektedir. Yapılan az sayıda çalışmada bu değişiklikler ve özellikle DLCO'na etkisi araştırılmıştır (79,80). Bu hastalarda azalmış glomerül filtrasyon hızı (<60 mL/dk), artmış proteinüri (>0.3 g/gCr) azalmış DLCO ile birliktedir. Kronik böbrek hastalarında da artan sitokin ve kemokin seviyelerinin vasküler hasar ile akciğerde permeabilite artışına ve akciğerde ayrıca fibrotik değişikliklere neden olabileceği düşünülmüştür (79). Bu hastalarda azalan Hb seviyesi de DLCO'yu etkileyeceğinden Hb'e göre düzelmiş DLCO hesaplanarak değerlendirmek gerekmektedir. Öte yandan kronik böbrek hastalarında kalp yetmezliği de kaçınılmaz olduğundan akciğerde gelişen ödem tablosu da difüzyonu azaltan diğer mekanizmalar içinde yer almaktadır (79). Hemodiyaliz programında olan hastalarda uyumsuz diyaliz membran kullanıma bağlı olarak pulmoner vasküler lokostaz gelişebileceği, buna bağlı DLCO azalma olabileceği de ileri sürülmüştür (81).

Endokrinolojik hastalıklarda difüzyon değişimi: Tiroid hormonları birçok sistemin fonksiyonel durumu ile ilişkilidir. Hipotiroidizmde solunum sisteminde hafif dispne ile ilgili dereceli solunum yetmezliğine kadar giden tablolar gelişebilir. Herhangi bir solunum şikayeti olmasa bile solunum fonksiyon testlerinde ve difüzyon kapasitesinde, ayrıca egzersiz testlerinde değişiklikler gelişebileceği gösterilmiştir. Sadek SH ve ark.'nın araştırmasında da gösterildiği gibi en sık FVC ve DLCO azalma (kontrol grubuna göre anlamlı farklılık, %52) beklenmektedir. Ayrıca DLCO'nin azalmasının, tiroid uyarıcı hormon ile anlamlı negatif, serbest Tiroid 4 hormonu ile de anlamlı pozitif ilişkili olduğu da bildirilmiştir (82). Mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber solunum kaslarını etkilenimi ile alveolar ventilasyondaki azalmanın, solunum merkezinin depresyonunun, nöromusküler transmisyonundaki kısıtlanmaların, akciğer elastisitesindeki azalmaların solunum fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir.

Diabetes mellitus hastalığında birçok sistemi ilgilendiren mikro ve makrovasküler komplikasyonlar yaygındır. Bu hastalarda bağ dokusundaki (öz. elastin ve kollajenlerde) biyokimyasal değişimler, doku proteinlerinin nonenzimatik glikosilasyona bağlı gelişen mikroanjiopatik değişiklikler bu komplikasyonların temelini oluşturmaktadır. Solunum sisteminde de buna bağlı olarak alveolar epitelde ve endotelial kapiller bazal membranda kalınlaşmalar bildirilmiştir. Akciğer volümlerinde azalma, gaz değişim bozuklukları ve DLCO'inde azalma (difüzyonun her iki komponentini de etkileyerek; membran difüzyon kapasitesi ve pulmoner kapiller kan volümünü) gözlenmektedir (83,84). DLCO ve DLCO/VA'daki azalma üriner albümin atılımı ile de koreledir; bu nedenle mikroalbumürinin difüzyon azlığının göstergesi olabileceği bildirilmiştir (83).

Yanıtıcı Durumlarda Difüzyon Değişimi

Nöromusküler Hastalıklar: Nöromusküler hastalıkların fonksiyonel değerlendirmesinde ve takibinde DLCO genellikle kullanılmaz. Bu hastalıklarda DLCO altta yatan pulmoner parankimal veya vasküler bir hastalık yoksa genellikle normal sınırlardadır. Ancak inspiratuvar kas güçsüzlüğü (özellikle diyafram) ileri düzeyde ise akciğerler yeterince ekspansiyon olamadığı için DLCO azalır (43,44). Alveoler ekspansiyon tam gerçekleşemediği için VA azalır, KCO genellikle artar. Alveoler ekspansiyonun azaldığı durumlarda KCO genellikle >%120 (beklenen) dir.

Yüksek Rakım: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin belirleyicileri hemoglobin, alveolar volüm, pulmoner kapiller kan volümü, ve alveolo-kapiller membran difüzyonudur (85). Deniz seviyesi ile karşılaştırıldığında yüksek rakımda hemoglobinde, membran difüzyon kapasitesinde ve alveolar volümde artış vardır. Bu nedenle yüksek rakımda DLCO deniz seviyesine göre daha yüksektir.

Yüksek rakımda akut dönemde (yüksekliğe eriştikten sonraki ilk birkaç gün) membran difüzyon kapasitesindeki ve kapiller kan volümündeki artış nedeni ile DLCO'da akut yükselme olur (86,87). Bu yükselme pulmoner arter basıncındaki artış ile ilişkilidir (88). Aklimatizasyonun ilk günlerinde hipoksemiye sekonder gelişen pulmoner arteriyel vazokonstriksiyon pulmoner arteriyel basınçta hafif bir artışa neden olur (89). Bu durum pulmoner vasküler distansiyona ve/veya pulmoner kapiller rekrutmana ve dolayısı ile pulmoner kapiller kan volümünde artışa neden olur. Akut dönemde artan DLCO aklimatizasyon ile 1 hafta sonra normale gelir. 5400 metrede yapılan bir çalışmada yüksek irtifada birkaç haftalık aklimatizasyon sonrasında DLCO'nun arttığı gösterilmiştir. Bu durum membran difüzyon kapasitesindeki artış ile ilişkilendirilmiştir. Daha alçak yüksekliklerde (<5000 m) ve daha kısa süreli aklimatizasyonla yapılan çalışmalarda bu artış gösterilememiştir (90). Yüksek irtifada uygun aklimatizasyon sağlanmaz ise subklinik veya klinik interstisyel ödem gerçekleşebilir ve DLCO düşer (91,92). Yüksek irtifa tırmanıcılarında 4559 metrede herhangi bir solunumsal problem yaşamayanlarda DLCO (solunan havadaki oksijen parsiyel basıncına göre düzeltilmiş) değişmez iken DLCO değeri düşenlerde kısa süre sonra yüksek rakım akciğer ödemi geliştiği saptanmıştır (93). Bu düşüşün nedeni interstisyel ödeme bağlı membran difüzyon kapasitesindeki azalmadır. Yüksek rakımlara çıkarken DLCO'da düşüş olması akut dağ hastalığı için bir gösterge olabilir ve DLCO düşüklüğü subklinik interstisyel ödemin göstergesi olabilir (94).

Yüksek rakımda sürekli yaşayanlarda sekonder polisitemi ve kapiller kan volümündeki artış nedeni ile DLCO artar (90).

Deniz seviyesinde yaşayanlar yüksek rakıma çıktıklarında akut dönemde DLNO/DLCO'da genellikle azalma olur. Yüksek rakımda uzun dönem kalanlarda veya yüksekte yaşayanlarda sekonder polisitemi gelişir. Hemoglobine göre düzeltme yapılsa bile DLNO/DLCO düşer. (95).

Akciğer Rezeksiyonu: Akciğer rezeksiyonlarında (pnömonektomi, lobektomi, segmentektomi gibi) lokalize akciğer doku kaybı vardır. Bu nedenle VA ve DLCO azalır, KCO artar (45). DLCO kaybı en fazla lobektomi sonrası olur. Segmentektomi de daha az ve wedge rezeksiyonda en az olur. Lobektomi sonrası DLCO azalır ancak kalan akciğer sağlam ise ilk bir yılda rezeksiyon öncesi DLCO değerine oldukça yaklaşılır (96). Segmentektomi sonrası spirometrik ölçümler minimal değişirken DLCO belirgin düşer (97). Video yardımcı toraks cerrahi yöntemi ile yapılan wedge rezeksiyonlardaki kayıp diğer akciğer rezeksiyonlarındaki kayıba göre daha minimaldir (98).

Diğer Durumlar: Orta-ağır obstrüktif uyku apnede DLCO ve KCO artar ve bu artış kilo ile ilişkilidir (42). Obesitede VA azalır, DLCO ve KCO artar (>%140 beklenen) (99).

İntrapulmoner sağ-sol şantlarda (pulmoner arteriovenöz malformasyon, hepatopulmoner sendrom) DLCO azalır, VA korunur, KCO azalır (53).

Göğüs kafesi deformitelerinde alveolar ekspansiyon yeterince gerçekleşmez, DLCO azalır, VA belirgin azalır ve KCO artar (100).

Egzersizde VA sabit ise DLCO ve KCO artar (53). Egzersizde pulmoner arter basıncındaki ve pulmoner kan akımındaki artış pulmoner kapiller yatakta distansiyona ve alveolar septal damarlarda açılmaya neden olur. VC ve membran difüzyon kapasitesinde (Dm) artışa neden olur.

Kalp Hastalıklarında Difüzyon Değişimi

Mitral stenoz: Mitral darlık hafif düzeyde ise pulmoner kapiller kan volumü arttığı için DLCO artar (101). Mitral darlığın şiddeti arttıkça prevasküler, interstisyel ve perialveoler ödem nedeni ile alveolo-kapiller membran kalınlığı artar ve DLCO azalır. Alveoler volüm de azaldığı için KCO daha az etkilenir. Mitral stenoz için perkütan transvers mitral komissüretomi yapılan olgularda ventilasyon fonksiyonlarında düzelme saptanırken DLCO'da düzelme gösterilememiştir (102). Perkütan mitral balon valvotomi yapılan olgularda işlem öncesi yüksek olan DLCO ve KCO'da işlem sonrası erken dönemde azalma saptanmıştır. Bu azalmanın nedeni kapiller volumdeki ve pulmoner konjesyondaki azalmadır. Ancak 3. ayda olgularda hemodinamik düzelme olmasına rağmen DLCO ve DLCO/VA'da artış gözlenmiş ve uygulamanın 1. yılında da bu artışın korunduğu gösterilmiştir (103). Mitral stenozun nadir komplikasyonlarından olan diffüz pulmoner ossifikasyonda DLCO düşer. Bu olgularda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide tipik orta-alt zonlarda ossifiye subplevral retikülasyon vardır (104).

Kalp Yetmezliği: Erken dönem hafif kalp yetmezliğinde VA korunur, DLCO genellikle normal sınırlardadır. Ancak pulmoner kapiller kan volumündeki artış nedeni ile DLCO hafif artabilir (105). Kronik ağır kalp yetmezliğinde kronik interstisyel/ alveolar ödem ve pulmoner kapiller basınç artışının neden olduğu alveolo-kapiller membrane hasarı nedeni ile DLCO azalır (106,107). DLCO hem ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı kalp yetmezliğinde hem de ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu kalp yetmezliğinde azalır (108-110). Her iki durumda da düşük DLCO kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. İleri evre kalp yetmezliğinde yapılmış bir çalışmada KCO'nun da mortalite için önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (111).

Bu çalışmada KCO ile pulmoner kapiller wedge basınç arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Kalp yetmezliğinde difüzyon kapasitesi sol ventrikül doluş basıncı ile pozitif korelasyon gösterir (111). Postürün DLCO'ya etkisi sağlıklı kişiye göre kalp yetmezliği olanlarda daha belirgindir. Oturur pozisyondaki DLCO supin pozisyondaki DLCO'dan daha düşüktür (112). Akciğerde kalp yetmezliğine sekonder konjesyon geliştiğinde DLCO düşüklüğü daha da belirgindir (113,114).

Sol ventrikül destek cihazı (left ventricular assist device implant) sonrası DLCO'nun daha da düştüğü ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (115). Ağır kronik kalp yetmezliği olan ve kalp nakli yapılan olgularda bir yıl sonra kardiyak fonksiyonlarda anlamlı düzelme saptanırken, vital kapasite ve total akciğer kapasitesi normale yaklaşırken nakil öncesi düşük olan DLCO'da bir yıl sonra düzelme saptanmamıştır. Bu durum akciğerde kalıcı vasküler destruksiyon ile açıklanmaktadır (116). Nakil sonrası DLCO'da düzelme olmaması başka çalışmalarla da desteklenmiştir (117,118).

Diğer kalp hastalıkları: Aort kapak hastalığında pulmoner kapiller wedge basıncı yüksek ise DLCO azalır. Sol-sağ intrakardiyak şantta pulmoner kan akımı ve dağılımı artar. VA normal veya normale yakındır. DLCO ve KCO artar (119).

Pulmoner Vasküler Hastalıklarda Difüzyon Değişimi

Pulmoner kapiller membran difüzyonu (Dm) ve pulmoner kapiller kan volumü (Vc), DLCO'nun iki önemli komponentidir. Pulmoner vasküler hastalıklarda hem Dm hem de Vc azaldığı için DLCO azalır. VA korunur, KCO azalır (15). Nefes darlığı yakınması olan olgularda spirometri ve akciğer volümleri normal iken, tomografide anlamlı parankimal bulgu yok iken DLCO'da izole düşüş varsa ayırıcı tanıda idiopatik pulmoner arteryal hipertansiyon (IPAH), pulmoner emboli, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), vaskülit, romatolojik hastalıklara sekonder pulmoner vasküler tutulum (sistemik skleroz, sistemik lupus eritematoz, miks konnektif doku hastalığına sekonder) gibi pulmoner vasküler hastalıklar da düşünölmelidir (43,120-123).

DLCO birçok durumda düşebilir ancak DLCO'da ciddi düşüş varsa veya altta yatan akciğer hastalığı ile örtüşmeyen bir DLCO düşüklüğü varsa ayırıcı tanılarda primer veya sekonder pulmoner hipertansiyon da yer almalıdır. Pulmoner arteryal hipertansiyon olgularının önemli bir kısmında DLCO düşüktür (121,124). Pulmoner veno-oklüziv hastalıkta, pulmoner kapiller hemangiomatozide ve sistemik skleroza sekonder pulmoner arteryal hipertansiyonda DLCO düşüşü tipiktir ve diğer pulmoner arteryal hipertansiyon nedenlerine göre daha şiddetlidir (125-128). Sistemik sklerozlu hastalarda FVC'ye göre DLCO'da orantısız düşüş (%FVC/%DLCO>1.5) pulmoner arteryal hipertansiyonun geliştiğinin göstergesidir ve aynı zamanda mortalite ile ilişkilidir (123,129).

IPAH olgularının kabaca %75'inde DLCO düşüktür (121). DLCO'daki düşüş genellikle orta düzeydedir. DLCO'daki azalma mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (130,131). Hastalığın şiddeti ile DLCO arasında bir korelasyon vardır. DLCO ne kadar düşük ise mortalite de o kadar yüksektir (132). Son yıllarda ileri yaşlı, düşük DLCO'lu ve kötü prognozlu IPAH olgularının sayısında artış mevcuttur (133,134). İleri yaşlı IPAH olgularında DLCO düşüşü daha belirgindir ve benzer hemodinamik özelliklere sahip olgular arasında DLCO'su ciddi düşük olanlarda egzersiz kapasitesi de belirgin kötüdür (132). Yaşlı IPAH olgularının genç olgularla karşılaştırıldığı bir çalışmada yaşlılarda DLCO'nun daha düşük ve mortalitenin de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (133). Ancak bu çalışmada yaşlı olgularda sigara hikayesi ve hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı gibi komorbiditeler de daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle ileri yaşın, kardiovasküler komorbiditelerin ve sigara hikayesinin DLCO'da düşüş yaratan faktörler olabileceği belirtilmiştir.

Hepatopulmoner sendromda ve pulmoner arteriovenöz malformasyonda mikrovasküler “remodeling” ve dilatasyon vardır. DLCO düşer, VA normal veya normale yakındır, KCO azalır (135-137).

Pulmoner embolide DLCO sıklıkla düşer (138). Akut pulmoner embolide özellikle membran difüzyon kapasitesi azalır. Pulmoner embolinin şiddeti/yaygınlığı ile DLCO arasında ters bir ilişki vardır. DLCO pulmoner embolinin iyileşme döneminde artmakla birlikte sağlıklı kişideki düzeye ulaşamaz (139).

KTEPH’de pulmoner kapiller kan volumündeki azalmadan daha çok alveolo-kapiller membran difüzyon kapasitesindeki azalma nedeni ile DLCO düşer (140,141). Bazı çalışmalarda ise KTEPH’de hem membran difüzyon kapasitesinin hem de kapiller kan volümünün azaldığı gösterilmiştir (120). KCO’nun düşük olması kötü prognozla ilişkilidir. Bir çalışmada medikal tedavi alan KTEPH olgularında KCO<%80 olmasının kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmış ve düşük KCO’nun periferik mikrovaskulopatinin belirtisi olduğu belirtilmiştir (142). Düşük KCO’nun pulmoner vasküler rezistansdan bağımsız olarak KTEPH cerrahisi sonrasında uzun dönemde kötü prognoz ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (143).

Preoperatif Değerlendirmede Difüzyon Kapasitesinin Rolü

DLCO toraks cerrahisinde postoperatif mortalite ve morbidite için önemli belirleyicilerdendir.1980’lerden bu yana, bu konuda yapılmış pek çok araştırmada FEV₁ ile birlikte önemle vurgulanmıştır. DLCO %60’dan daha düşükse mortalite oranı %25, morbidite oranı %40’lardadır. Azalmış preoperatif DLCO değeri artmış hastanede kalış süresi ve kötü yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur. FEV₁ normal olan ve KOAH’ı olmayan hastalarda DLCO postoperatif pulmoner komplikasyonlar için önemli belirleyicidir (144). Bu nedenle ERS ve Amerika Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Derneği (ACCP) bu hastalarda rutin olarak DLCO ölçülmesini (FEV₁’ den bağımsız olarak) önermektedir (144-146).

Toraks cerrahisinde preoperatif fonksiyonel değerlendirmeye yönelik 2009 yılında ERS/ESTS (ESTS: Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği), 2010 yılında BTS/BSCS (BTS: Birleşik Krallık Toraks Derneği; BSCS: Birleşik Krallık Kardiyotorasik Cerrahi Derneği), 2013 yılında ACCP, 2014 yılında da Türk Toraks Derneği’nin kılavuzları yayınlanmıştır. Bu kılavuz raporlarında cerrahi öncesi fonksiyonel değerlendirme için bazı farklılıklar olmakla beraber (tetkiklerin sıralandırılması ile ilgili), genel olarak kardiyak risk değerlendirmesinde sonra, havayolu akım hızları, DLCO, egzersiz testleri (alan testleri ve/veya kardiyopulmoner egzersiz testleri), akciğerin kantitatif radyonüklid perfüzyon sintigrafisi belli algoritmalar çerçevesinde yapılması önerilir (144-147). Bunlardan ACCP’nin raporunda preoperatif FEV₁ değerinden bağımsız olarak bu cerrahide mutlaka DLCO bakılması önerilir; bu hastaların %40’ında FEV₁ normal olmasına rağmen DLCO’nun azalmış olabileceği ileri sürülmektedir (146).

Perfüzyon sintigrafisi lobektomi veya pnömonektomi uygulanacak hastalarda kalan akciğer parçasının fonksiyonunu tahmin etmek için kullanılmaktadır. Bu hastalarda postoperatif FEV₁ ve Postoperatif DLCO hesaplanması riski belirlemede önemlidir. Postoperatif FEV₁ ve Postoperatif DLCO aşağıdaki gibi hesaplanır;

- **Pnömonektomi için :** Postoperatif FEV₁ (veya DLCO) = Preoperatif FEV₁ (veya DLCO) x (1- rezeke edilecek akciğer perfüzyon fraksiyonu)
- **Lobektomi için:** Postoperatif FEV₁(veya DLCO) = Preoperatif FEV₁ (veya DLCO) x (1- rezeke edilecek fonksiyonel segment / total fonksiyonel segment sayısı)

Postoperatif pulmoner komplikasyonlarla postoperatif DLCO arasında negatif korelasyon gösterilmiştir, eğer <30 ise pulmoner komplikasyon riski 80 'den fazladır (148). Azalmış Postoperatif DLCO, sadece azalmış FEV₁ ile değil, normal solunum fonksiyon testlerinde bile kardiyopulmoner riski belirleme de değerlidir. Bu hastalarda postoperatif DLCO <60 ise, mutlaka ikinci basamak fonksiyonel değerlendirmeye gerek vardır (egzersiz testleri) (149).

Ferguson ve Vigneswaran, akciğer rezeksiyon cerrahisi yapılan 1008 hastada (450 KOAH hastası, 558 KOAH'ı olmayan hasta) postoperatif pulmoner komplikasyonları ve mortaliteyi belirlemede, KOAH'ı olsun ya da olmasın, postoperatif DLCO'nun en önemli prediktör olduğunu göstermişlerdir (150).

ACCP'nin raporunda ERS'den farklı olarak öncelikle postoperatif FEV₁ ve postoperatif DLCO hesaplanarak hastaların risk algoritmasına başlanması önerilir; her ikisi de >60 ise düşük risk, başka bir değerlendirmeye gerek yoktur. Herhangi birisi <60 ve her ikisi >30 ise mekik yürüme testi veya merdiven çıkma testi, herhangi birisi <30 ise kardiyopulmoner egzersiz testi önerilmektedir (146).

Sonuç olarak toraks cerrahisi öncesi tüm hastalardan FEV₁'den bağımsız olarak DLCO istenmelidir, DLCO postoperatif mortalite ve morbiditeyi gösteren önemli bir fizyolojik parametredir.

Difüzyon Ölçümünde Gelecek

DLCO, ölçümünde kullanılan CO gazının; oksijen konsantrasyonundan, karboksihemoglobin düzeyi ve hemoglobin konsantrasyonundan etkilenmesi, alveoler volüm değişimlerini yeterince yansıtamaması gibi kısıtlılıkları nedeniyle, difüzyonda kullanılacak yeni bir gaz arayışı Nitrik Oksit (NO) difüzyon testinin gündeme gelmesini sağlamıştır (151). Yapılan geniş çalışmalar sonucu standardizasyonu, yaş, cins ve ırka göre yaklaşık normal değerleri belirlenmiş ve 2017 yılında ERS'nin "NO difüzyon testinin standardizasyonu ve uygulanması" konusunda bir kılavuzu yayınlanmıştır (152). Günlük pratiğimizde kullandığımız DLCO cihazlarına DLNO ölçümü için bir ara bağlantı eklenerek, CO difüzyonu ile eş zamanlı NO difüzyonu da ölçülebilmektedir. Hipoksemik ya da vasküler patolojiler nedeniyle difüzyonun bozulduğu durumlarda NO daha çok yol gösterici olacak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ruppel GL. Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing. 10th ed. Missouri, Elsevier; 2012.
2. Hyatt, R.E., Scanlon, P.D., and Nakamura, M. Interpretation of Pulmonary Function Tests: A Practical Guide. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
3. Jack Wanger. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. In: Pulmonary Function Tests, A Practical Approach. 3rd ed. Ontario, Jones&Bartlett Learning; 2012.p.113-43.
4. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. European Respiratory Journal 2005;26:948-68.
5. Hughes JMB, Bates DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell (©.Vc) components. Respir Physiol Neurobiol 2003;138:115-42
6. Forster RE. The single-breath carbon monoxide transfer test 25 years on: a reappraisal. Thorax 1983;38:1-9.

7. Forster RE. How science happened to me. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1421-22.
8. Comroe JH, Forster RE, Dubois AB, et al. *The Lung. Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*. 2nd Ed. USA, Year Book Medical Publishers Inc; 1962.
9. Powell FL, Wagner PD, West JB. *Ventilation, Blood Flow, and Gas Exchange Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Broaddus, V. Courtney, Mason, Robert J, Ernst, Joel D., King, Talmadge E., Lazarus, Stephen C., Murray, John F., Nadel, Jay A., Slutsky, Arthur S., Gotway, Michael B. Editors. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc. :2016.p.44-75.
10. Horstman M, Mertens F, Stam H. Transfer factor for carbon monoxide. *European Respiratory Monograph* 2005;10:127-45.
11. West JB. Diffusion: how gas gets across the blood gas barrier. West JB editor. *Respiratory physiology: the essentials*, 9th ed. Baltimore: Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins; 2012p.24-36.
12. Levitsky M. Diffusion of gases and interpretation of pulmonary function tests. Levitsky M., editor. *Pulmonary physiology*, 8th ed. USA: Mc Graw Hill; 2013.p.138-52.
13. Roughton FJW: The average time spent by the blood in the human lung capillary and its relation to the rates of CO uptake and elimination in man. *Am J Physiol* 1945;45:621-33.
14. Bohr C: Uber die spezitische tatigkeit der lungen bei der respiratorischen gasaufnahme und ihr verhalten zu der durch die alveolarwand stattfindenden gasdiffusion. *Scand Arch Physiol* 1909; 22: 221-80.
15. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720-35.
16. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017;49:1600016.
17. Crapo RO, Hankinson JL, Irwin C, et al. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2185-98.
18. Crapo RO, Gardner RM. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Am J Respir Crit Care Med* 1987;136:1299-307.
19. Mottram CD. Diffusing Capacity Tests. *Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing*. 11th Ed. USA: Elsevier Inc. St Louis;2018.p.80-103.
20. Yang J, Stanton J, Wang L, et al. Effect of salbutamol on the measurement of single breath diffusing capacity. *Respirology* 2013;18:1223-29.
21. Gibson GJ. Carbon Monoxide Diffusing capacity (Transfer Factor). *Clinical Tests of Respiratory Function*. 3rd Ed. London: Hodder Arnold; 2009.p.76-81.
22. Huang Y-CT, O'Brien SR, MacIntyre NR. Intra-breath diffusing capacity of the lung in healthy individuals at rest and during exercise. *Chest* 2002;122:177-85.
23. Cotes JE, Chinn DJ, Miller M. Transfer Factor (Diffusing Capacity) for Carbon Monoxide and Nitric Oxide. *Lung Function*. 6th Ed. Oxford-UK: Blackwell Publishing; 2006.p.234-57.
24. Crapo RO, Forster RE. Carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med*. 1989;10:187-97.

25. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PhH, et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 16): 41-52.
26. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720-35.
27. Ruppel GL, Enright PL. Pulmonary function testing. *Respiratory care* 2012;57(1):165-175.
28. Crapo RO, Morris AH. Standardised single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:185-189.
29. Miller A, Thornton JC, Warshaw R, et. al. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:270-277.
30. Paoletti P, Viegi G, Pistelli G, et. al. Reference equations for the single-breath diffusing capacity. A cross sectional analysis and effect of body size and age. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:806-813.
31. Gulsvik A, Bakke P, Humerfelt S, et. al. Single breath transfer factor for carbon monoxide in an asymptomatic population of never smokers. *Thorax* 1992;47:167-173.
32. Knudson RJ, Kaltenborn WT, Knudson DE, Burrows B. The single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:805-811.
33. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. In: *Pulmonary Function Tests, A Practical Approach*. Jack Wadger Ed, Jones&Bartlett Learning, Ontario, Canada, 3rd Ed, 2012, pp:113-143.
34. American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique – 1995 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2185-98.
35. Demuth GR, Howatt WF. Growth of lung function: pulmonary diffusion. *Pediatrics*. 1965;35(suppl 3):185-193.
36. Cotes JE, Dabbs JM, Hall AM, et. al. Sitting height, fat free mass and body fat as a reference variables for lung function in healthy British children. *Ann Hum Biol* 1979;32:307-314.
37. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40(6):1324-1343.
38. Sanja Stanojevic, Brian L. Graham, Brendan G. Cooper, et al. Hall on behalf of the Global Lung Function Initiative TLCO working group. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J* 2017;50(3):1-13.
39. Collard P, Njinou B, Nejadnik B, et al. DLCO in stable asthma. *Chest* 1994;105:1426-29.
40. Collard P, Wilputte JY, Aubert G, et al. The DLCO in obstructive sleep apnea and obesity. *Chest* 1996;110:1189-93.
41. Greening AP, Hughes JMB. Serial estimations of DLCO in intrapulmonary hemorrhage. *Clin Sci* 1981;60:507-12.

42. Johnson DC. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir Med* 2000;94:28-37.
43. Hughes JM, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:132-39.
44. Hart N, Cramer D, Ward SP, et al. Effect of pattern and severity of respiratory muscle weakness on carbon monoxide gas transfer and lung volumes. *Eur Respir J*. 2002;20:996-1002.
45. Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, Goldring RM. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease: lack of clinical relevance. *Chest* 1989; 96: 1036-42.
46. Warren M, Gold Laura L, Koth Pulmonary Function Testing Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Broaddus, V, Courtney, Mason, Robert J, Ernst, Joel D, King, Talmadge E, Lazarus, Stephen C, Murray, John F., Nadel, Jay A, Slutsky, Arthur S, Gotway, Michael B, editors. Sixth Edition. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2016.p.407-35.
47. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan AT, et al. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2018;24:27. pii: 170062.
48. Thomas R, Gildea, Kevin McCarthy. *Current Clinical Medicine* 2nd ed. Cleveland; Saunders; 2010.p.1084-95.
49. Hughes JM, Pride NB. In defence of carbon monoxide transfer coefficient KCO (TL/Va). *Eur Respir J* 2001;17:168-74.
50. Mottram Carl D. Indications for Pulmonary Function Testing. Ruppel's Manual of pulmonary function testing. Mottram Carl D editor. St Louis: Elsevier; 2018.p.488-90.
51. Wanger J. *Pulmonary Function testing: A practical approach*. Burlington: Jones Bartlett Learning; 2012.p.113-42.
52. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. *Interpretation of pulmonary function tests*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2009.p.111-18.
53. Neder JA, Berton DC, Muller PT, O'Donnell DE. Incorporating Lung Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Clinical Decision Making in Chest Medicine. *Clin Chest Med*. 2019;40:285-305.
54. Iversen ET, Sørensen T, Heckscher T, et al. Effect of terbutaline on exercise capacity and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 1999;177:263-71.
55. Baldi S, Fracchia C, Bruschi C, et al. Effect of bronchodilatation on single breath pulmonary uptake of carbon monoxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1:477-83.
56. Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Yıldırım N, Demir T, editörler. *Klinik solunum fonksiyon testleri*. 2. Baskı. İstanbul: Macenta Eğitim Yayıncılık Ltd; 2011.p.81-103.
57. Polatlı M. KOAH'da solunum fonksiyon testleri. *Solunum Fonksiyon Testleri*. Saryal S, Ulubay G, editörler. İstanbul; Aves Yayıncılık; 2012.p.138-51.

58. Gemicioğlu B. Astımda solunum fonksiyon testleri. S. Saryal, G. Ulubay, editörler. Solunum Fonksiyon Testleri. Aves Yayıncılık İstanbul. 2012 ss:159-169.
59. Gemicioğlu B, Müsellim B, Değirmenci B, Sarı E, Özgökçe AF, Çalık İ, Merzifonlu O. Clinical challenges in elderly asthma. *Tuberk Toraks*. 2019;67:31-38.
60. Yıldırım N. Diğer obstrüktif hastalıklarda solunum fonksiyon testleri. Yıldırım N, Demir T, editörler. Klinik olunum fonksiyon testleri. 2. Baskı. İstanbul: Macenta Eğitim Yayıncılık Ltd; 2011.p.113-16.
61. Keogh BA, Crystal RC. Clinical significance of pulmonary function tests. Pulmonary function testing in interstitial lung disease, what does it tell us? *Chest* 1980;78:856-65.
62. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respirator* 2004; 71: 209-13.
63. Hughes JMB. Diffusing capacity for carbon monoxide. *Lung Function Tests: Physiological principles and clinical applications*. Hughes MD, John MB, Pride MD, editors. 1st edition. London: Saunders; 1999.
64. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al; ATS/ERS/JRS/ ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
65. Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995;108:305-10.
66. Parimon T, Madtes DK, Au DH, et al. Pretransplant lung function, respiratory failure, and mortality after stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:384-90.
67. Barrett A. Relationship of irradiation to pulmonary complications. *Exp Haematol* 1984;12:6-7.
68. Crawford SW, Hackman RC. Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1393-1400.
69. Caldarelli V, Gregoretti C, Paglietti MG, et al. Late respiratory failure after hematopoietic stem cells transplant: just "lung failure"? *Minerva Anestesiol*. 2013;79:969-70.
70. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graftversus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:389-401.
71. Kaya Z, Weiner DJ, Yilmaz D, et al. Lung function, pulmonary complications, and mortality after allogeneic blood and marrow transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jul;15:817-26.
72. Sharma S, Nadrous HF, Peters SG, et al. Pulmonary complications in adult blood and marrow transplant recipients: autopsy findings. *Chest*. 2005;128:1385-92.
73. Wasilewska E, Kuziemski K, Niedozytko M, et al. Impairment of lung diffusion capacity-a new consequence in the long-term childhood leukaemia survivors. *Ann Hematol*. 2019;98:2103-10.

74. Ciancio N, Pavone M, Torrisi SE, et al. Contribution of pulmonary function tests (PFTs) to the diagnosis and follow up of connective tissue diseases. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2019;14:17.
75. Hassoun PM. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2011;40:3-17.
76. Tabak L, Kumbasar ÖÖ. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları, Toraks Kitapları. 1.basım. İstanbul: Aves Yayıncılık; 2013.p.169-79.
77. Flores-Suárez LF, Alba MA, Mateos-Toledo H, Ruiz N. Pulmonary Involvement in Systemic Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:56.
78. Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif* 2009;28:75-83.
79. Nakade Y, Toyama T, Furuichi K, et al. Impact of kidney function and urinary protein excretion on pulmonary function in Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:763-9.
80. Batubara TL, Yunus Fasial, Yassır R, Nurwidya F. Pulmonary diffusion capacity for carbon monoxide in Indonesian patients with end-stage renal disease. *Maedica, J Clin Med* 2017;12:235-41.
81. Karacan Ö, Tatal E, Uyar M, et al. Pulmonary function in uremic patients on long-term hemodialysis. *Renal Failure* 2004;26:273-8.
82. Sadek HM, Khalifa WA, Azoz AM. Pulmonary consequences of hypothyroidism. *Ann Thoracic Med* 2017;12:204-08.
83. Saler T, Çakmak G, Sağlam ZA, et al. The assessment of pulmonary diffusing capacity in diabetes mellitus with regard to microalbuminuria. *Inter Med* 2009;48:1939-43.
84. El-azeem AA, Hamdy G, Amin M, Rashad A. Pulmonary function changes in diabetic lung. *Egyptian J Chest Diseases and Tuberculosis* 2013;62:513-17.
85. Hsia CC. Recruitment of lung diffusing capacity: update of concept and application. *Chest* 2002;122:1774-83.
86. Dehnert C, Luks AM, Schendler G, et al. No evidence for interstitial lung oedema by extensive pulmonary function testing at 4559 m. *European Respiratory Journal* 2010;35:812-20.
87. Faoro V, Deboeck G, Vicenzi M, et al. Pulmonary Vascular Function and Aerobic Exercise Capacity at Moderate Altitude. *Med Sci Sports Exerc* 2017;49:2131-38.
88. Martinot JB, Mulè M, de Bisschop C, et al. Lung membrane conductance and capillary volume derived from the NO and CO transfer in high-altitude newcomers. *J Appl Physiol* 2013;115:157-66.
89. Naeije R, Huez S, Lamotte M, et al. Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitudes. *Eur Respir J* 2010; 36:1049-55; Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:456-66.

90. de Bisschop C, Kiger L, Marden MC, Ajata A, Huez S, Faoro V, Martinot JB, Naeije R, Guenard H. Pulmonary capillary blood volume and membrane conductance in Andeans and lowlanders at high altitude: a cross-sectional study. *Nitric Oxide* 2010;23:187-93.
91. Cogo A, Miserocchi G. Pro: most climbers develop subclinical pulmonary interstitial edema. *High Altitude Medicine and Biology* 2011;12:121-24.
92. Agostoni P, Cattadori G, Bianchi M, Wasserman K. Exercise-induced pulmonary edema in heart failure. *Circulation* 2003;108:2666-71.
93. Clarenbach CF, Senn O, Christ AL, et al. Lung Function and Breathing Pattern in Subjects Developing High Altitude Pulmonary Edema. *PLoS One* 2012;7:e41188.
94. Ge RL, Matsuzawa Y, Takeoka M, et al. Low pulmonary diffusing capacity in subjects with acute mountain sickness. *Chest* 1997;111:58-64.
95. Hughes JMB, Dinh-Xuan AT. The DLNO/DLCO ratio: physiological significance and clinical implications. *Respir Physiol Neurobiol* 2017;241:17-22.
96. Kim HK, Lee YJ, Han KN, Choi YH. Pulmonary Function Changes Over 1 Year After Lobectomy in Lung Cancer. *Respir Care* 2016;61:376-82.
97. Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley RH, et al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:228-33.
98. Gu Z, Wang H, Mao T, et al. Pulmonary function changes after different extent of pulmonary resection under video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Dis* 2018;10:2331-37.
99. Hegewald MJ. Diffusing capacity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;37:159-66.
100. Siegler D, Zorab PA. The influence of lung volume on gas transfer in scoliosis. *Br J Dis Chest* 1982;76:44-50.
101. Zamarrón Sanz C, del Campo Matías F, Amaro Cendón A, et al. Pulmonary diffusion of carbon monoxide in patients with mitral stenosis. *An Med Interna* 2002;19:66-68.
102. Yoshioka T, Nakanishi N, Okubo S, et al. Improvement in pulmonary function in mitral stenosis after percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Chest* 1990;98:290-94.
103. Gómez-Hospital JA, Cequier A, Romero PV, et al. Persistence of lung function abnormalities despite sustained success of percutaneous mitral valvotomy: the need for an early indication. *Chest* 2005;127:40-46.
104. Burkett A, Coffey N, Voduc N. Diffuse pulmonary ossification as a rare cause of interstitial lung disease. *Can Respir J* 2014;21:23-24.
105. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 2004;125:669-82.
106. Puri S, Baker BL, Dutka DP, et al. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure. Its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation* 1995;91:2769-74.
107. Guazzi M. Alveolar gas diffusion abnormalities in heart failure. *J Card Fail* 2008;14:695-702.

108. Hoepfer MM, Meyer K, Rademacher J, et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:441-49.
109. Olson TP, Denzer DL, Sinnett WL, et al. Prognostic value of resting pulmonary function in heart failure. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2013;7:35-43.
110. Nakamura K, Kanzaki H, Okada A, et al. Independent Prognostic Value of Pulmonary Diffusing Capacity in Nonsmoking Patients with Chronic Heart Failure. *Int Heart J* 2019;60:366-73.
111. Deis T, Balling L, Rossing K, et al. Lung diffusion capacity in advanced heart failure: relation to central haemodynamics and outcome. *ESC Heart Failure* 2019;6:379-87.
112. Faggiano P, D'Aloia A, Simoni P, et al. Effects of body position on the carbon monoxide diffusing capacity in patients with chronic heart failure: relation to hemodynamic changes. *Cardiology* 1998;89:1-7.
113. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, et al. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1161-71.
114. Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Prognostic value of alveolar volume in systolic heart failure: a prospective observational study. *BMC Pulm Med* 2013;13:69.
115. Sajgalik P, Kim CH, Stulak JM, et al. Pulmonary function assessment post-left ventricular assist device implantation. *ESC Heart Fail* 2019;6:53-61.
116. Niset G, Ninane V, Antoine M, Yernault JC. Respiratory dysfunction in congestive heart failure: correction after heart transplantation. *Eur Respir J* 1993;6:1197-1201.
117. Mettaufer B, Lampert E, Charloux A, et al. Lung membrane diffusing capacity, heart failure, and heart transplantation. *Am J Cardiol* 1999; 83:62-67.
118. Ravenscraft SA, Gross CR, Kubo SH, et al. Pulmonary function after successful heart transplantation; one year follow-up. *Chest* 1993;103:54-58.
119. Schofield PM, Barber PV, Kingston T. Preoperative and postoperative pulmonary function tests in patients with atrial septal defect and their relation to pulmonary artery pressure and pulmonary:systemic flow ratio. *Br Heart J* 1985;54:577-82.
120. Steenhuis LH, Groen HJ, Koëter GH, van der Mark TW. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;16:276-81.
121. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028-35.
122. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-52.
123. Corzo P, Pros A, Martinez-Llorens J, et al. Isolated DLco/VA reduction in systemic sclerosis patients: a new patient subset? *Clin Rheumatol* 2018;37:3365-71.
124. Meyer FJ, Ewert R, Hoepfer MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;57:473-76.
125. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;33:189-200.
126. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123:344-50.

127. Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 2009;34:371-79.
128. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, et al. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1988;109:106-9.
129. Donato L, Giovanna Elisiana C, Giuseppe G, et al. Utility of FVC/DLCO ratio to stratify the risk of mortality in unselected subjects with pulmonary hypertension. *Intern Emerg Med*. 2017;12:319-26.
130. Chandra S, Shah SJ, Thenappan T, et al. Carbon monoxide diffusing capacity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:181-87.
131. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164-72.
132. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;42: 1575-85.
133. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology and survival of incident pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:790-96.
134. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871-80.
135. Whyte MKB, Hughes JMB, Peters AM, et al. Analysis of intrapulmonary right to left shunt in the hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 1998;29:85-93.
136. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome-a liver induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.
137. Dutton JAE, Jackson JE, Hughes JMB, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: results of treatment with coil embolization in 53 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1119-25.
138. Samuel Z. Goldhaber, MD; C. Gregory Elliott, MD. Acute Pulmonary Embolism: Part I Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis. *Circulation*. 2003;108:2726-29.
139. Piirila P, Laiho M, Mustonen P, et al. Reduction in membrane component of diffusing capacity is associated with the extent of acute pulmonary embolism. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011;31:196-202.
140. Bernstein RJ, Ford RL, Clausen JL, Moser KM. Membrane diffusion and capillary blood volume in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996;110:1430-36.
141. Oppenheimer BW, Berger KI, Hadjiangelis NP, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM. Membrane diffusion in diseases of the pulmonary vasculature. *Respir Med* 2006;100:1247-53.
142. Suda R, Tanabe N, Ishida K, et al. Prognostic and pathophysiological marker for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of diffusing capacity for carbon monoxide at diagnosis. *Respirology* 2017;22:179-86.
143. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:419-24.
144. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009 Jul;34(1):17-41
145. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65(Suppl III): III1-27
146. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung

- cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:166-90.
147. TTD Preoperatif Değerlendirme Uzlaşısı Raporu. Özkan M, Kırkıl G (eds). 2014
148. Brunelli A. Preoperative functional workup for patients with advanced lung cancer. *J Thoracic Dis* 2016;8:40-8.
149. Salati M, Brunelli A. Risk stratification in lung resection. *Curr Surg Rep* 2016;4:37.
150. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1158-64.
151. Zavorsky GS, van der Lee I. Can the measurement of pulmonary diffusing capacity for nitric oxide replace the measurement of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide? *Respir Physiol Neurobiol.* 2017;241:9-16.
152. Zavorsky GS, Hsia CC, Hughes JM, et al.. Standardisation and application of the single-breath determination of nitric oxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49. pii: 1600962. doi: 10.1183/13993003.00962-2016. Print 2017 Feb.