

Perbandingan Pola Bentuk Gelombang Karbon Dioksida pada Pernapasan Pasien Asma sebelum dan Sesudah Sembuh

Tjokorda Gde Tirta Nindhia¹,

¹Program Studi Teknik Mesin, Fakultas Teknik, Universitas Udayana
Jimbaran, Bali, Indonesia

*Correspondent authors e-mail: tirta.nindhia@me.unud.ac.id

M.B. Krishnan^{2,3}

²Study Peneliti Universitas Udayana (Udayana University Research Fellow)
Jimbaran, Bali, Indonesia

³School of Biomedical and Health Science Engineering, Universiti Teknologi Malaysia, Johor, Malaysia
e-mail: corporate@utm.my

Thalitakum Hutajulu¹,

¹Program Studi Teknik Mesin, Fakultas Teknik, Universitas Udayana
Jimbaran, Bali, Indonesia

e-mail: hutajuluthalitakum@gmail.com

Nabiel Rafa Angel Bhaswara¹,

²Program Studi Teknik Mesin, Fakultas Teknik, Universitas Udayana
Jimbaran, Bali, Indonesia

e-mail: nabiel.bhaswara@gmail.com

Ni Made Ary Esta Dewi Wirastuti³

³Program studi Teknik Elektro, Fakultas Teknik, Universitas Udayana
Jimbaran, Bali, Indonesia

e-mail: dewi.wirastuti@unud.ac.id

Abstract—Kapnografi (*Capnography*) memungkinkan digunakan untuk memonitor pernapasan pasien kualitas usaha *Cardiopulmonary resuscitation* (CPR), dan indicator adanya pertukaran gas yang tidak normal. Potensi penggunaan klinis dievaluasi dengan menggunakan pola gelombang CO₂ yang berubah secara signifikan saat serangan asma akut. Berdasarkan hal ini, penelitian bertujuan untuk mengkaji pola bentuk gelombang CO₂ (luas dan kemiringan) yang diekstrak dengan computer pada tiga wilayah pernapasan yaitu dua di bagian *upward expiratory* (4 sampai 10 mmHg dan 11 sampai 15 mmHg) dan satu di bagian fase *alveolar* pada kondisi sebelum dan sesudah penanganan pasien menggunakan alat pengukuran CO₂ pernapasan yang dikembangkan dalam penelitian ini. Penelitian ini mendapatkan data dari 23 pasien dengan penyakit asma melalui metode sampling. Algoritma signal processing digunakan untuk melakukan segmentasi komputasi fitur dan selanjutnya pengujian t test pasangan sampel. Plot dilakukan dengan Box whisker untuk mengetahui signifikansi perbedaan saat sebelum dan setelah penanganan penyakit asma. Ditemukan bahwa kedua parameter yaitu luas dan kemiringan sangat jelas terlihat untuk bagian bawah phase expirator (4-10 mmHg sebesar $p < 0.05$, diikuti oleh periode alveolar ($p < 0.05$), sedangkan bagian atas yaitu fase upward expirator (11-15 mmHg) sangat signifikan pada luasan ($p > 0.05$) dan juga signifikan untuk kemiringan ($p < 0.05$). Dengan demikian inskripsi dari fitur di atas untuk pengembangan alat selanjutnya terlihat memiliki potensial

untuk pengkajian kondisi distress pernapasan seperti asma bagi pasien yang keluar dan masuk penanganan klinis sebagai metode yang dapat dilakukan pasien secara independen

Kata Kunci- Bentuk gelombang,, karbon dioksida, penanganan, asma, *upward expiratory*, alveolar

I. PENDAHULUAN

Pengukuran karbon dioksida (CO₂) yang dihirup manusia menggunakan kapnografi telah menunjukkan penerapannya di berbagai bidang kedokteran, termasuk pemantauan patensi saluran napas, kualitas upaya CPR, dan sebagai indikator pertukaran gas abnormal [1-5]. Karena perbedaan yang diketahui antara pengamatan dengan pembinaan dan upaya pasien, rekomendasi untuk evaluasi laju aliran ekspirasi puncak (PEFR) dan volume ekspirasi paksa dalam 1 detik (FEV1) memerlukan pertimbangan terhadap 3 upaya terbaik tersebut [6, 7]. Selain itu, pasien yang tidak dapat bekerja sama karena proses penyakit atau usia tidak dapat melakukan metode penilaian ini. Sebagai penggantinya, penilaian fitur yang diambil dari morfologi bentuk gelombang CO₂, diukur dengan kapnografi, telah diusulkan sebagai petunjuk bronkospasme pada asma [6-15].

Morfologi khas sinyal CO₂ adalah gambaran perubahan tekanan parsial CO₂ dalam gas inhalasi dan ekshalasi sepanjang siklus pernapasan. Pembagian bentuk gelombang CO₂ menjadi empat fase diperkenalkan pada [16]. Konsentrasi gas alveolar dicerminkan oleh fase dataran tinggi yang rata (BC). Fase dataran tinggi alveolar yang sehat, meskipun tampak datar, terdiri dari kemiringan yang agak positif, yang mewakili pertukaran gas yang tiada henti antara pembuluh darah kapiler dan alveoli [17]. Pada akhir fase alveolar (sudut 'a'), inhalasi dimulai, dan konsentrasi CO₂ turun dengan cepat. Konsentrasi CO₂ tidak signifikan selama inspirasi seperti yang digambarkan pada segmen DE dari bentuk gelombang CO₂ [18].

Selanjutnya, sudut antara fase alveolar dan fase ekspirasi ke atas menjadi melebar, dan kemiringan fase dataran tinggi alveolar meningkat pada pasien dengan penyakit saluran napas obstruktif sebagai akibat dari evakuasi alveoli yang tidak sinkron [7,8,12]. Saluran udara normal dengan resistansi rendah relatif mengalami hiperventilasi alveoli yang menerima oksigen dan memiliki lebih sedikit gas CO₂ dibandingkan area paru-paru, yang memiliki ventilasi buruk akibat obstruksi jalan napas [19]. Selama pernafasan, alveoli yang disuplai oleh saluran udara normal mengosongkan terutama yang terjadi pada gas CO₂ awal yang lebih rendah diikuti dengan peningkatan konsentrasi CO₂ yang tertunda karena gas bercampur dengan alveoli yang berventilasi buruk dan dengan gas dari area biasa [20,21]. Beberapa penelitian, yang dilakukan pada subjek penderita asma [6-15, 22], menunjukkan hubungan yang signifikan antara FEV1, PEFR, dan indeks bentuk gelombang CO₂. Salah satu studi pertama yang dilakukan oleh You et al. (1992) pada subjek penderita asma dewasa, melaporkan korelasi yang sangat baik antara indeks kapnografi (kemiringan pasang surut akhir) dan indeks spirometri (FEV1%). Selanjutnya, Anda dkk. (1994) mengusulkan beberapa indeks untuk memberikan gambaran lebih banyak tentang obstruksi bronkus. Mereka mengukur delapan indeks morfologi bentuk gelombang CO₂ dan melaporkan korelasi kuat antara indeks bentuk gelombang CO₂ yang diukur dan indeks spirometer (FEV1%). Kemudian, Yaron dkk. (1996) menemukan bahwa turunan fase alveolar berubah secara signifikan dengan dan tanpa asma. Lebih lanjut, Howe dkk. (2011) melaporkan bahwa kemiringan fase alveolar dan sudut "a" berbeda secara signifikan selama sebelum dan sesudah perawatan. Namun, metode ini bersifat manual dan menerapkan kriteria pengaturan waktu untuk memilih bagian dari siklus pernapasan. Howe dkk. [8] dan Langhan dkk. [14] mengungkapkan bahwa kriteria penetapan berbasis waktu tampaknya sulit diterapkan di lingkungan waktu nyata. Mereka juga menganjurkan bahwa kuantifikasi dan analisis bentuk gelombang CO₂ tidak dapat dengan mudah diterapkan di Unit Gawat Darurat (UGD).

Selanjutnya penelitian yang dilakukan oleh M.B. Malarvili dkk. [12], Betancourt dkk. [13], Kazemi dkk. [15], dan Malik dkk. [23] mengungkapkan algoritma berbasis komputer untuk klasifikasi asma dan non-asma.

Mereka menyelidiki indeks domain waktu dan frekuensi dan mengusulkan untuk memasukkannya ke dalam perangkat pengukuran CO₂ untuk membedakan kondisi asma dan non-asma. Penelitian-penelitian ini sangat menarik karena pengukuran kapnografi tidak bergantung pada pasien, dan dapat digunakan pada anak kecil, lanjut usia, cedera, atau bahkan saat terjaga, dan oleh karena itu, dapat digunakan untuk memantau obstruksi saluran napas dalam banyak kondisi klinis dibandingkan dengan uji fungsi paru standar. Namun, kelayakan indeks ini harus dikonfirmasi selama sebelum dan sesudah pengobatan sebelum diterapkan ke dalam mode real-time, untuk memberikan ukuran yang lebih baik mengenai perubahan tingkat keparahan yang berkorelasi dengan perbaikan klinis.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk 1) Merekam dan menganalisis morfologi bentuk gelombang CO₂ menggunakan perangkat pengukuran CO₂ pernapasan yang baru dikembangkan berdasarkan metode pengalihan [19]; 2) Menganalisis variasi bentuk gelombang CO₂ selama sebelum dan sesudah perawatan; 3) Menilai kemampuan diskriminasi fitur gelombang CO₂ sebelum dan sesudah pengobatan yang mungkin dimasukkan ke dalam perangkat yang dikembangkan untuk penilaian asma secara mandiri pada pasien.

II. METODE DAN PROSEDUR

Data CO₂ direkam menggunakan perangkat pengukuran CO₂ pernapasan manusia berbasis aliran samping yang baru dikembangkan, yang dapat mendigitalkan sinyal karbon dioksida 100 kali per detik dengan interval 0,01 detik [24]. Bentuk gelombang CO₂ dicatat dari setiap pasien selama sebelum dan sesudah perawatan dan diproses untuk individu. Pertama, kami memutuskan untuk membagi masing-masing empat siklus pernapasan yang valid ke dalam sub-siklus dengan menggunakan metode ambang batas sederhana, yang bertentangan dengan inspeksi manual dan visual. Setiap siklus napas dari empat siklus napas setiap pasien dibagi menjadi dua wilayah 4 hingga 10 mmHg, dan 11-15 mmHg. Selain itu, fase alveolar dipisahkan dari setiap siklus napas selama 0,75 detik dengan mencatat selama 1 detik dari End-tidal. Tunjuk dan kurang 0,25 detik untuk memastikan kekonstanan titik pengukuran.

Selanjutnya, dua fitur, luas (AR_i) dan kemiringan, dihitung dari bagian tersegmentasi dari setiap siklus napas menggunakan Persamaan (1) dan (2). Kemiringan fase ekspirasi ke atas (yaitu, 4 hingga 10mmHg, 11-15mmHg) dan fase alveolar diperkirakan menggunakan metode pemasangan linier kuadrat terkecil umum. Ini menghitung intersep dan kemiringan bentuk gelombang CO₂ dengan mengurangi residu sesuai dengan (2), yang memungkinkan masuknya sinyal CO₂ habis-habisan.

$$AR_i = \frac{dt}{\epsilon} \sum_{j=0}^i (R_{j-1}(t) + 4R_j(t) + R_{j+1}(t)) \quad (1)$$

Dimana, dt dan R(t) masing-masing menandakan interval pengambilan sampel dan sinyal CO₂.

$$\text{Slope (S)} = \frac{1}{C} \sum_{j=0}^{C-1} b_j (M_j - S_j)^2 \quad (2)$$

dimana C adalah panjang kemiringan (S), yang mencerminkan sinyal CO₂, b_j, dan M_j masing-masing adalah elemen ke-j dari Bobot dan kesesuaian linier terbaik, dan S_j adalah elemen ke-j dari S.

Perangkat lunak ilmiah (Labview, versi 2017) digunakan untuk segmentasi otomatis, dan ekstraksi fitur dari morfologi bentuk gelombang CO₂ dan analisis dilakukan di Laptop CPU Intel (R) Core (TM) i3, 2 GHz, dan OS Windows 10 (64 bit) lingkungan. Selanjutnya, penilaian kemampuan fitur selama sebelum dan sesudah perawatan dilakukan di SPSS (Versi 24.0; SPSS Inc., Chicago, IL). Uji-t sampel berpasangan dilakukan untuk memverifikasi signifikansi fitur berdasarkan nilai p dan p < 0,05 dianggap signifikan secara statistik. Penelitian ini dilakukan sebagai rangkaian kasus prospektif pada pasien dengan gejala pendukung asma yang dibawa ke UGD selama dua bulan. Penelitian ini dilakukan di UGD sebuah rumah sakit universitas populer. Penelitian ini disetujui oleh Komite Penelitian dan Etika Medis (MREC), Kementerian Kesehatan Malaysia (Ref: (13) KKM/NIHSEC/P17-1027).

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Rerata terukur dan SD PEFR subjek penderita asma sebelum pengobatan adalah $188,39 \pm 79,22$ L/menit, dibandingkan dengan $271,07 \pm 107,47$ L/menit setelah pengobatan. Tabel 1. menggambarkan rata-rata ARi dan Slope sebelum dan sesudah perawatan pada fase ekspirasi atas dan bawah serta fase alveolar.

TABLE I: Illustration of a mean of CO₂ signal's features during pre- and post-medication

Bagian segmenttasi	Fitur	Sebelum pengobatan	Sesudah Pengobatan
		Mean \pm SD	Mean \pm SD
4-10 mmHg	<i>AR_i</i>	1.68 ± 0.37	1.38 ± 0.47
	<i>Slope</i>	0.25 ± 0.06	0.33 ± 0.12
11-15 mmHg	<i>AR_i</i>	1.79 ± 0.77	2.13 ± 0.80
	<i>Slope</i>	0.39 ± 0.16	0.32 ± 0.10
Fase Alveolar	<i>AR_i</i>	21.66 ± 6.48	25.82 ± 6.76
	<i>Slope</i>	0.12 ± 0.09	0.05 ± 0.03

Banyak penelitian sebelumnya telah dilakukan dalam situasi terkontrol untuk penilaian fitur gelombang CO₂ pada pasien asma, baik kondisi asma stabil selama beberapa jam, atau dalam tes tantangan histamin [2-4,23,25]. Sebaliknya, penelitian ini dilakukan pada pasien asma serangan akut yang datang ke unit gawat darurat (UGD). Selain itu, keuntungan dari penelitian ini adalah dokter UGD merawat semua pasien asma sesuai protokol departemen tanpa campur tangan peneliti. Semua pasien yang dilaporkan menderita serangan asma akut dalam penelitian ini diberikan perawatan medis dan dianggap layak untuk dibebaskan.

Kebanyakan pasien tidak mampu melakukan tes yang lebih obyektif seperti PEFR selama serangan akut, sehingga tes ini kurang berguna dalam keadaan kritis. Hal ini jelas memiliki kelemahan karena kita mengetahui bahwa beberapa pasien mengalami kesulitan dalam menilai gejala mereka [25] dan penilaian dokter terkadang kurang dapat diandalkan dalam mengidentifikasi derajat obstruksi jalan napas [26]. Keprihatinan lebih lanjut adalah bahwa oksigen itu sendiri dapat memberikan perbaikan gejala, dan takikardia yang disebabkan oleh beta-agonis mungkin menghambat penilaian tingkat keparahan.

Bentuk gelombang CO₂, diukur melalui kapnografi, menunjukkan variasi bronkospasme yang mencerminkan heterogenitas udara yang dihembuskan. Penurunan dan peningkatan luas dan kemiringan masing-masing untuk bagian bawah ekspirasi (4-10 mmHg) dan fase alveolar diamati. Jika perubahan morfologi bentuk gelombang CO₂ dapat dilihat dengan mata telanjang, misalnya tampilan "sirip hiu", variasi yang lebih halus memerlukan penghitungan fitur lainnya. Karena ini adalah konsep baru, sebagian besar penelitian hingga saat ini dilakukan secara manual [6-8,9,12,13]. Penelitian ini menyajikan metode yang sedikit berbeda. Mengingat bahwa konsep ini mungkin dapat diterapkan pada perangkat pengukuran CO₂ pernapasan manusia yang berkembang akhir-akhir ini [25], kami menggunakan metode ambang batas sederhana untuk membagi siklus napas lengkap menjadi sub-siklus. Untuk kemiringan dan luas, bagian pertama dibatasi antara 4 dan 10 mmHg karena diyakini CO₂ harus berasal dari paru-paru hingga mencapai 4 mmHg, bagian kedua dibatasi antara 11-15 mmHg, sedangkan wilayah ketiga, bagian alveolar fase dibatasi selama 0,75 detik seperti yang dicatat selama 1 detik dari titik pasang surut akhir dan dikurangi selama 0,25 detik. Indeks-indeks ini (ARi dan kemiringan) diekstraksi menggunakan aturan Simpson dan metode pemasangan linier kuadrat terkecil umum.

Nilai rata-rata ARi dan Slope pada pra-perawatan masing-masing lebih tinggi dan lebih curam dibandingkan pasca-perawatan untuk fase ekspirasi ke atas dan fase alveolar, seperti diilustrasikan pada Tabel 1. Tabel 1 menunjukkan bahwa nilai rata-rata ARi pada pasien asma selama bagian bawah (4-10 mmHg) fase ekspirasi ke atas lebih tinggi

dibandingkan pasien yang diberi obat, dan kemiringannya lebih curam pada pasien yang diberi obat. Selain itu, ARi untuk fase ekspirasi bagian atas (11-15 mmHg) lebih moderat sebelum pengobatan dibandingkan dengan pasien yang diberi pengobatan, sedangkan kemiringannya minimal pada penderita asma sebelum vaksinasi dibandingkan dengan pengobatan. Selain itu, ARi fase alveolar sebelum perlakuan lebih rendah dibandingkan setelah perlakuan, dengan deviasi minimal dari rata-ratanya. Namun, perbedaan rata-rata dan SD secara signifikan lebih tinggi (rata-rata, 4,16) dan lebih rendah (SD, 0,28), untuk fase alveolar dibandingkan dengan fase ekspirasi ke atas selama sebelum dan sesudah perawatan. Selain itu, nilai rata-rata kemiringan sebelum perlakuan jauh lebih curam dibandingkan dengan pasca perlakuan. Selain itu, perbedaan rata-rata dan SD adalah 0,08 dan 0,06 untuk fase ekspirasi ke atas (4-10 mmHg) dibandingkan bagian lainnya.

Di sisi lain, dapat dilihat (Lihat Tabel 1) bahwa kedua rangkaian fitur memiliki sedikit outlier selama sebelum dan sesudah perlakuan; namun, sebagian besar data berada dalam kisaran tersebut. Perlu diperhatikan bahwa rata-rata dan median Area lebih tinggi untuk wilayah bawah fase ekspirasi ke atas sebelum pengobatan, sedangkan lebih rendah untuk bagian atas fase ekspirasi ke atas dan fase alveolar. Selain itu, setelah pengobatan, rata-rata dan median Area mendekati kuartil bawah sebelum perawatan untuk wilayah tersegmentasi (4-10 mmHg), sedangkan lebih tinggi dari kuartil bawah setelah perawatan untuk bagian atas fase ekspirasi ke atas. (11-15 mmHg). Selain itu, kuartil bawah Area kira-kira sama untuk periode alveolar selama sebelum dan sesudah perawatan. Selain itu, kuartil atas Area lebih tinggi setelah perawatan untuk rentang (4-10 mmHg), sedangkan lebih rendah untuk bidang (11-15 mmHg) dan fase alveolar. Selain itu, perlu diperhatikan dari Gambar 2 bahwa rata-rata dan median kemiringannya lebih tinggi setelah perawatan untuk periode ekspirasi ke atas dan periode alveolar. Selain itu, kuartil lereng bawah menjadi lebih tinggi setelah perlakuan pada kedua fase. Dimana, kuartil atas kemiringannya lebih tinggi untuk periode ekspirasi ke atas dan periode alveolar selama pasca perawatan.

IV. KESIMPULAN

Selain itu, perangkat pemantauan tidak mengganggu kemudahan memulai terapi atau memerlukan upaya aktif pasien. Lebih lanjut, pekerjaan sekarang terletak pada pengenalan bentuk gelombang yang tepat, penerapan indeks yang diusulkan ke dalam perangkat pengukuran CO₂ secara real-time, dan pelaporan indeks tersebut dalam bentuk yang dapat direproduksi dan mudah dipahami yang secara signifikan akan meningkatkan bidang pemantauan asma. Penelitian ini menunjukkan hasil awal untuk kondisi klinis aktual yang menunjukkan bahwa penggunaan bentuk pola gelombang CO₂ pada alat yang dikembangkan ini memiliki potensi untuk digunakan sebagai indikator untuk respon dan keparahan pemantauan pasien asma secara berkelanjutan saat serangannya akut. Hal ini diyakini akan membantu yang lebih baik simpatik terhadap asma, perbaikan penatalaksanaan, dan akhirnya penurunan morbiditas dan mortalitas.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini dibiaya dari Program UNISERF 2023 Universitas Udayana.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] A. de Lima, f. Kheir, A. Majid, and J. Pawlowski, "Anesthesia for interventional pulmonology procedures: a review of advanced diagnostic and therapeutic bronchoscopy," *Can J Anesth* ,vol.65, 2018, pp. 822-36.
- [2] Y. Song, J. Oh, Y. Chee, T. Lim, H. Kang, and Y. Cho. "A novel method to position an endotracheal tube at the correct depth using an infrared sensor stylet." *Can. J. Anesth*, vol. 60, 2013, pp. 444-449.
- [3] N. Eipe and J. Tarshis. "A system of classification for the clinical uses of capnography." *Can. J. Anesth* vol. 54, 2007, pp. 44578-44578.
- [4] R. Govindarajan, R. Chaudhry, O. Babalola, N. Nguyen, R. Michael, and S. Sultan." Airway management in acute respiratory distress secondary to tracheal stenosis following one time intubation." *Can. J. Anesth*, vol.51, 2004, pp. 402-403,
- [5] D.L. Bogdonoff, "Stone DJ. Emergency management of the airway outside the operating room." *Can J Anesth*, vol. 39, 1992, pp. 1069-1089.
- [6] B. You, R. Peslin, C. Duvivier, V.D.Vu, "Grilliat JP. Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices." *Eur Respir J.*, vol. 7, 1994, pp. 318-323.
- [7] M. Yaron, P. Padyk, M. Hutsinpilller, and C.B. Cairns . "Utility of the expiratory capnogram in the assessment of bronchospasm." *Ann Emerg Med*, vol. 28, 1996, pp. 403-407.

- [8] T.A. Howe, K. Jaalam, R. Ahmad, C.K. Sheng, N.H. and Ab Rahman. "The use of end-tidal capnography to monitor non-intubated patients presenting with acute exacerbation of asthma in the emergency department." *J Emerg Med*, vol. 41, 2011, pp. 581-589.
- [9] T.T. Kean, and M.B. Malarvili. "Analysis of capnography for asthmatic patient. In *Signal and Image Processing Applications (ICSIPA)*, "2009 IEEE International Conference on 2009 Nov 18 IEEE, 2009, Nov. pp. 464-467.
- [10] O.P. Singh, and M.B. Malarvili. "Review of Infrared Carbon-Dioxide Sensors and Capnogram Features for Developing Asthma-Monitoring Device." *J Clin Diagn Res* vol. 12, 2018, pp. OE01-OE06.
- [11] O.P. Singh, I.B. Ahmed, and M.B. Malarvili. "Assessment of newly developed real-time human respiration carbon dioxide measurement device for management of asthma outside of hospital. *Technol Health Care*, vol. 26, 2018, 785-794.
- [12] M Kazemi, and MB Malarvili, "Analysis of capnogram using linear predictive coding (LPC) to differentiate asthmatic conditions," *Journal of Tissue Science & Engineering*, vol 2 (05), 2011, pp. 1-4.
- [13] J.P. Betancourt, M.L. Tangel, F. Yan, M.O. Diaz, F. Dong, and K. Hirota. "Segmented wavelet decomposition for capnogram feature extraction in asthma classification." *JACIII*, vol. 18, 2014, pp. 480-488.
- [14] M.L. Langhan, M.R. Zonfrillo, and D.M. Spiro. "Quantitative end-tidal carbon dioxide in acute exacerbations of asthma." *J Pediatr*, vol. 152, 2008, pp. 829-832.
- [15] M. Kazemi, M.B. Krishnan, and T.A. Howe. "Frequency analysis of capnogram signals to differentiate asthmatic and non-asthmatic conditions using radial basis function neural networks." *Iran J Allergy Asthma Immunol*, vol. 12, 2013, pp. 236-246.
- [16] R. J. Van Meerten. "Expiratory gas concentration curves for examination of uneven distribution of ventilation and perfusion in the lung. *Respiration*, vol. 28, 1971, pp. 167-185.
- [17] A. Berengo, and A. Cutillo. "Single-breath analysis of carbon dioxide concentration records. *J Appl Physiol*, vol. 6, 1961, pp. 522-530.
- [18] U. Smidt. "Emphysema as possible explanation for the alteration of expiratory PO₂ and PCO₂ curves. *Bull Eur Physiopathol Respir* vol. 12, 1979, pp. 605-624.
- [19] B.I. Hoffbrand. "The expiratory capnogram: a measure of ventilation-perfusion inequalities." *Thorax* vol. 21, 1966, pp. 518-523.
- [20] J.M. Goldman, 2000, "Development of clinical capnography analysis system. Director of Anaesthesiology Research, University of Colorado Health Sciences Center." Web-based paper <http://www.acmeanesthesia.com>.
- [21] K. Bhavani-Shankar, A.Y. Kumar, H.S. Moseley, and R. Ahyee-Hallsworth. "Terminology and the current limitations of time capnography: a brief review. *J Clin Monit Comput*, vol. 11, 1995, pp. 175-182.
- [22] V.P. Silvestrov, S.M. Semin, V.T.U. and Martsinovskii. "The potentialities of capnography in the early diagnosis of obstructive ventilatory disorders [Russian]." *Ter Arkh*, vol. 61, 1989, pp. 91-94.
- [23] S.A. Malik, O.P. Singh, A. Nurifhan, and M.B. Malarvili. Portable respiratory CO₂ monitoring device for early screening of asthma. *Proc ACEC*, 2016, pp. 90-94.
- [24] Y. Kikuchi, S. Okabe, G. Tamura G. "Chemosensitivity and perception of dyspnoea in patients with history of near-fatal asthma. *N Engl J Med*, vol. 330, pp.1329-1334, 1994.
- [25] S.A. Malik, O.P. Singh, A. Nurifhan, M.B. Malarvili, "Portable respiratory CO₂ monitoring device for early screening of asthma," *Proc. ACEC*, 2016, pp. 90-94.
- [26] C.V. Egleston, H.B. Aslam, M.A. Lambert. "Capnography for monitoring non-intubated spontaneously breathing patients in an emergency room setting." *J Accid Emerg Med*, vol.14, 1997, pp. 222-224.
- [27] V.M. Andreev, S.N. Procoveva. "Significance of van Meerten's index in the diagnosis of ventilation-perfusion disorders and causes of respiratory insufficiency [Russian]. " *Ter Arkh*, vol. 61, 1989, pp. 105-107, 1989.
- [28] J.J. Quackenboss, M.D. Lebowitz, M. Krzyzanowski. "The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates; relations to symptoms and respiratory disease. " *Am Rev Respir Dis*, vol. 143, 1991, pp. 323-330.
- [29] B. Landis, P.M. Romano. "A scoring system for capnogram biofeedback: preliminary findings. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, vol. 23, 1998, pp. 75-91.