

# Hiperkapnik Solunum Yetmezliği Gelişen KOAH'lı Hastalarda Non-İnvaziv Ventilasyonun Plazma Brain Natriüretik Peptid (BNP) ve Troponin Üzerine Etkisi

## *The Effect of Noninvasive Ventilation on Plasma Brain Natriuretic Peptide (BNP) and Troponin in COPD Patients With Hypercapnic Respiratory Failure*

Turgut Teke<sup>1</sup>, Emin Maden<sup>1</sup>, Aysel Kıyıcı<sup>2</sup>, Durdu Mehmet Yavşan<sup>3</sup>, Hüseyin Çiçek<sup>4</sup>, Kürşat Uzun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Konya

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Konya

<sup>3</sup>Beyşehir Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Konya

<sup>4</sup>Çumra Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Konya

### Özet

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) yüksek BNP değerleri ile mortalite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada non-invaziv ventilasyonun (NIV) pro-BNP ve troponine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya KOAH'lı 58 hasta alınmıştır. Hastalar NIV uygulananlar (n:41) ve uygulanmayanlar (n:17) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubunda ve NIV uygulananlarda tedavi öncesi ve sonrası pro-BNP ve troponin değerleri ölçüldü. Başlangıçta NIV grubunda hem pro-BNP (2013.95 pg/ml) hem de troponin (0.17 ng/ml) seviyeleri kontrol grubundan (sırasıyla 328.9 pg/ml, 0.02 ng/ml) anlamlı olarak belirgin yüksekti ( $p<0.001$ ). NIV grubunda tedavi sonrasında pro-BNP değerlerinde (783.15 pg/ml) anlamlı azalma varken ( $p<0.01$ ), troponin değerlerinde anlamlı değişiklik yoktu ( $p>0.05$ ). Solunum yetmezliği gelişen şiddetli KOAH akut alevlenmelerinde pro-BNP ve troponin seviyeleri belirgin artmaktadır. Bu artış KOAH alevlenmelerinde alevlenmenin şiddetine bağlı olarak sağ ventrikül yüklenmesinin ve pulmoner hipertansiyonun daha fazla olabileceğini ve buna miyokard hasarının da eklenebileceğini düşündürmektedir. NIV tedavisi hiperkapnik solunum yetmezliğinin geliştiği KOAH akut alevlenmelerinde artmış pro-BNP seviyelerini miyokard hasarını arttırmadan güvenli bir şekilde düşürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Solunum yetmezliği, KOAH, Non-İnvaziv Ventilasyon, BNP, Troponin

### Abstract

It was reported that there is relationship between high brain natriuretic peptide (BNP) levels and mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In this study, we investigated effect of NIV to the BNP and troponin. Fifty eight cases with COPD were enrolled to this study. The patients were divided into two groups as cases receiving NIV (n:41) and cases not receiving NIV (n:17). In both groups pretreatment and posttreatment pro BNP and troponin levels were measured. Initially, in NIV group both pro-BNP (2013.95 pg/ml) and troponin (0.17 ng/ml) levels were significantly higher than those of control group (328.9 pg/ml and 0.02 ng/ml, respectively) ( $p<0.001$ ). During treatment, while there was significant decrease in pro-BNP values (783.15 pg/ml) ( $p<0.01$ ), no significant difference was present in troponin values ( $p>0.05$ ). In conclusion, in severe COPD acute exacerbations that develop respiratory failure, both pro-BNP and troponin levels increase significantly. This increase suggests that in COPD exacerbations, depending on severity of exacerbation right ventricle load and pulmonary hypertension may be more prominent and myocardial injury may accompany this. In COPD exacerbations, NIV treatment could safely decrease the increased pro-BNP levels without increasing the myocardial injury.

**Key words:** Respiratory failure, COPD, Noninvasive Ventilation, BNP, Troponin

### GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) progresif bir hastalıktır ve hastalığın progresyonu sürecinde kronik hipokseminin etkisiyle pulmoner hipertansiyon gelişir. Bu da hastalığın morbidite ve mortalitesinde önemli rol oynar. Bu yüzden KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyonun tespiti, tedavi ve prognozun saptanmasında çok önemlidir (1). KOAH'lı hastalarda mortaliteye önemli katkı sağlayan sağ kalp yetmezliğinde hastalığın varlığını ve şiddetini göstermek için noninvaziv belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle daha az invaziv olan pek çok yöntem geliştirilmiştir, bu yöntemlerden biri de plazma BNP düzeyi tespitidir.

Beyin natriüretik peptid (BNP); 32 aminoasitten (aa) oluşan ve özellikle ventriküler basınç artışı ve/veya artmış volüm yüküne sekonder miyokarddan salınan bir hormondur. BNP arteriyel vazodilatasyon, diürez ve natriürez sağlarken aynı zamanda renin-angiotensin-aldosteron ve sempatik sinir sisteminin etkilerinin zayıflatılmasına neden olmaktadır (2).

Sağ ventrikül disfonksiyonu gelişen KOAH'lı hastalarda BNP düzeyinin gelişmeyenlere göre çok yüksek olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Kor pulmonale bulgularıyla kendini gösteren hastalarda BNP seviyelerinin artışıyla birlikte mortalite de artmıştır (3). Dolayısıyla

BNP, KOAH'da ve pulmoner hipertansiyonda prognozun tayininde 6-dakika yürüme testi ve sağ kalp kateterizasyonu yerine kullanılabilen noninvaziv bir test imkânı vermektedir (4).

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIV) solunum yetmezliği gelişen KOAH akut alevlenmelerinde mortalite ve entübasyon oranlarını azaltan yaygın bir tedavi şekli olarak kullanılmaktadır (5,6) Beş tane randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde KOAH alevlenmesine bağlı gelişen akut solunum yetmezliğinde NIV başarı oranlarının %80-85 olduğu belirtilmiştir (7). NIV kardiyak debiyi, oksijen dağılımını ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırarak, sol ventrikül ile kalbin iş yükü ve oksijen tüketimini azaltarak etki göstermektedir. Bu etkiler solunum iş yükünü azaltarak kardiyak performansın düzelmesine katkı sağlamaktadır (8). NIV tedavisinin tüm bu olumlu etkilerine karşı bir meta-analizde NIV ile tedavi edilen hastalarda akut miyokard enfarktüsü oranlarının arttığı rapor edilmiştir (9). Troponin akut koroner sendromda miyokard hücre hasarını gösteren duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek biyokimyasal bir belirteç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (10).

Bu çalışmada hiperkapnik solunum yetmezlikli KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda NIV tedavisinin pro-BNP ve troponin düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişimin (GOLD) kriterlerine (1) göre KOAH akut alevlenmesi olan ve hiperkapnik solunum yetersizliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde NIV tedavisi verilen 41 hasta ile kontrol grubu olarak NIV gerektirmeyen, göğüs hastalıkları servisinde takip edilen, KOAH akut alevlenmesi olan 17 hasta dahil edildi. Klinik ve radyolojik olarak kor pulmonale, pnömoni ve pulmoner embolisi olan hastalar ile böbrek yetersizliği, akciğer kanseri, aterosklerotik ve konjenital kalp hastalığı, sol kalp yetersizliği, diyabetes mellitusu ve sepsisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm hastaların klinik ve radyolojik değerlendirmeleri, APACHE II skorları, EKG sonuçları ve arteriyel kan gazı değerleri kaydedildi. Oda havasında alınan arter kan gazında PaO<sub>2</sub> <60 mmHg, PaCO<sub>2</sub> >45 mmHg değeri olanlara solunum yetmezliği tanısı konuldu. Bu kan gazı değerlerine ek olarak solunum sayısının >25 olması, yardımcı inspiratuar solunum kaslarının kullanımı ve abdominal paradoksun olması NIV endikasyonu olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan hastaların tamamına standart KOAH akut alevlenme tedavisi olarak: oksijen satürasyonunu % 88-92'nin üzerinde tutacak şekilde oksijen (nazal kanül veya BiPAP cihazı ile); nebülize salbutamol (2,5 mg) ve ipratropium bromür (0,5 mg) kombinasyonu (hasta durumuna göre değişen dozlarda, 4-6 saatte); nebülize fluticasone propionate (2 mg/6-12 saat); teofilin ve aminofilin gibi metilksantinler (5-6 mg/kg yükleme dozu, sonrasında 0,5 mg/kg/saat infüzyon); başlangıçta intravenöz 1 mg/kg/gün dozunda daha sonra hastanın durumuna göre azalan dozlarda ve oral formlarda sistemik metil prednizolon ve antibiyotik verildi.

Hiperkapnik SY olan 41 hastaya bu standart tedaviye ek olarak yoğun bakımda BiPAP (BiPAP Vision, Respironics, Philadelphia, USA) tedavisi verildi. Başlangıç inspiratuar basıncı 10 cmH<sub>2</sub>O ve ekspiratuar basıncı 4 cmH<sub>2</sub>O olarak ayarlanıp hastanın durumu ve AKG değerlerine göre basınçlar titre edildi.

Her iki grupta tedavi öncesinde ve sonrasında pro-BNP ve troponin düzeyleri çalışıldı. Hastalardan alınan periferik kan örnekleri EDTA'lı tüplere alındı. Troponin ve pro-BNP ve düzeyleri için Abbott ticari kitleri kullanıldı.

Sürekli değişkenler ortalama ± SS olarak verildi. Bağımsız grupların

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan hastaların demografik ve bazal verileri

	BiPAP Grubu	Kontrol Grubu
Hasta sayısı, n	41	17
Yaş, yıl	64.8±9.1	65.5±8.8
APACHE II skoru *	17.3±4.1	8.9±2.5
AKG		
pH *	7.33±0.10	7.44±0.05
pO <sub>2</sub> , mmHg	52.7±17.4	56.7±17.6
pCO <sub>2</sub> , mmHg *	63.9±17.1	40.0±8.8

\* p< 0.05

karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için t testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasındaki fark ya da uyumu incelemek için Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak p <0,05 kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. BiPAP grubunun yaş ortalaması 64.8±9.1 yıl, kontrol grubunun ise 65.5±8.8 yıl olup (p>0.05) her iki grup da erkeklerden oluşmaktaydı. APACHE II skoru BiPAP grubunda (17.3±4.1), kontrol grubundan (8.9±2.5) belirgin olarak daha yüksekti (p<0.001). Her iki grupta da şiddetli hipoksemi mevcuttu ancak pO<sub>2</sub> düzeyleri açısından BiPAP grubu (52.7±17.4 mmHg) ile kontrol grubu (56.7±17.6 mmHg) arasında fark yoktu (p>0.05).

Başlangıçta BiPAP grubunda hem pro-BNP (2013.95±4467.0 pg/ml) hem de troponin (0.17±0.05 ng/ml) seviyeleri kontrol grubundan (sırasıyla 328.9±326.2 pg/ml, 0.02±0.02 ng/ml) anlamlı olarak belirgin yüksekti (p<0.001). Ortalama troponin seviyesi laboratuvar üst sınırının (laboratuvar normal aralığı 0-0.04 ng/ml) üzerinde idi. BiPAP grubunda tedavi öncesi ile sonrası (783.15±1273.1 pg/ml) arasında pro-BNP değerlerinde anlamlı azalma varken (p<0.01), troponin değerlerinde anlamlı değişiklik yoktu (p>0.05). Kontrol grubunda hem pro-BNP hem de troponin değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında fark yoktu (p>0.05) (Tablo 2 ve Tablo 3).

## TARTIŞMA

Myokardiyum tarafından sentezlenen BNP kalp yetmezliğin tanısı ve değerlendirilmesinde noninvaziv bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte KOAH'lı hastalarda sağ kalp yetmezliğinin birlikte bulunması önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Solunum yetmezliği bulunan KOAH'lı hastalarda akciğerlerdeki havalanma artışı ve hipoksemi kalbin yükünü daha da artırmaktadır. Solunum yetmezlikli

**Tablo 2.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası pro-BNP seviyelerinin karşılaştırılması

	pro-BNP (pg/ml)		p
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
BiPAP Grubu	2013.95±4467.0	783.15±1273.1	<0.01
Kontrol Grubu	328.9±326.2	437.7±381.2	ad
p	<0.001	ad	

ad: anlamlı değil

**Tablo 3.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası troponin seviyelerinin karşılaştırılması

	Troponin (ng/ml)		p
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
BiPAP Grubu	0.17±0.05	0.07±0.01	ad
Kontrol Grubu	0.02±0.02	0.035±0.02	ad
p	<0.001	ad	

ad: anlamlı değil

KOAH'lı hastalarda uygulanan NIV'nun havalanma artışının giderilmesi ve kalp üzerindeki yükün azalmasıdaki etkisini noninvaziv bir belirteç olan pro-BNP ile gösterdik. Çalışmamızda solunum yetmezliği gelişen KOAH'lı hastalarda pro-BNP değerinin normal stabil KOAH'lı hastalardan anlamlı yüksek olduğu ve uygulanan NIV ile kalbin yükünün azalması ile birlikte pro-BNP değerinde de düşme olduğu gözlemledik. BNP arteriyel vazodilatasyon, diürez ve natriürez sağlarken aynı zamanda renin-angiotensin-aldosteron ve sempatik sinir sisteminin etkilerinin zayıflatılmasına neden olmaktadır. Böylece BNP kalp yetersizliğinde gelişen patofizyolojik değişiklikleri geri çevirmek üzere fizyolojik olarak salınmaktadır (11,12). KOAH'lı hastalarda artmış plazma BNP düzeyleri erken dönemde sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunun iyi bir göstergesidir. KOAH ile birlikte kor pulmonale gelişen grupta kor pulmonale gelişmeyenlere oranla BNP düzeylerinin anlamlı olarak arttığı son yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve BNP düzeylerinde yükseklik saptanması bu hasta gruplarında kor pulmonale geliştiğinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilmektedir (13). Böylece serum BNP düzeyinde saptanan değişiklikler hastaların sağ ventrikül fonksiyonlarının takibinde kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (14). Abrough ve ark.'nın (15) yaptıkları çalışmada KOAH akut alevlenme tanısı konulan ve yoğun bakım ünitesinde izlenen 148 hastada tedaviye başlamadan önce NTpro BNP ve troponin T değerleri bakılmış ve bu değerlere göre akut alevlenme nedeninin kardiyak veya non-kardiyak kökenli olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada NTproBNP düzeyi 2500 pg/ml üzerinde saptanan hastalarda kesin olarak kardiyak kökenli olduğu, 1000 pg/ml (negatif prediktif değeri %94) altında olduğunda ise nonkardiyak kökenli olduğu kanısına varılmıştır. Leuchte ve ark.'nın (4) kronik akciğer hastalığı bulunan hastalarda yaptığı çalışmada yüksek BNP düzeyleri ile mortalite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda yoğun bakıma yatan hiperkapnik solunum yetmezlikli KOAH'lı hastaların pro-BNP değerleri ile stabil KOAH hastalarının değerleri ve NIV tedavisi olarak uygulanan BiPAP'ın pro-BNP değerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada BiPAP tedavisi hastanın solunum yetmezliğini tedavi ederken aynı zamanda kalbin yükünü de azaltarak pro-BNP değerlerinde düşüşe neden olmuştur. NIV pozitif basınçlı bir ventilasyon sağladığından toraks içi basıncını artırarak kalbe venöz dönüşü azaltır ve böylece sol ventrikül ön yükünün ve sol ventrikül transmural basıncının azalmasına neden olarak sol ventrikül ard yükünün azalmasına neden olur (16). KOAH akut alevlenmesi olan hastalara inspiratuar 12 cmH<sub>2</sub>O, ekspiratuar 3 cmH<sub>2</sub>O basınçlarla BiPAP tedavisinin uygulandığı bir çalışmada tedavinin kardiyak outputu (%13) ve ortalama pulmoner arter basıncını (%8) anlamlı olarak azalttığı rapor edilmiştir (17).

Mc Lean ve ark. (18) yoğun bakım hastalarında BNP düzeyinin kardiyak fonksiyon bozukluğunu göstermede bir belirteç olarak kullanılabilirliğini göstermişlerdir. Almog ve ark. (19) BNP düzeyinin yüksek olmasının yoğun bakıma yatış sıklığının ve hastane mortalitesinin artması ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da yoğun bakıma

yatan hiperkapnik solunum yetmezlikli KOAH'lı hastalardaki BNP düzeyi solunum yetmezliği olmayan KOAH'lı hastalara göre anlamlı yüksekti. Buna göre yoğun bakımda yatan KOAH'lı hastalarda hastalığın şiddetine bağlı olarak kardiyak fonksiyonun daha fazla bozulduğunun bir göstergesi olabilir.

Troponin akut koroner sendromda miyokard hücre hasarını gösteren duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek biyokimyasal bir belirteç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (10). Bununla birlikte bazı çalışmalarda koroner hastalığı olmayan yoğun bakım hastalarında da izah edilemeyen artmış troponin seviyelerinin olduğu bildirilmiştir (20,21). Bizim çalışmamızda da BiPAP grubunda başlangıçtaki troponin seviyeleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Bu grupta ortalama troponin seviyesi (0.17 ng/ml) laboratuvar üst sınırının da (0.04 ng/ml) üzerinde idi. Bunun sebebi BiPAP grubunun solunum yetmezliği gelişecek derecede şiddetli KOAH akut alevlenmeleri olan yüksek APACHE II skoruna sahip hastalardan oluşması olabilir. Troponin seviyesindeki bu yükseklik asidozun miyokard üzerine yapmış olduğu depresyon ve hipotansif etkisine veya şiddetli hipoksemiye bağlı olabilir. Ancak çalışmamızda her iki grupta da hipoksemi olmasına ve hipoksemi derecesi bakımından gruplar arasında fark olmamasına karşın başlangıç troponin seviyesi BiPAP grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Bununla birlikte BiPAP grubu asidotik ve hiperkapnik hastalardan oluşuyordu. Koroner hastalığı olmayan yoğun bakım hastalarındaki troponin artışının diğer bir sebebi yoğun bakım ünitelerinde sık rastlanan sepsis ve böbrek yetmezliği olabilir (22,23). Ancak bizim hastalarımızın hiçbirinde sepsis veya böbrek yetmezliği yoktu.

Troponin pulmoner emboli ve sağ kalp yetersizliğinin tanı ve tedavi takibinde de kullanılan bir parametredir (24). Çalışmamızda asidotik ve şiddetli KOAH akut alevlenmelerinin olduğu BiPAP grubunda pro-BNP ile birlikte artışı, troponinin sağ ventrikül yüklenmesine ve miyokard hasarına bağlı olarak yükselmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Bir meta-analizde NIV ile tedavi edilen hastalarda akut miyokard enfarktüsü oranlarının arttığı rapor edilmiştir (9). Mehta ve ark. (25) CPAP ve BiPAP'ı karşılaştırdıkları bir çalışmayı BiPAP grubunda miyokard enfarktüs oranlarının artması nedeniyle erken sonlandırmak zorunda kalmışlardır. Daha sonraki bir çalışmada Bellone ve ark. (26) BiPAP'ın miyokard enfarktüsü oranlarını arttırmadığını gösterdiler. Sistemik bir derlemede Peter ve ark. (27) BiPAP ile miyokard enfarktüsü oranlarında artış arasında zayıf bir ilişki olduğunu rapor ettiler. Daha sonraki çalışmalarda da ne CPAP ne de BiPAP tedavisi ile miyokard enfarktüsü oranlarında ilişki olmadığı ve bu tedavilerin güvenle kullanılabilirliği vurgulandı (28). Biz de çalışmamızda BiPAP tedavisinin troponin seviyelerini arttırmadığını aksine troponin seviyelerinde azalmaya neden olduğunu gözlemledik. Bu da BiPAP tedavisinin asidotik KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda güvenle kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Sonuç olarak solunum yetmezliği gelişen şiddetli KOAH akut alevlenmelerinde pro-BNP ve troponin seviyeleri belirgin artmaktadır. Bu artış KOAH alevlenmelerinde alevlenmenin şiddetine bağlı olarak sağ ventrikül yüklenmesinin ve pulmoner hipertansiyonun daha fazla olabileceğini ve buna miyokard hasarının da eklenebileceğini düşündürmektedir. Bu hastalarda serum BNP ve troponin düzeyleri prognozu takip etmede kullanılabilir. NIV tedavisi hiperkapnik solunum yetmezliğinin geliştiği KOAH akut alevlenmelerinde artmış pro-BNP seviyelerini miyokard hasarını arttırmadan güvenli bir şekilde düşürmektedir. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
2. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994;343:440-4.
3. Lang CC, Coutie WJ, Sturders AD, Dhillon DP, Winter JH, Lipworth BJ. Elevated levels of BNP in acute hypoxemic COPD. *Clin Sci* 1992;83:529-33.
4. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, et al. Brain Natriuretic Peptide Is a Prognostic Parameter in Chronic Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:744-50.
5. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive Ventilation For Acute Exacerbations Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1995;333: 817-22.
6. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001;56:708-12.
7. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:185.
8. Baratz DM, Westbrook PR, Shah PK, Mohsenifar Z. Effect of nasal continuous positive airway pressure on cardiac output and oxygen delivery in patients with congestive heart failure. *Chest* 1992;102:1397-401.
9. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes JK, Graham P, Bersten AD. Effect of noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1155-63.
10. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin-I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
11. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.
12. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2148-59.
13. Yetkin Ö, Aksoy Y, Turhan H, İn E, Karahan M, Kılıç T, ve ark. Akciğer ve Kalp Hastalıklarında plazma BNP düzeyinin prognostik değeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007;55:225-30.
14. Tulevski II, Groenink M, Van Der Wall EE, van Veldhuisen DJ, Boomsma F, Stoker J, et al. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001;86:27-30
15. Abrough F, Ouanes-Besbes L, Ncin N, Sellami N, Addad F, Hamda KB, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease:diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:990-6.
16. Girault C, Daudenthun I, Chevron V, Tamion F, Leroy J, Bonmarchand G. Noninvasive mechanical ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute or chronic respiratory failure. A prospective randomised controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:86-92.
17. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, Zavala E, Santos C, Wagner PD, et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1840-5.
18. McLean AS, Tang B, Nalos B, Huang SJ, Stewart DE. Increased B-type natriuretic peptide (BNP) level is a strong predictor for cardiac dysfunction in intensive care unit patients. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:21-7.
19. Almog Y, Novack V, Megralishvili R, Kobal S, Barski L, King D, et al. Plasma level of N terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in critically ill patients. *Anesth Analg* 2006 ;102:1809-15.
20. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:1775-80.
21. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA* 1995;273:1945-9.
22. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest* 2006;129:1349-66.
23. Sommerer C, Giannitsis E, Schwenger V, Zeier M. Cardiac biomarkers in haemodialysis patients: the prognostic value of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Nephron Clin Pract* 2007;107:c77-81.
24. Becattini C, Manina G, Agnelli G. Determinants of prognosis in acute pulmonary embolism: the role of serum Troponins. *Recenti Prog Med* 2008;99:509-15.
25. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, Hipona RA, Connolly EM, Cimini DM, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25:620-8.
26. Bellone A, Monari A, Cortellaro F, Vettorello M, Arlati S, Coen D. Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure. *Crit Care Med* 2004;32:1860-5.
27. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes JK, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1155-63.
28. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359:142-51.