

Spontan Solunumdaki Yoğun Bakım Hastalarında Midazolamın Volüm Değişiklikleri Üzerine Etkilerinin Ekokardiyografi ile İncelenmesi

Echocardiographic Examination of the Effects of Midazolam on Volume Change in Patients Who are Hospitalized in Intensive Care, Who Have Spontaneous Breathing

Canan TIRYAKI^a,
Abdulkadir YEKTAŞ^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Gazi Yaşargil Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Diyarbakır, TÜRKİYE

Received: 17 Jul 2019

Received in revised form: 25 Nov 2019

Accepted: 2 Nov 2019

Available online: 03 Dec 2019

Correspondence:

Abdulkadir YEKTAŞ
Gazi Yaşargil Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Diyarbakır,
TÜRKİYE/TURKEY
akyektas@hotmail.com

ÖZET Amaç: Yoğun bakım ünitemizde yatan entübe, asiste basınç destekli modlarda solunum yapan hastalarda, midazolamın damar içi volüme etkilerinin ekokardiyografi ile değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Yoğun bakım ünitesinde yatan, hipoksi nedeni ile entübe edilen 18 yaş üstü, spontan solunumu bulunup asiste invaziv mekanik ventilasyon uygulanan, Ramsey sedasyon skalası intravenöz midazolam sonrası 5. dk'da 5-6 olan ve sıvı açığı olup olmadığı bilinmeyen toplam 30 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, vücut ısı, boyu, kilosu, beden kitle indeksleri, yoğun bakım kalış süreleri, komorbidite durumları, vazopresör ve inotrop kullanma durumları kaydedildi. Hastalara pasif bacak kaldırma testi (PBKT) uygulandı, daha sonra 0,1 mg/kg midazolam damar içi verilerek 5 dk beklendi ve aynı şartlarda 2. kez PBKT uygulandı. Hem midazolam öncesi hem sonrası yapılan pasif bacak kaldırma testleri öncesi ve sonrası tüm ölçümler karşılaştırıldı. **Bulgular:** Midazolam uygulanmasından önceki PBKT'nin sistolik arter basıncı (SAB) üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; PBKT'den önceki SAB 126,53±20,58 mmHg, PBKT'den sonraki ise 134,67±18,58 mmHg idi. PBKT'den sonraki ortalama SAB'daki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,01). Midazolam uygulanmasından sonraki PBKT'nin SAB üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; PBKT'den önceki SAB 118,80±24,74 mmHg, PBKT'den sonraki ise 120,73±23,77 mmHg idi. PBKT'den sonra ortalama SAB artış göstermesine rağmen, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Araştırmadaki bireylerde midazolamın ortalama CO artış %'si üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; midazolam öncesi ortalama CO artış %'si %16,37, midazolam uygulandıktan sonra ise %9,12 olup; midazolam, CO artış %'sini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdü (p<0,05). **Sonuç:** Midazolam vena kava kollapsibilite indeksi ve Delta V peaki etkilemiyor, ancak CO artış %'sini istatistiksel olarak anlamlı azaltıyordu. Yoğun bakım hastalarında midazolam sedasyonunun hemodinamik kompensasyonu rölatif hipovolemiyi artırarak ve kardiyak fonksiyonları deprese ederek bozduğunu ve bu nedenle PBKT'nin midazolam sedasyonu sonrasında bir anlam ifade etmediğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Midazolam; pasif bacak kaldırma testi; ekokardiyografi

ABSTRACT Objective: In this study, we aimed to evaluate the effects of midazolam on intravenous volume in echocardiography in intubated, assisted pressure breathing patients in our intensive care unit. **Material and Methods:** A total of 30 patients hospitalized in the intensive care unit, over 18 years of age who were intubated due to hypoxia, who had the Ramsey sedation scale was 5-6 after intravenous midazolam who had spontaneous breathing and underwent assisted invasive mechanical ventilation were included in the study. Age, body temperature, height, weight, body mass index, duration of intensive care unit stay, comorbidity, vasopressor and inotropic use were recorded. Passive leg rising test was applied to the patients, then midazolam was administered intravenously at 0.1 mg/kg for 5 minutes and passive leg rising test was performed for the second time under the same conditions. All measurements before and after midazolam were compared. **Results:** When we evaluated the effect of passive leg raising test (PLRT) on systolic arterial pressure (SAP) before midazolam administration; SAP before PLRT was 126.53±20.58 mmHg and after PLRT was 134.67±18.58 mmHg. The increase in mean SAP after PLRT was statistically significant (p<0.01). When we evaluate the effect of PLRT on SAP after midazolam administration; SAP before PLRT was 118.80±24.74 mmHg and after PLRT was 120.73±23.77 mmHg. Although the mean SAB increased after PLRT, this increase was not statistically significant (p>0.05). When we evaluated the effect of midazolam on CO% increase in individuals in the study; the mean CO increase before midazolam was 16.37%, after midazolam it was 9.12%, and midazolam and CO increased significantly (p<0.05). **Conclusion:** All of these findings suggested that midazolam did not affect IVC-CI and Delta V peak, but increase CO% reduced a significant. The increase in SAP, CO and VTI in PLRT were administered after midazolam was a lower than before midazolam. We think that in intensive care unit patients with midazolam sedation disrupts hemodynamic compensation to increase relative hypovolemia and depressive cardiac functions, and therefore PLRT does not effect after midazolam sedation.

Keywords: Midazolam; passive leg raising test; echocardiography

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastalarda intravasküler volümün korunması ve hemodinamik optimizasyonun sağlanması morbidite ve mortalite üzerinde önemli rol oynar.¹ Buradaki temel amaç, yeterli hücre metabolizmasını sürdürmek için perfüzyon basıncını dengede tutmak ve oksijen sunumunu optimize etmektir.²⁻⁵ Yoğun bakımda yatan hastalarda sedasyon nedeni ile anestezi ilaçlar sık kullanılmaktadır.⁶ Bu ilaçların çoğu kompansatuar mekanizmaları bozduğundan, rölatif hipovolemiye neden olurlar.^{2,7-9} Özellikle sepsis, hipotermi varlığı veya yaşlılarda anestezi ilaçların kullanımı rölatif hipovolemiye daha da derinleştirebilir. Bundan dolayı hedefe yönelik tedavi, kan akımını normalleştirmek için sabit hedeflere dayalı tedavi protokollerini kullanır. Bireyselleştirilmiş hemodinamik tedavi, hemodinamik izlem sonuçlarına göre, sıvıya yanıtı değerlendirilerek birey için geçerli olan hemodinamik hedefleri sağlayarak organ perfüzyonunu optimize etmeyi amaçlar. Bu yaklaşım, hastanın kişisel hemodinamik profilini temel alan kardiyovasküler dinamikleri optimize eder.¹⁰ Sıvı tedavisinin yönetiminde yeterli ve güvenli doku oksijenasyonunu sağlayacak kan akımının garanti edilmesi ve kalp debisinin metabolik gereksinimlerin karşılanmasında yeterli olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, klinik çalışmalar, hemodinamik olarak stabil olmayan kritik hastaların yalnızca yaklaşık %50'sinin sıvı yanıtı olduğunu göstermiştir.¹¹ Bu nedenle, stabil olmayan kritik hastaların resüsitasyonu, hastaların damar içi volüm durumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesini ve bir sıvı yüklemesini takiben gelişecek hemodinamik yanıtın öngörülebilmesini gerektirir.^{12,13}

Ekokardiyografi (EKO), özellikle kritik hastalardaki resüsitasyonu takip etmek için önemli bir araçtır.¹⁴ Resüsitasyon, organ işlev bozukluğunu engellemek için sıklıkla intravenöz sıvı infüzyonunu gerektirir. Eğer uygun miktarda sıvı verilmezse organ işlev bozukluğu daha da derinleşir.^{14,15} Hastanın sıvı ile düzelişip düzelenmediği, ek vazopressör ya da inotrop gerekli olup olmadığı sorusunu cevaplamak zor olabilir. EKO, kanıta dayalı bir yaklaşım olduğundan, bu sorunları gidermek için ideal bir yöntemdir.¹⁴ Kardiyak ön yük tahmini için

EKO ile end-ventriküler volümler, vena kava inferior-kollapsibilite indeksi (VCI-CI), vena kava inferior-distantibilite indeksi (VCI-DI), santral venöz basınç [central venous pressure (CVP)] ve pasif bacak kaldırma testi (PBKT) gibi parametreler kullanılmaktadır.¹⁶ PBKT, hipovolemiyi EKO parametreleriyle de tanımlayabilir.¹⁷⁻²¹ PBKT yapmadan da VCI-CI, delta velocity peak (Delta Vpeak) ve kardiyak out-put (CO) artış yüzdesi ile de hipovolemi tanısı konabilir.^{13,22,23}

Sedatif ilaçlar, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda sık kullanılan ilaçlardır. Fakat sedatif ilaçlar venöz kapasitansı artırarak rölatif hipovolemiye zemin hazırlar ve bunun sonucu olarak azalmış kan volümü, CO, dokularda oksijen ihtiyacını karşılayamama durumu ve potansiyel olarak hipoksi ortamı oluşturabilir. Midazolam da YBÜ'de sık kullanılan sedatif bir ilaçtır. Midazolamın damar düz kas hücreleri ve kalp üzerindeki etkileri ile vazodilatasyona neden olabileceği gösterilmiştir.²⁴⁻²⁷

Bu çalışmada, YBÜ'de yatan entübe, asiste basınç destekli modlarda solunum yapan hastalarda, midazolamın damar içi volüme etkilerini EKO ile değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Ocak 2019 ile Şubat 2019 tarihleri arasında, T.C. SBÜ. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinin YBÜ'de yapıldı. Yerel etik komitesinden izin alındı (14/12/18,179) ve çalışmaya dâhil edilen hastaların yakınlarından yazılı aydınlatılmış hasta onamı alındı. Çalışma 2008 Helsinki Deklarasyonu'na uygun yapıldı. Airapetian ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sıvı cevabı olan grupta bazal velosite time integral (VTI) 16±4 cm, sıvı cevabı olmayan grupta bazal VTI 19±4 cm idi.¹³ İki grup arası ortalama VTI'lardaki 3 cm'lik farkın anlamlı olabilmesi için birinci tip hata düzeyi $\alpha=0,05$, ikinci tip hata düzeyi $\beta=0,20$ ve testin gücü %80 olarak alındığında çalışmaya dâhil edilmesi gereken minimum örneklem sayısı n=30 olarak hesaplandı. Hastalar sıvı replasmanı yapılmadan önce damar içi uygulanan 1 mg/kg propofol ve 1 µg/kg remifenta-

nil ile entübe edildi ve spontan solunumu dönen hastalar asiste basınç kontrollü modlarda [CPAP+PS modunda pozitif ekspirasyon sonu basıncı "positive end-expiratory pressure (PEEP)" 5 cm H₂O] mekanik ventilatöre bağlandı, tüm ölçümler bu işlemten sonra yapıldı.

Dâhil etme kriterleri:

1. YBÜ'de yatan ve hipoksi nedeni ile entübe edilip henüz sedasyon başlanmamış, 18 yaş üstü hastalar,
2. Spontan solunumu bulunup asiste invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalar,
3. Ramsey sedasyon skalası (RSS) intravenöz midazolam sonrası 5. dk'da 5-6 olan hastalar,
4. Sıvı açığı olup olmadığı bilinmeyen hastalar.

Dâhil etmeme kriterleri:

1. Ciddi kardiyak hastalığı olanlar (kardiyak patoloji, pulmoner hipertansiyon),
2. İntra-abdominal basıncı >12 mmHg olan hastalar,
3. Obez hastalar (Beden kitle indeksi >30 olanlar),
4. VCI görüntülenemeyen hastalar,
5. Hipotansif seyreden hastalar (1 µg/kg/dk) üzerinde noradrenalin infüzyonuna rağmen sistolik arter basıncı (SAB) mmHg <90 olanlar,
6. Sinüs ritminde olmayan hastalar,
7. Vücut sıcaklığı >37,5°C olan hastalar,
8. Spontan solunumu olmayan hastalar,
9. APACHE II skorları 25'in altında olan hastalar,
10. Bilgisayarlı beyin tomografisi ile kafa içi basınç artışı kanıtlanmış hastalar.

Hastalara çalışma prosedürü uygulanmadan önce yaşı, vücut ısısı, boyu, kilosu, yoğun bakımda kalış süreleri, komorbidite durumları, vazopresör ve inotrop kullanma durumları kaydedildi. Tüm monitörizasyon işlemleri ve EKO ölçümleri aynı anestezi asistanı ve kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı.

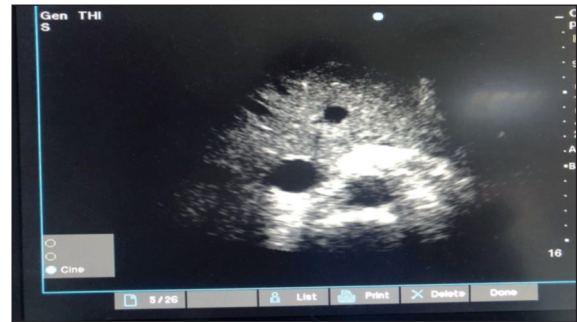
HEMODİNAMİK MONİTÖRİZASYON

YBÜ'de yatan tüm hastalara rutin olarak uygulandığı şekilde supin pozisyonda hasta başı monitör (Philips medizin systeme MX550) ile CVP, elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), intraarteriyel kanülasyon ardından devamlı invaziv arteriyel basınç ölçümü, ciltten periferik vücut sıcaklığı takibi monitörizasyonu yapıldı. CVP Ölçümü esnasında hasta supin nötr pozisyona alındı. CVP ölçümü için santral katederden yapılan tüm sıvı infüzyonu kesildi. Daha sonra hasta geçici olarak ventilatörden ayrıldı ve monitördeki basınç değeri mmHg olarak kaydedildi.

VCI-CI ÖLÇÜMÜ

Hastalar supin olarak nötr pozisyona alındı. Mekanik ventilatör PEEP değeri 5 mmHg olarak ayarlandı. EKO probuyla longitudinal bir bölümde subsifoid pencereden önce B-Mod EKO ile out-plane olarak VCI, aorta ve vertebra görüntüledi (Şekil 1). EKO probu bulunduğu nokta değiştirilmeden saat yönü tersine çevrilererek VCI in-plane pozisyonda görüntüledi (Şekil 2, Şekil 3).

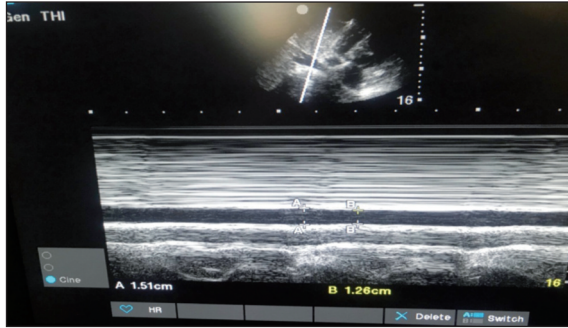
VCI'nın kalpten çıkışı ve hepatic ven görüntülenerek hepatic veni yaklaşık 1 cm geçtikten sonraki kısma EKO kursoru yerleştirildi ve M-mod EKO açıldı. Birkaç soluk periyodu boyunca VCI çapı izlendi ve ekran dondurularak VCI çapının en dar olduğu ve en geniş olduğu yerlerden çap ölçümü yapıldı (Şekil 2, Şekil 3).



ŞEKİL 1: Out-plane olarak VCI, aorta ve vertebra'nın B-Mod EKO görüntüsü.



ŞEKİL 2: M-modu EKO görüntüsünde midazolam öncesi supin pozisyonda VCI un en büyük ve en küçük çapın görüntüsü.



ŞEKİL 3: EKO'da M-modunda midazolam sonrası supin pozisyonda VCI'un en büyük ve en küçük çapın görüntüsü.

PASİF BACAK KALDIRMA TESTİ

Hasta supin nötr pozisyonda yatarken önce baş bel- den itibaren 45° yukarı kaldırıldı ve 2 dk bu pozis- yonda tutularak monitördeki SAB mmHg olarak kaydedildi; daha sonra, hasta tam tersine bacaklar belden itibaren 45° yukarı pozisyona alınarak 1 dk sonra aynı şekilde monitördeki SAB mmHg olarak kaydedildi. Ölçülen SAB'da >%12'lik bir artış hi- povolemi lehine değerlendirildi ve test pozitif kabul edildi.

AORT ÇAPI, VELOSİTE (V) MAKSİMUM, VMİNİMUM, DELTA VPEAK VTI ÖLÇÜMÜ

Hasta supin pozisyona getirilerek EKO probu ile parasternal uzun eksenin iki boyutlu görüntüle mesiyle aortik çap; aortik anulus hizasından aort kapağının yapışma noktaları arasından ölçüldü (Şekil 4).

Apikal pencerede aort kapağının 1 cm altın- dan PW (pulsed wave) Doppler ile sol ventrikül çıkış yolu sistolik akım hızının tek bir soluk dön-

güsü boyunca VTI, velositenin minimal ve maksı- mal (Şekil 5, Şekil 6, Şekil 7, Şekil 8, Şekil 9, Şekil 10) değerleri kaydedildi.

ÇALIŞMA PROSEDÜRÜ

1. Monitörize edilen hastalarda önce kalp atım hızı (KAH), SAB ve diyastolik arter basıncı (DAB) ölçülerek kaydedildi. Hastaların arteriyel kanülü ve CVP kateterinden CVP ölçüldükten sonra kan gazı örneği alındı. Supin pozisyonda EKO ile VTI, velositenin maksimum ve minimum değerleri, aort çapı ve VCI'nın maksimum ve minimum çap ölç- ümleri yapılarak kaydedildi.

2. Hastalara hiçbir ilaç yapılmadan PBKT son- rası KAH, SAB ve DAB ölçümleri tekrarlandı. Tek- rar EKO ile VTI ölçümleri yapılarak kaydedildi.

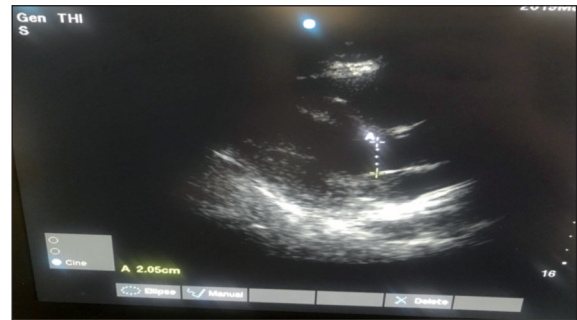
3. Hastalara 0,1 mg/kg'dan midazolam IV ya- pıldı. Beş dk bu şekilde beklendi. Midazolam ya- pıldıktan sonraki 5. dk'da hastalardan tekrar KAH, SAB ve DAB supin pozisyonda tekrar EKO ile VTI, velositenin maksimum ve minimum değerleri ve VCI'nın maksimum ve minimum çap ölçümleri ya- pılarak kaydedildi.

4. Daha sonra PBKT yapıldı ve hastaların KAH, SAB ve DAB ölçümleri kaydedildi. Tekrar EKO ile VTI ölçümleri yapılarak kaydedildi.

Daha sonra kaydedilen verilerden aşağıdaki formüllerle hesaplamalar yapıldı:

1. Midazolam öncesi ve sonrası supin pozis- yonda yapılan ölçümlerle (birer kez hesaplanan ve- riler):

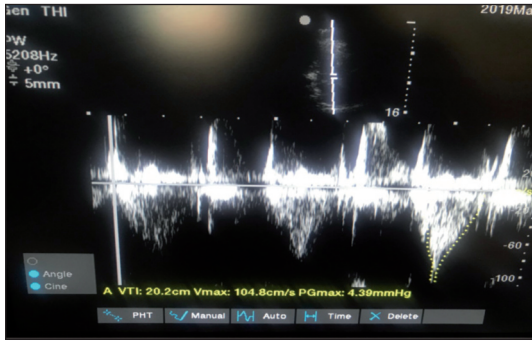
1. $VCI-CI=(V_{max}-V_{min})/V_{max} \times 100$
2. $\Delta V_{peak}=(V_{peakmax}-V_{peakmin})/ [(V_{peak- max}+V_{peakmin})/2] \times 100$



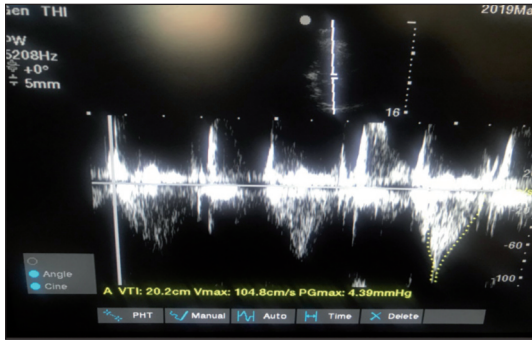
ŞEKİL 4: EKO'da aort çapının ölçümü.



ŞEKİL 5: EKO'da midazolam öncesi supin pozisyonda Velosite ölçümü (Vmaksimum, Vminimum).



ŞEKİL 6: EKO'da midazolam öncesi supin pozisyonda VTI ölçümü.



ŞEKİL 7: EKO'da midazolam öncesi PBKT sonrası VTI ölçümü.

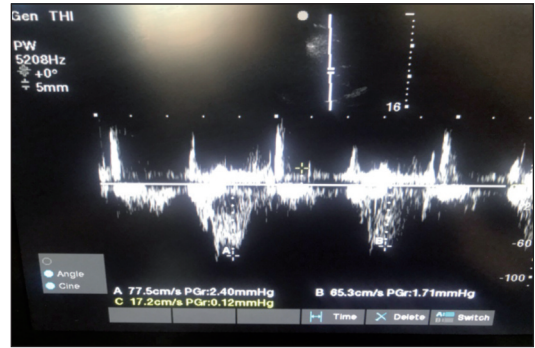
3. Aortik alan (AA) şu şekilde hesaplandı:
 $AA = (\pi \times AoD^2) / 4$.

2. Hem midazolam öncesi, PBKT öncesi ve sonrası hem de midazolam sonrası PBKT öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerle dört kez hesaplanan veriler:

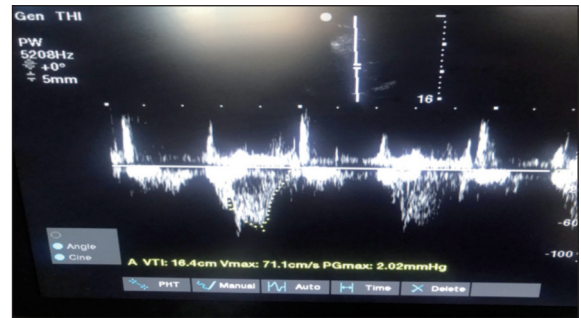
1. SV: $VTI \times (\pi r^2)$
2. CO: $SV \times HR$
3. CI: $CO / \text{vucüt yüzel alanı (m}^2\text{)}$
4. CO artış %'si: $CO \text{ artış yüzdesi} = CO \% : (CO1 - CO2 / CO1) \times 100$.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

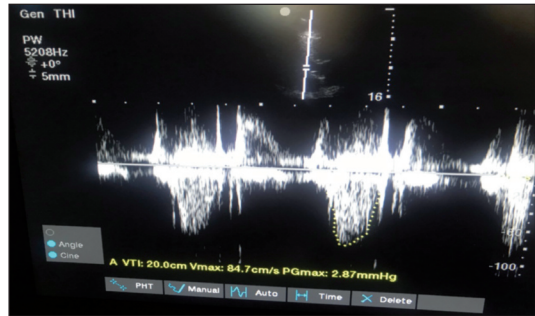
Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Mac version 21 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) yazılım programı kullanıldı. Verilerin homojen olup olmadığı Levene testine göre yapıldı ve $p > 0,05$ ise veriler homojen olarak değerlendirildi. Verilerin normallik dağılımına uyup uymadığı Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirildi, $p > 0,05$ ise normal dağılıma uyduğu, $p < 0,05$ ise normal dağılıma



ŞEKİL 8: EKO'da midazolam öncesi supin pozisyonda Velosite ölçümü (Vmaksimum, Vminimum).



ŞEKİL 9: EKO'da midazolam sonrası supin pozisyonda VTI ölçümü.



ŞEKİL 10: EKO'da midazolam sonrası PBKT'inden sonra VTI ölçümü.

uymadığı kabul edildi. Normal dağılıma uyan veriler Paired Samples t-testi ile karşılaştırıldı ve sonuçlar mean±SS olarak verildi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı ve sonuçlar medyan±min-maks olarak verildi. Tüm veriler için $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik verileri ve EKO ile ölçüme başlanmadan önce supin pozisyondayken bir kez yapılan ölçümler **Tablo 1**'de verildi.

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatış tanıları ve komorbiditeleri **Tablo 2**'de verildi.

Hastaların komorbidite, vazopresör ve inotrop kullanım durumları **Tablo 3**'de verildi.

Araştırmadaki bireylerde midazolam uygulamasından önceki PBKT'nin SAB üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; PBKT'den önceki SAB $126,53 \pm 20,58$ mmHg, PBKT'den sonraki ise $134,67 \pm 18,58$ mmHg idi. PBKT'den sonraki ortalama SAB'daki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (**Tablo 4**).

Araştırmadaki bireylerde midazolam uygulamasından sonraki PBKT'nin SAB üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; PBKT'den önceki SAB $118,80 \pm 24,74$ mmHg, PBKT'den sonraki ise $120,73 \pm 23,77$ mmHg idi. PBKT'den sonra ortalama

TABLO 1: Hastaların demografik verileri; ısı, YBÜ'de yatış süresi.

Parametreler	Mean±SS (Min-Maks)
Yaş (yıl)	70,33 ±19,37 (24-95)
Kilo(kilogram)	67,66±16,01 (40-90)
Boy (cm)	166,33±9,82 (150-185)
Isı (°C)	36,62±0,24 (36-37,2)
YBÜ yatış süresi (gün)	53,36±124,87 (1-659)
SpO ₂ %	97,73±1,94 (94-100)
Delta CO ₂ (mmHg)	6,61± 3,87 (2-16,5)
Arteriyel laktat (mmol/l)	1,39±0,85 (0,41-4,63)
CVP (mmHg)	6±4,03 (0-14)
Aort çapı (mm)	24,74±3,02(20-32)
S _{CV} PO ₂ %	70,72±8,76 (54-89)

Delta CO₂, S_pO₂, CVP, Arteriyel laktat, aort çapı ve S_{CV}PO₂ değerleri (Mean±SS-Min-Max).

TABLO 2: Hastaların yoğun bakım ünitesine yatış tanıları ve komorbiditeleri.

Hastalar	Yoğun bakım ünitesine yatış tanısı	Komorbiditeleri
1	Yüksekten düşme	Yok
2	Pnömoni	KOAH
3	Genel durum bozukluğu	Hipertansiyon, Diabetes mellitus
4	Femur fraktürü	Astım
5	SVO	Yok
6	SVO	Yok
7	SVO	Yok
8	SVO	Yok
9	Pnömoni	Yok
10	SVO	Hipertansiyon
11	SVO	Yok
12	Pnömoni	Akut böbrek yetmezliği
13	Polit travma	Yok
14	Pnömoni	KOAH
15	Akciğer ödemi	Hipertansiyon
16	SVO	Yok
17	Yüksekten düşme	Yok
18	İdrar yolu enfeksiyonu	Diabetes mellitus, Hipertansiyon
19	SVO	Diabetes mellitus, Hipertansiyon
20	SVO	Yok
21	SVO	Hipertansiyon
22	SVO	Yok
23	SVO	Yok
24	SVO	Yok
25	Pnömoni	Musküler distrofi
26	Pnömoni	KOAH
27	Akciğer kanseri	Diabetes mellitus
28	SVO	Yok
29	Solumun yetmezliği	Diabetes mellitus
30	SVO	Yok

SVO: Serebrovasküler olay; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

SAB artış göstermesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlam arz edecek kadar farklı değildi (**Tablo 4**).

Araştırmadaki bireylerde PBKT'den sonra ve midazolam uygulanması öncesi ortalama SAB $134,67$ mmHg iken, midazolam uygulanması sonrası ve PBKT sonrası ortalama SAB ise $120,73$ mmHg idi. PBKT'den sonra midazolamın ortalama

TABLO 3: Hastaların komorbidite, vazopresör ve inotrop kullanım durumları (n %).

Parametreler	+ yüzde (%)	- yüzde (%)
Komorbidite	%53,3 (16)	%46,7 (14)
Vazopresör	%10 (3)	%90 (27)
İnotrop	%93,3 (28)	%6,7 (2)

SAB'da azalmaya neden olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4).

Araştırmadaki bireylerde, PBKT'den önce ve midazolam uygulanması öncesi ortalama DAB 75,20 mmHg iken, midazolam uygulanması sonrası ve PBKT öncesi ise ortalama DAB 68,07 mmHg idi. PBKT'den önce midazolamın ortalama DAB'da azalmaya neden olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4).

Araştırmadaki bireylerde, PBKT'den sonra ve midazolam uygulanması öncesi ortalama DAB 75,37 mmHg iken, midazolam uygulanması sonrası PBKT sonrası ise 67,13 mmHg idi. PBKT'den sonra midazolamın ortalama DAB'da azalmaya neden olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4).

Araştırmadaki bireylerde, midazolamın ortalama CO artış %'si üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; midazolam öncesi ortalama CO artış %'si %16,37, midazolam uygulandıktan sonrası ise %9,12 olup; midazolam, CO artış %'sini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdü (Tablo 5).

Araştırmadaki bireylerde, midazolam uygulanması öncesi PBKT'nin CI üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; PBKT'den önceki CI 4,53 L/dk/m², PBKT'den sonraki ise 4,97 L/dk/m² idi. PBKT'den sonraki ortalama CI artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 6).

Araştırmadaki bireylerde, PBKT'den sonra midazolam uygulanması öncesi ortalama CI 4,97 L/dk/m² iken, midazolam uygulanması sonrası ve PBKT sonrası ise 4,47 L/dk/m² idi. PBKT'inden sonra midazolamın ortalama CI'da azalmaya neden olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 6).

Araştırmadaki bireylerde, midazolam uygulanmasından önceki PBKT'nin CO üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; PBKT'den önceki CO 7,90±3,56 L/dk, PBKT'den sonraki ise 8,71±3,37 L/dk idi. PBKT'den sonraki ortalama CO artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 6).

Araştırmadaki bireylerde midazolam uygulanmasından sonraki PBKT'nin CO üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; PBKT'den önceki ortalama CO 7,64±3,63 L/dk, PBKT'den sonraki ise 7,83±3,78 L/dk idi. PBKT'nin ortalama CO üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlendi (p>0,05) (Tablo 6).

Araştırmadaki bireylerde PBKT'den sonra ve midazolam uygulanması öncesi ortalama CO 8,71 L/dk iken, midazolam uygulanması sonrası ve PBKT sonrası ise 7,83 L/dk idi. PBKT'den sonra mi-

TABLO 4: Hem midazolam uygulaması öncesi ve sonrası hem de PBKT öncesi ve sonrası; KAH, SAB ve DAB değerlerinin karşılaştırılması (Mean±SS).

Parametreler	PBKT öncesi mean±SS	PBKT sonrası mean±SS	p
KAH midazolam öncesi atım/dk	87,87±21,59	89,9±21,90	0,319
KAH midazolam sonrası atım/dk	85,4±25,53	85,77±20,55	0,911
p	0,519	0,051	
SAB midazolam öncesi (mmHg)	126,53±20,58	134,67±18,58	0,001*
SAB midazolam sonrası (mmHg)	118,80±24,74	120,73±23,77	0,509
p	0,049	0,001*	
DAB midazolam öncesi (mmHg)	75,20±12,17	75,37±14,52	0,930
DAB midazolam sonrası (mmHg)	68,07±13,83	67,13±13,47	0,549
p	0,001*	0,002*	

Paired simples t-testi. SS: Standart sapma. *p<0,05.

PBKT: Pasif bacak kaldırma testi, KAH: Kalp atım hızı, SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diyastolik arter basıncı.

TABLO 5: Midazolam öncesi ve sonrası; vena kava inferior büyük ve küçük çapı, VCI-CI, delta V peak, VTI ve CO artış %'si karşılaştırılması (Mean±SD).

Parametreler	Midazolam		p
	Öncesi mean±SS	Sonrası mean±SS	
VCI-CI %	34,7±14,70	35,3±12,82	0,782
Delta V peak %	1,30±0,22	1,31±0,22	0,697
CO artış %'si	16,37±20,37	9,12±9,31	0,025*

Paired simples t-testi. SS: Standart sapma. *p<0,05 ve istatistiksel olarak anlamlı.

VCI-CI: Vena kava inferior-kollapsibilite indeksi, VTI: Velocite time integral, CO: Kardiyak output.

TABLO 6: Hem midazolam öncesi PBKT öncesi ve sonrası hem de midazolam sonrası PBKT öncesi ve sonrası; CI, CO, velosite ve VTI değerlerinin karşılaştırılması (Mean±SS)

Parametreler	PBKT		p
	Öncesi mean±SS	Sonrası mean±SS	
CI midazolam öncesi L/dk/m ²	4,53±2,36	4,97±2,14	0,005*
CI midazolam sonrası L/dk/m ²	4,38±2,38	4,47±2,43	0,361
p	0,272	0,007*	
CO midazolam öncesi L/dk	7,90±3,56	8,71±3,37	0,004*
CO midazolam sonrası L/dk	7,64±3,63	7,83±3,78	0,207
p	0,258	0,008*	
VTI midazolam öncesi (cm)	19,39±4,56	21,13±4,94	0,003*
VTI midazolam sonrası (cm)	18,31±4,35	19,40±5,02	0,031*
p	0,745	0,552	

Paired simples t-testi. SS: Standart sapma. *P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

PBKT: Pasif bacak kaldırma testi, CO: Kardiyak output, VTI: Velosite time integral, CI: Kollapsibilite indeksi.

dazolam uygulanması ortalama CO'nun azalmasına neden oldu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05) (Tablo 6).

Araştırmadaki bireylerde, midazolam uygulanmasından önceki PBKT'nin VTI üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; PBKT'den önceki VTI 19,39±4,56 cm, PBKT'den sonra ise 21,13±4,94 cm idi. PBKT'den sonraki ortalama VTI artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,01) (Tablo 6).

Araştırmadaki bireylerde, midazolam uygulanmasından sonraki PBKT'nin VTI üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; PBKT'den önceki VTI 18,31±4,35 cm, PBKT'den sonraki ise 19,40±5,02 cm idi. PBKT'den sonraki ortalama VTI artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05) (Tablo 6).

TARTIŞMA

Sedatif ilaçlar, YBÜ'de yatan hastalarda sık kullanılan ilaçlardır. Sedatif ilaçlar, periferik vazodila-

tasyonla rölatif hipovolemiye neden olarak, ard yükte azalma ve doku oksijenlenmesinde bozulma ile aerobik solunumun bozulmasına neden olabilirler.²⁸ Bu nedenle, sedatif ilaçları kullanırken terapötik indeksi geniş ve kardiyovasküler yan etkileri en az olan ve antagonisti bilinen ilaçlar kullanılmalıdır. Midazolam; özellikle uzun süreli entübe kalacak hastalarda düzeyi kolay ayarlanabilen, kardiyak fonksiyonlar üzerine etkileri bilinen, tolere edilebilir, terapötik indeksi geniş olan ve antagonisti bilinen bir benzodiazepindir.²⁹⁻³¹ Biz, literatürde, midazolamın hastaların damar içi volüm durumu veya PBKT etkilerini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Biz bu çalışmada, midazolamın YBÜ'de yatan hastaların damar içi volümlerine etkisini belirlemek için VCI-CI ve Delta-Vpeak'i değerlendirdik. VCI-CI (>%42 ise hipovolemi için anlamlı) ve Delta-Vpeak (>%12 ise hipovolemi için anlamlı)

supin pozisyonundaki hastada hipovolemi olup olmadığını belirlemek için ölçülen parametrelerdir.^{13,22,23} Bu parametrelerle hipovolemi olup olmadığını anlamak için PBKT'deki gibi hastaların farklı pozisyonlarında ölçüm yapmaya gerek yoktur. Bu parametreleri midazolam uygulanmadan önce ve midazolam uygulanmasından sonra supin pozisyonda birer kez ölçtük. VCI-CI ($34,7 \pm 14,70 - 35,3 \pm 12,82$) $p > 0,05$ ve Delta-Vpeak ($1,30 \pm 0,22 - 1,31 \pm 0,22$) $p > 0,05$ için midazolam uygulanması öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Bu bize, midazolamın supin pozisyonda istatistiksel olarak anlamlı bir rölatif hipovolemi oluşturmadığını düşündürdü.

Çalışmamızda, midazolam sedasyonunun PBKT'ye etkilerini de inceledik. PBKT esnasında ölçülen parametrelerin midazolamdan etkilenip etkilenmediğini değerlendirdik. Midazolam kullanmadan yapılan PBKT için geçerli olan hipovolemi göstergelerinin midazolam kullanıldığında geçerli olup olmadığını değerlendirdik.

Bir grup yazar, PBKT öncesi ve sonrasında strok volüm (SV) ve SAB'yi ölçerek hipovolemi varlığını belirlemek istemiş ve PBKT sonrası SV'deki %15'lik artışı hipovolemi göstergesi olarak kabul etmişlerdir. Ancak bu yazarlar, SAB ile sıvı yanıtı arasında bir ilişki bulamamışlardır.¹⁷ Bir çalışma da ise CI ve SV'nin sıvı yanıtılığı ile yüksek derecede korelasyonu olduğu gösterilmiştir.^{21,22}

Başka bir grup yazarın yaptığı çalışmada ise 500 mL (130/0,4)-%6 hidroksietil nişasta infüzyonu öncesi ve 15 dk sonrası transtorasik EKO (TTE) ile VCI-CI ölçmüşler, daha sonra VTI ölçmüşler ve VTI'nın sıvı verilmesi sonrası %15'lik artışı sıvı yanıtı var olarak kabul edilmiştir. Aynı çalışmada, VCI-CI'nın ise >%40 olduğu zaman hastanın hipovolemik olduğu düşünülmüştür.¹⁹

Başka bir çalışmada ise 500 mL (130/0,4)-%6 hidroksietil nişasta infüzyonu öncesi ve sonrası TTE ile CO ölçülmüş ve PBKT değerlendirilmiştir. CO'daki %10'luk artış sıvı yanıtı var olarak değerlendirilmiştir ve PBKT ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek pozitif korelasyon bulunmuştur. Hipovolemi ayırımı için VCI-CI değeri >%42 olarak kabul edilmiştir.¹³ Başka bir çalışmada

ise 500 mL (130/0,4)-%6 hidroksietil nişasta infüzyonu öncesi ve sonrası TTE ile CO ölçülmüş ve CO'daki %15'lik artış sıvı yanıtı var olarak değerlendirilmiştir.²⁰

CO artış %'si ($16,37 \pm 20,37 - 9,12 \pm 9,31$) $p = 0,025$ midazolam uygulanması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşmüştü. Biz, literatürde, CO artış yüzdesiyle ilgili bir veriye rastlamadık. Bu veriyi midazolam uygulamasının PBKT üzerine etkisini gösteren yeni bir parametre olarak kullandık. Midazolamın PBKT'de sıvıya cevabı gösterme etkisinin azaldığını gördük. Bu durumu midazolamın neden olduğu periferik vazodilatasyona ve kardiyak depresan etkisine bağladık. Midazolam sedasyonunun hastaların rölatif hipovolemisini artırdığını düşündük.^{16-23,27}

Biz, çalışmamızda, iki kez PBKT i uyguladık, birincisi midazolam uygulanması yapılmadan önceydi; supin pozisyon ve PBKT sonrası iki kez SAB, CI, CO, VTI ölçümü yaptık. Midazolam uygulanması öncesinde PBKT sonrası ölçülen SAB, CO, CI ve VTI değerlerinde, PBKT öncesi ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı. Midazolam uygulanması öncesi supin pozisyonda ölçülen SAB $126,53 \pm 20,58$ mmHg ve PBKT sonrası ölçülen SAB $134,67 \pm 18,58$ mmHg idi. PBKT sonrası SAB'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını gördük. Midazolam uygulanmasından önceki PBKT'nin VTI üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; PBKT'den önceki VTI $19,39 \pm 4,56$ cm, PBKT'den sonraki VTI ise $21,13 \pm 4,94$ cm idi. PBKT'den sonraki ortalama VTI artışı istatistiksel olarak anlamlıydı. Midazolam uygulanması öncesi supin pozisyonda CO'yu $7,90 \pm 3,56$ L/dk ve PBKT sonrasında da $8,71 \pm 3,37$ L/dk ölçüp karşılaştırdık, PBKT'nin CO'da istatistiksel olarak anlamlı derecede artışa neden olduğunu gördük. Midazolam uygulanması öncesi supin pozisyonda CI'yı $4,53 \pm 2,36$ L/dk/m² ve PBKT sonrasında da $4,97 \pm 2,14$ L/dk/m² olarak ölçtük ve karşılaştırdık. PBKT CI'da istatistiksel olarak anlamlı derecede artışa neden oldu.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, midazolam uygulanması öncesinde PBKT öncesi ölçülen SAB'da $15,1836$ (bazal değere göre %12 artış) mmHg'lık bir artış hastaların hipovolemik olduğuna yönelik bir göstergedir, ancak çalışmamızda

8,14 mmHg'lık bir artış oldu. PBKT sonrası VTI'nın 2,9085 (bazal değere göre %15 artış) cm artması gerekirdi, ancak çalışmamızda ise 1,74 cm'lik bir artış olmuştur. PBKT sonrası CO'nun 1,185 (bazal değere göre %15 artış) l/dk artışı bizim için bir hipovolemi göstergesiydi, ancak çalışmamızda midazolam yapılmadan önceki PBKT'de CO artışı 0,81 L/dk'dır. PBKT öncesi CI'daki 0,453 (bazal değere göre %10 artış) l/dk/m² artış bizim için bir hipovolemi göstergesiydi, ancak çalışmamızda midazolam yapılmadan önceki PBKT'de CI artışı 0,435 L/dk/m²'dir. Tüm bu ölçüm sonuçları, hastalarımızın hipovolemik olmadığını bir göstergesidir.

Midazolam uygulanması sonrası yaptığımız PBKT'de ise SAB, CO, CI'da istatistiksel olarak anlamlı bir artış yoktu. Midazolam uygulanması sonrası supin pozisyonda SAB'yı 118,80±24,74 mmHg olarak ölçtük ve PBKT sonrası SAB'yı 120,73±23,77 mmHg olarak ölçtük ve SAB'larını karşılaştırdık, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Midazolam uygulanması sonrası CO supin pozisyonda 7,64±3,36 L/dk ve PBKT sonrası 7,83±3,78 L/dk idi. Midazolam uygulandıktan sonraki PBKT öncesi ve sonrası CO'da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Midazolam uygulaması sonrası supin pozisyonda CI 4,38±2,38 L/dk/m² ve PBKT sonrası 4,47±2,43 L/dk/m² idi. CI'ları karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını bulduk. PBKT'i sonrası CI'deki artış midazolam uygulandıktan sonra azalmış, hatta bazı hastalarda düşmüştü. Tüm bu sonuçları biz, midazolamın neden olduğu periferik vasküler vazodilatasyona ve kardiyak depresan etkisine bağladık. Midazolam uygulamasından sonra PBKT'nin anlamlı olmayabileceğini, çünkü sıvı yanıtılılığının azaldığını düşündük.

Midazolam uygulanması sonrasında PBKT öncesi SAB'da 14,256 (%12) mmHg'lık bir artış hastaların hipovolemik olduğuna yönelik bir göstergedir. Çalışmamızda ise 1,93 mmHg'lık bir artış olmuştur. PBKT'de CO artışı 1,146 (%15) L/dk olsaydı hipovolemi açısından anlamlı olacaktı, ancak çalışmamızda midazolam yapıldıktan sonra CO artışı 0,19 L/dk'dır. PBKT öncesi CI'daki 0,438 (bazal değere göre %10 artış) l/dk/m² artış bizim için bir hipovolemi göstergesiydi, ancak çalışmamızda midazolam uygulandıktan sonraki PBKT'de

CI artışı 0,09 L/dk/ m²'dir. Tüm bu sonuçlar, hastalarımızda midazolam uygulanması sonrasında da hipovolemi gelişmediğinin bir göstergesidir, ancak midazolam uygulanması öncesi yapılan PBKT öncesi değerler PBKT sonrası oluşan artışı istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır.

Midazolam uygulanmasından sonraki PBKT'nin VTI üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; PBKT'den önceki VTI 18,31±4,35 cm, PBKT'den sonraki ise 19,40±5,02 cm idi. PBKT'den sonraki ortalama VTI artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Hastalara hipovolemi tanısı koyabilmek için midazolam uygulandıktan sonra PBKT sonrası VTI'nın 2,7465 (%15) cm artması gerekirdi, ancak çalışmamızda ise 1,09 cm'lik bir artış olmuştur. Bu durum hastalarımızın hipovolemik olmadığını bir göstergesidir, ancak midazolam uygulanması sonrası PBKT'nin oluşturduğu VTI'daki artış midazolam öncesi PBKT sonrasında oluşan VTI'daki artışa göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları bize, midazolamın VCI-CI ve Delta V peak'i etkilemediğini gösterdi. Bu durum, midazolamın supin pozisyondaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir rölatif hipovolemiye neden olmadığını düşündürdü. Ancak, midazolamın CO artış %'sini istatistiksel olarak anlamlı azaltması ve midazolam uygulandıktan sonra yapılan PBKT'de SAB, CI, CO ve VTI'daki artışın midazolam yapılmadan önceki artışa göre istatistiksel olarak anlamlı azalması nedeni ile yoğun bakım hastalarında midazolam sedasyonunun hemodinamik kompensasyonu rölatif hipovolemiyi artırarak ve kardiyak fonksiyonları deprese ederek bozduğunu ve bu nedenle PBKT'nin midazolam sedasyonu sonrasında bir anlam ifade etmediğini düşünmekteyiz.

LİMİTASYON

Biz bu çalışmada, midazolam sedasyonunun hastaların hemodinamik parametreleri üzerine etki edip etmediğini inceledik. Hastalarımız hipovolemik değildi. Bu nedenle midazolamın hipovolemisi olan ve olmayan hastalarda etkisinin nasıl olacağı ileride

yapılacak prospektif çalışmalarla daha ayrıntılı incelenmelidir. PBKT'nin midazolam almadan önceki ve aldıktan sonraki etkinliğini, SAB ve EKO ile ölçülen dinamik parametrelerdeki artış etkisine bakarak değerlendirdik. PBKT esnasındaki dinamik parametrelere midazolamın etkisini termodilüsyon yöntemiyle objektif ve uygulayıcıdan bağımsız olarak ölçüp, EKO parametreleriyle korelasyonunu değerlendirmedik. İleride termodilüsyon yöntemiyle ölçülen parametrelerle EKO ile bakılan dinamik parametrelerin korelasyonuna bakılan prospektif, randomize ve çift kör çalışmaların yapılmasını öneriyoruz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya

herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Canan Tiryaki, Abdulkadir Yektaş; **Tasarım:** Canan Tiryaki; **Denetleme/Danışmanlık:** Abdulkadir Yektaş; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Canan Tiryaki; **Analiz ve/veya Yorum:** Abdulkadir Yektaş; **Kaynak Taraması:** Canan Tiryaki; **Makalenin Yazımı:** Canan Tiryaki; **Eleştirel İnceleme:** Abdulkadir Yektaş; **Malzemeler:** Canan Tiryaki.

KAYNAKLAR

- Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Raneri VM, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. Crit Care Med. 2006;34(3):589-97. [Crossref] [PubMed]
- Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. Anesthesiology. 2008;108(4):735-48. [Crossref] [PubMed]
- Reddi BA, Carpenter RH. Venous excess: a new approach to cardiovascular control and its teaching. J Appl Physiol (1985). 2005;98(1):356-64. [Crossref] [PubMed]
- Brengelmann GL. Letter to the editor: why persist in the fallacy that mean systemic pressure drives venous return? Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016;311(5):H1333-5. [Crossref] [PubMed]
- Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. Crit Care. 2016;20:271. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Trickha A, Rewari V. Sedation, analgesia and muscle relaxation in the intensive care unit. Indian J Anaest. 2008;52 Suppl 5:620-31.
- Wolff CB, Green DW. Clarification of the circulatory pathophysiology of anaesthesia-implications for high-risk surgical patients. Int J Surg. 2014;12(12):1348-56. [Crossref] [PubMed]
- Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med. 2001;345(8):588-95. [Crossref] [PubMed]
- Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A. The role of venous return in critical illness and shock-part I: physiology. Crit Care Med. 2013;41(1):255-62. [Crossref] [PubMed]
- Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2014;40(12):1795-815. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness: an update meta-analysis and a plea for some common sense. Crit Care Med. 2013;41(7):1774-81. [Crossref] [PubMed]
- Ilyas A, Ishtiaq W, Assad S, Ghazanfar H, Mansoor S, Haris M, et al. Correlation of IVC diameter and collapsibility index with central venous pressure in the assessment of intravascular volume in critically ill patients. Cureus. 2017;12(9):e1025. [Crossref] [PubMed]
- Airapetian N, Maizel J, Alyamani O, Manjoub Y, Lorne E, Levrard M, et al. Does inferior vena cava respiratory variability predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? Crit Care. 2015;19:400. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. Crit Care Med. 2011;39(2):259-65. [Crossref] [PubMed]
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med. 2006;354(24):2564-75. [PubMed]
- Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 2013;369(18):1726-34. [Crossref] [PubMed]
- Pickett JD, Bridges E, Kritek PA, Whitney JD. Noninvasive blood pressure monitoring and prediction of fluid responsiveness to passive leg raising. Am J Crit Care. 2018;27(3):228-37. [Crossref] [PubMed]
- Kropf J, Hughes JML. Effects of midazolam on cardiovascular responses and isoflurane requirement during elective ovariohysterectomy in dogs. Ir Vet J. 2018;71:26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Muller L, Bobbia X, Toumi M, Louart G, Molinari N, Ragonnet B, et al. Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with acute circulatory failure: need for cautious use. Crit Care. 2012;16(5):R188. [Crossref] [PubMed] [PMC]

20. Wu Y, Zhou S, Zhou Z, Liu B. A 10 second fluid challenge guided by transthoracic echocardiography can predict fluid responsiveness. *Crit Care*. 2014;18(3):R108. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Audimoolam VK, McPhail MJ, Willars C, Bernal W, Wendon JA, Ceconi M, et al. Predicting fluid responsiveness in acute liver failure: a prospective study. *Anesth Analg*. 2017;124(2):480-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Kaçar CK, Uzundere O, Yektaş A. A Two Parameters for the Evaluation of Hypovolemia in Patients with Septic Shock: Inferior Vena Cava Collapsibility Index (IVCCI), Delta Cardiac Output. *Med Sci Monit*. 2019;29(25):8105-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Arslan M, Balkan B, Yektaş A, Sabaz S, Yıldırım K, Hergünsel G. [Investigation of correlation of inferior vena cava collapsibility index (IVCCI), passive leg raising test (PLRT), central venous pressure (CVP) and lactate and veno-arterial carbon dioxide difference (ΔpCO_2) for critical intensive care patients]. *Ege Tıp Dergisi*. 2019;58(1):13-20.
24. Yamaguchi S, Kanmura Y, Yoshimura N. Effects of midazolam on contractions in smooth muscle of the rabbit mesenteric artery. *Anesth Analg*. 1997;84(1):199-205. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Colussi GL, Di Fabio A, Catena C, Chiuch A, Sechi LA. Involvement of endothelium-dependent and -independent mechanisms in midazolam-induced vasodilation. *Hypertens Res*. 2011;34(8):929-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Lopes IG, Armelin VA, Braga VHDS, Florindo LH. The influence of midazolam on heart rate arises from cardiac autonomic tones alterations in Burmese pythons, *Python molurus*. *Auton Neurosci*. 2017;208:103-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Sellgren J, Biber B, Henriksson BA, Martner J, Pontén J. The effects of propofol, methohexitone and isoflurane on the baroreceptor reflex in the cat. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992;36(8):784-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Franken LG, Masman AD, de Winter BCM, Baar FPM, Tibboel D, van Gelder T, et al. Hypoalbuminaemia and decreased midazolam clearance in terminally ill adult patients, an inflammatory effect? *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(8):1701-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Berg AK, Myrvik MJ, Van Ess PJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of USL261, midazolam nasal spray: randomized study in healthy geriatric and non-geriatric adults. *Epilepsy Behav*. 2017;71(Pt A):51-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Schaller SJ, Alam SM, Mao J, Zhao Y, Blobner M, Greenblatt DJ, et al. Pharmacokinetics cannot explain the increased effective dose requirement for morphine and midazolam in rats during their extended administration alone or in combination. *J Pharm Pharmacol*. 2017;69(1):82-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Ershoff BD, Machi RY, Navi S, Hong JC. A novel factor influencing perioperative midazolam administration: the effect of presentation dose on administration dose. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35(2):192-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]