

## ■ Research Article

# Ağır ARDS hastalarında sedasyon yönetiminde bispektral indeks ve rass skorlarının karşılaştırılması: mortalite üzerine etkileri

## *Comparison of bispectral index and rass scores in sedation management of patients with severe ards: effects on mortality*

📧 Zerrin Özçelik<sup>1\*</sup>, 📧 Yücel Gültekin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Prof. Dr Feriha Öz Acil Durum ve Pandemi Hastanesi Genel Yoğun Bakım, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Ağır akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) hastalarında sedasyon yönetimi, yoğun bakım sonuçları üzerinde kritik bir rol oynamaktadır. Bispektral indeks (BİS) ve Richmond Ajitasyon ve Sedasyon Skalası (RASS), sedasyon düzeylerini belirlemede yaygın olarak kullanılan iki yöntemdir. Bu çalışmada, BİS ve RASS skorlarının karşılaştırılması ve bu skorların mortalite üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmada, mekanik ventilasyon altındaki ağır ARDS tanısı almış 98 hasta değerlendirildi. BİS ve RASS skorları pron ve supin pozisyonlarında ölçüldü ve bu skorlar arasındaki korelasyon ile klinik parametreler analiz edildi. BİS  $\leq 40$  ve BİS  $> 40$  olmak üzere iki gruba ayrıldı ve mortalite açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** BİS ve RASS skorları arasında hem supin ( $r=0.53$ ,  $p<0.001$ ) hem de pron ( $r=0.46$ ,  $p<0.001$ ) pozisyonlarında anlamlı ve orta dereceli bir korelasyon tespit edildi. BİS  $\leq 40$  ve BİS  $> 40$  grupları arasında mortalite oranları BİS  $\leq 40$  grubunda %88, BİS  $> 40$  grubunda %81.3 olarak belirlendi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.35$ ).

**Sonuç:** BİS monitorizasyonu, ARDS hastalarında sedasyon yönetiminde değerli bir araç olmasına rağmen, sedasyon yönetiminde hem BİS hem de RASS skorlarının birlikte kullanılması daha doğru klinik sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayabilir. BİS monitorizasyonu faydalı olmakla birlikte mortaliteye etkisi gösterilememiştir.

**Anahtar kelimeler:** Akut Respiratuvar Distres Sendromu, Bispektral İndeks, Sedasyon Skalası

Sorumlu Yazar: Zerrin Özçelik, Prof. Dr Feriha Öz Acil Durum ve Pandemi Hastanesi Genel Yoğun Bakım, İstanbul, Türkiye

E-mail: zeeerrinozcelik@hotmail.com

Orcid:0000-0001-5761-2022

Doi: 10.18663/tjcl.1572663

Geliş Tarihi: 23.10.2024 Kabul Tarihi: 20.03.2025

## Abstract

**Aim:** Sedation management plays a critical role in the outcomes of patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). Bispectral index (BIS) and the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) are two commonly used methods to assess sedation levels. This study aimed to compare BIS and RASS scores and evaluate the impact of these scores on mortality.

**Materials and Methods:** In this retrospective study, 98 patients diagnosed with severe ARDS and under mechanical ventilation were evaluated. BIS and RASS scores were measured in both prone and supine positions, and the correlation between these scores and clinical parameters was analyzed. Patients were divided into two groups: BIS  $\leq$ 40 and BIS  $>$ 40, and their mortality rates were assessed.

**Results:** A significant moderate correlation was found between BIS and RASS scores in both supine ( $r=0.53$ ,  $p<0.001$ ) and prone ( $r=0.46$ ,  $p<0.001$ ) positions. Mortality rates were 88% in the BIS  $\leq$ 40 group and 81.3% in the BIS  $>$ 40 group, but this difference was not statistically significant ( $p=0.35$ ).

**Conclusion:** While BIS monitoring is a valuable tool in sedation management for ARDS patients, the combined use of BIS and RASS scores may contribute to more accurate clinical outcomes in sedation management. Although BIS monitoring is useful, its effect on mortality has not been demonstrated.

**Keywords:** Acute Respiratory Distress Syndrome, Bispectral Index, Sedation Scale

## Giriş

Ağır akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) hastalarında ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu düzeltmek, akciğer hasarını önlemek ve oksijenasyonu artırmak amacıyla derin sedasyon önemli bir tedavi bileşeni olarak öne çıkmaktadır. Bu süreçte sedatif hipnotikler, opioidler ve nöromusküler ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak sedasyonun derinliği, süresi ve dozuna yönelik standart bir değerlendirme yöntemi henüz tanımlanmamıştır. Yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan Richmond Ajitasyon ve Sedasyon Skalası (RASS), özellikle nöromusküler ajanların kullanıldığı ARDS hastalarında yetersiz kalabilmektedir [1, 2].

Sedasyonun daha hassas yönetimi için bispektral indeks (BIS) monitorizasyonu kullanılabilir. BIS, hastanın bilinç düzeyini değerlendiren bir teknolojidir ve 0-100 aralığında değerler üretir. BIS değeri 60'ın altına düştüğünde, bilinç durumu ciddi oranda azalmış kabul edilmektedir. Mekanik ventilasyon altındaki ARDS hastalarında önerilen optimal sedasyon aralığı 40-60 BIS değeri olarak belirlenmiştir [3]. Bununla birlikte, ARDS hastalarında mortalite ile spesifik bir BIS değeri arasındaki ilişki net olarak ortaya konmamıştır.

Sedatif ajanların uzun süreli ve yüksek doz kullanımı, yoğun bakımda nöromyopati, artan enfeksiyon oranı, zor ekstübasyon ve maliyetlerin artması gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir [4]. Bu nedenle, yoğun bakım hastalarında ideal sedasyon düzeyinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, şiddetli ARDS hastalarında RASS ve BIS değerlerini karşılaştırmak ve BIS  $\leq$ 40 ile  $>$ 40 olan hastaların mortalite açısından değerlendirilmesidir.

## Gereçler ve Yöntemler

Bu retrospektif çalışma, ağır ARDS tanısı almış ve mekanik ventilasyon altında izlenen 98 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Sedasyon yönetiminde Covidien BIS Vista® cihazı ve probu ile BIS monitorizasyonu yapılmıştır. BIS ölçümleri cihaz kullanım kılavuzuna uygun olarak uzman hekim tarafından uygulanmıştır. Hastalarımız, oksijenizasyonu supine pozisyonda SaO<sub>2</sub> değeri %90 altına düştüğünde ve oksijenizasyon PEEP titrasyonu ve FiO<sub>2</sub> yükseltilmesine rağmen düzeltilemediğinde pron pozisyona alınmıştır. Supin pozisyonadaki BIS değeri, Pron pozisyona alınmadan önceki BIS değeridir. Hastalar supin ve pron pozisyonlarında 6 saat aralıklarla BIS ve RASS değerleri ile izlenmiştir. Hastaların pron ve supin pozisyonlarına alınma zamanları ve bu pozisyonlarda kalma süreleri düzenli olarak kaydedilmiştir. Birden fazla değer kaydedildiği durumlarda bu değerlerin aritmetik ortalaması hesaplanmıştır. Pron pozisyonuna alındıkları gün itibarıyla hastaların 24 saatlik verileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya yoğun bakımımıza COVID-19 pnömonisi nedeniyle ağır ARDS tanısı alan mekanik ventilatörde izlenen 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Ağır ARDS tanımı ve sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir. İnotrop desteği çok yüksek olan, pron pozisyonu tolere edemeyen ve yatış süresi 24 saatten az olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Pron pozisyonlamanın ilk gününde kaydedilen veriler arasında BIS ve RASS değerleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı, vücut ısısı, kan glukoz düzeyi, inotrop kullanımı, sedatif ajan ve opioid dozları, entübasyon tüpü veya diğer kateterlerin yer

değiştirmesi gibi olumsuz olaylar yer almıştır. Ek olarak, yoğun bakımda kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi ve mortalite verileri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Çalışmamız İnsan Hakları Helsinki Bildirgesi'ne uygun yazılmıştır, çalışmaya katılan hastalardan onam belgesi alınmıştır ve hastanemiz etik kurulundan onay alınmıştır. (E-46059653-020 )

**Tablo:1** ARDS Kategorizasyonu

Oksijenizasyon	Entübe olmayan ARDS	Entübe ARDS	Kısıtlı kaynağı olan durumlarda modifiye tanımlama
	≤ 30 L/dak akış hızı ile uygulanan HFNO veya en azından 5 cmH <sub>2</sub> O PEEP uygulanan NİMV/ CPAP altında PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg veya SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 315 (eğer SpO <sub>2</sub> ≤ %97 ise)	Hafif: 200 < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg veya 235 ≤ SpO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≤ 315 (eğer SpO <sub>2</sub> ≤ %97 ise) Orta: 100 < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg veya 148 < SpO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≤ 235 (eğer SpO <sub>2</sub> ≤ %97 ise) Ağır; PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 100 mmHg veya SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 148 (eğer SpO <sub>2</sub> ≤ %97 ise)	SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 315 (eğer SpO <sub>2</sub> ≤ %97 ise) İmkanları kısıtlı durumlarda tanı için PEEP veya minimum oksijen akış hızı gerekmez

ARDS:Akut solunum sıkıntısı sendromu, PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> : Parsiyel oksijen basıncı/Fraksiyone oksijen oranı, PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basıncı, HFNO:High flow nasal oxygen, PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> : Parsiyel oksijen basıncı/ Fraksiyone oksijen oranı, SpO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> :Periferik oksijen saturasyonu/ Fraksiyone oksijen oranı, CPAP:Sürekli pozitif havayolu basıncı.<sup>7</sup>

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS-26 (SPSS Inc., Chicago, IL) programı ile yapıldı. Kalitatif veriler yüzde dağılımlarıyla, kantitatif veriler ise Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılıma uygunluk açısından değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ve standart sapma ile normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) ile sunuldu. İki grup arasındaki mortalite farkı Ki-kare testi veya Fisher testi ile karşılaştırıldı. RASS ve BİS değerleri arasındaki korelasyon Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi ve p < 0.05 istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. G\*Power 3 yazılımı, örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla kullanılmıştır. %5 hata payı ve 0,80 güç ile çalışmada, Ki-kare testi kullanılarak örneklem büyüklüğünün yeterliliğini değerlendirmek için güç analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın temel hipotezi, BİS ≤40 ve BİS >40 grupları arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını

belirlemektir. Önceki literatür verileri ve bu çalışmada gözlenen mortalite oranları (BİS ≤40: %88, BİS >40: %81,3) dikkate alındığında, %5 anlamlılık düzeyi ( $\alpha=0.05$ ) ve %80 güç ( $1-\beta=0.80$ ) ile anlamlı bir farkın tespit edilebilmesi için her grupta en az 45 hastanın yer alması gerektiği hesaplanmıştır.

## Bulgular

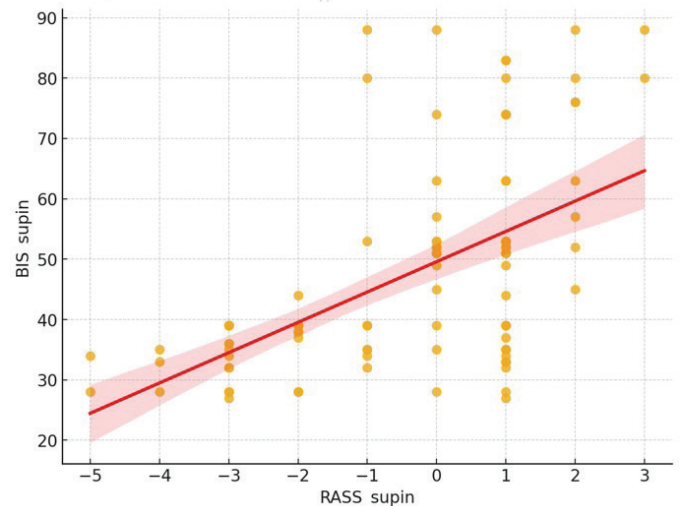
Çalışmaya dahil edilen toplam 98 hastanın demografik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların BİS supin, BİS pron, RASS supin ve RASS pron ortanca değerleri sırasıyla 39 (ÇAA 35-53), 44,5 (ÇAA 35-53), 0 (ÇAA -2--+5) ve 0 (ÇAA -2--+5) olarak bulunmuştur.

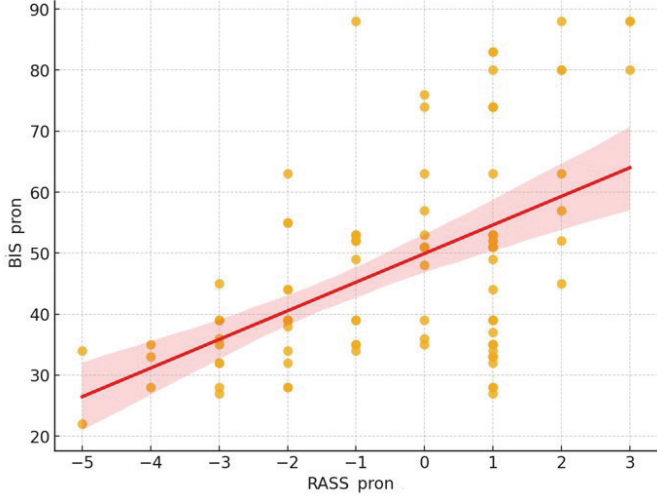
**Tablo 2.** Hastaların demografik özellikleri

Parametre	
Cinsiyet (%)	Kadın (%42)
Yaş (SS)	60,3 (17)
APACHE II skoru (SS)	24 (3)
Charlson komorbidite indeksi (ÇAA)	16 (14,18)
Yoğun bakım yatış süresi (gün)(SS)	18,2 (14,7)
MV kalma süresi (gün) (SS)	14,2 (10,8)
Mortalite	%84,7
İnotrop desteği oranı	%89,8
Günlük Midazolam dozu (mg) (SS)	318 (246,5)
Günlük Fentanil dozu ( $\mu$ g) (SS)	5359,6 (1027,3)
Kan glukozu (mg/dL) (SS)	177,7 (51,3)

SS: Standart Sapma; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık; MV: Mekanik ventilatör

Supin pozisyonda RASS ve BİS arasında anlamlı ve orta dereceli bir korelasyon tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ,  $r=0.53$ ) (Şekil 1). Pron pozisyonunda da RASS ve BİS arasında anlamlı ve orta dereceli bir korelasyon olduğu görülmüştür ( $p<0.001$ ,  $r=0.46$ ) (Şekil 2).


**Şekil 1.** Supin pozisyonda BİS ve RASS korelasyon grafiği



**Şekil 2.** Pron pozisyonunda BIS ve RASS korelasyon grafiği

Hastalar BIS >40 ve BIS ≤40 olarak değerlendirildiğinde, yaş (p=0.86), cinsiyet (p=0.82), Charlson Komorbidite İndeksi (p=0.45) ve APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II skoru (p=0.89) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yaş, cinsiyet, inotrop kullanımı, PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> değerleri, kullanılan sedatif miktarı, vücut ısısı, açlık kan glukozu, mekanik ventilatör süresi, yoğun bakım yatış süresi ve açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

BIS >40 olan grupta 39 (%81.3) ve BIS ≤40 olan grupta ise 44 (%88) hasta mortalite ile sonuçlanmıştır; ancak iki grup arasında mortalite açısından fark tespit edilmemiştir (p=0.35).

## Tartışma

Kritik hastalarda sedasyonun optimal yönetimi, yoğun bakım sonuçları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Uzun süreli ve yüksek doz sedatif kullanımı, ekstübasyon güçlüğü, yoğun bakım kalış süresinin uzaması ve artmış mortalite gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir [5]. Ağır ARDS hastalarında koruyucu akciğer ventilasyonu uygulanırken hasta-ventilatöre uyumunun sağlanması gereklidir. Yetersiz sedasyon, asenkroniye ve alveoler aşırı gerilmeye neden olarak ventilatör ilişkili akciğer hasarını (VILI) ve nöromüsküler bloker kullanımını artırabilir. Fazla sedasyon ise solunum direncine, kas atrofisine ve uzamış mekanik ventilasyona yol açabilir. Bu nedenle hastanın sedasyon derinliğinin ölçülmesi önemlidir. Ağır ARDS tanılı hastalarda sedasyon derinliğinin saptanması ile ilgili çalışma sayısı azdır, çalışmamızın literatüre bu konuda katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılan RASS, sedasyon değerlendirmesinde etkili olmakla

birlikte, aralıklı ölçüm sağladığı ve tutarsız sonuçlara neden olabileceği için sınırlılıklar barındırmaktadır [6-8]. Buna karşın, BIS, sedasyon derinliğini sürekli ve objektif olarak ölçme avantajı sunar. Çeşitli çalışmalar, yoğun bakım hastalarında RASS ve BIS arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bildirmektedir [9-11]. Bu çalışma sonucunda, supin ve pron pozisyonlarında RASS ve BIS arasında orta dereceli bir korelasyon tespit edilmiştir.

Karamchandani ve arkadaşlarının çalışması da bizim bulgularımızla uyumlu olup, mekanik ventilatördeki hastalarda BIS ve RASS'ın korele olduğunu ve BIS'in sedasyon yönetiminde güvenilir bir araç olduğunu öne sürmektedir [12]. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda bu korelasyonun olmadığı belirtilmektedir. Özellikle sepsis gibi sistemik inflamatuvar yanıtın yaygın olduğu durumlarda, dokulardaki iskemi nedeniyle beynin etkilebileceği ve bu hastalarda sedasyon derinliği ile bilinç düzeyinin uyumsuz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [13-15]. Bu uyumsuzluk, yanlış BIS sonuçlarına yol açabilir. Vivien ve arkadaşları, BIS'in %100 spesifik olmadığını ve hipoglisemi gibi faktörlerin yanlış sonuçlara neden olabileceğini belirtmişlerdir [16]. Duarte ve arkadaşları ise kalp pili, ısıtıcı battaniye ve hipotermi gibi faktörlerin BIS ölçümlerini etkileyebileceğini ifade etmişlerdir [17].

Çalışmamız, sedasyon yönetiminde RASS ve BIS'in birlikte kullanılmasının tek başına yapılan ölçümlere göre daha üstün olduğunu düşündürmektedir. Yoğun bakım hastalarında birçok değişken faktör ve ilaç kullanımına bağlı olarak sedasyon yönetimi karmaşıktır [18-20]. Bu nedenle, sedasyon yönetiminde hem subjektif hem de objektif yöntemlerin bir arada kullanılması, klinik değerlendirmelerin doğruluğunu artırabilir.

Ağır ARDS hastalarında mortalite %50-60 civarındadır ve nöromüsküler blokaj ajanlarının kullanımı bu hastalarda sık görülmektedir [21]. Bu ajanların kullanımı, yoğun bakımda kalış süresini uzatmakta ve ventilatörden ayrılmayı zorlaştırmaktadır [4]. Derin sedasyonun bu süreçteki etkisini inceleyen çalışmalar, derin sedatize edilen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermektedir [21,22]. Çalışmamızda, BIS değeri ≤40 ve >40 olan hastalar arasında mortalite farkı bulunmamıştır. Ancak, çalışma grubumuzda APACHE II skorlarının ve Charlson Komorbidite İndeksi'nin yüksek olması, mortalite oranlarımızın literatürdeki verilere kıyasla daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi, çalışmanın tek merkezli ve retrospektif olarak yürütülmesi, sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlamaktadır. Farklı



merkezlerden daha geniş bir hasta popülasyonunu içeren çok merkezli çalışmalar, sonuçların daha sağlam bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayabilir.

İkincisi, çalışma popülasyonu sadece ağır ARDS hastaları ile sınırlıdır. Bu durum, elde edilen bulguların hafif ve orta şiddetli ARDS vakalarına uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca, hasta sayısının kısıtlı olması, özellikle alt gruplar arasında yapılan analizlerde istatistiksel gücü düşürmüştür.

Üçüncü olarak, yoğun bakım hastalarında sedasyon yönetimini etkileyebilecek birçok komorbidite ve ilaç kullanımı bulunmaktadır. Bu değişkenlerin tümünün ayrıntılı bir şekilde kategorize edilememesi, sonuçlar üzerinde potansiyel bir yanlılığa yol açabilir. Çalışmada, bu faktörlerin etkilerini tam olarak kontrol etmek mümkün olmamıştır.

Son olarak, BIS ve RASS değerlerinin ölçümlerinde subjektif ve objektif yöntemlerin birlikte kullanılması her ne kadar faydalı olsa da, kullanılan cihazların ve yöntemlerin doğruluğu, ölçüm tekniklerindeki farklılıklar nedeniyle değişkenlik gösterebilir.

Sonuç olarak, BIS, birçok faktörden etkilenebilmesine rağmen, objektif bir sedasyon değerlendirme aracı olarak faydalıdır. ARDS hastalarında sedasyon yönetiminde hem RASS hem de BIS birlikte kullanılmalı, ancak BIS'in mortalite üzerinde belirgin bir etkisi gösterilememiştir. RASS ve BIS'in birlikte kullanılması, sedasyon yönetiminin daha doğru yapılmasına katkı sağlayabilir ve daha iyi klinik sonuçlar elde edilmesine yardımcı olabilir.

## Kaynaklar

1. Bocelli E, Fatah A, Ledochowki S. ANI and BIS variations in supine and prone position during closed-tracheal suction in sedated and myorelaxed ICU patients with severe COVID-19. *J Clin Monit Comput* 2021; 35: 1403-1409.
2. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1338-44.
3. Zorrilla-Vaca A, Healy RJ, Wu CL, Grant MC. Relation between bispectral index measurements of anesthetic depth and postoperative mortality. *Can J Anaesth* 2017; 64: 597-607.
4. Lia E, Pucci V, Raccagna C, Sebastiani S, Samolsky Dekel BG. Analgosedation management in the intensive care unit: A narrative systematic review. *The Open Anesthesia Journal* 2023. <https://doi.org/10.2174/0125896458275320231120071303>
5. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 438-42.
6. Yousefi H, Toghyani F, Yazdannik AR. Effect of using Richmond Agitation Sedation Scale on duration of mechanical ventilation, type, and dosage of sedation on hospitalized patients in intensive care units. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2015; 20: 700-04.
7. Chanques G, Constantin JM, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, Gélinas C, Girard TD, Guérin C, Jabaudon M, Jaber S, Mehta S, Langer T, Murray MJ, Pandharipande P, Patel B, Payen JF, Puntillo K, Rochweg B, Shehabi Y, Strøm T, Olsen HT, Kress JP. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med*. 2020 Dec;46(12):2342-2356. doi: 10.1007/s00134-020-06307-9. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170331; PMCID: PMC7653978.
8. Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, Bass SN, Kane-Gill SL, Duggal A, Ammar AA. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. *J Intensive Care Med*. 2021 Feb;36(2):157-174. doi: 10.1177/0885066620951426. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32844730.
9. Prottengeier J, Moritz A, Heinrich S. Sedation assessment in a mobile intensive care unit: a prospective pilot study on the relation of clinical sedation scales and the bispectral index. *Crit Care* 2014; 18: 615.
10. Jung YJ, Chung WY, Lee M. The significance of sedation control in patients receiving mechanical ventilation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012; 73: 151-61.
11. Yaman F, Ozcan N, Ozcan A, et al. Assessment of correlation between bispectral index and four common sedation scales used in mechanically ventilated patients in ICU. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 660-66.
12. Karamchandani K, Rewari V, Trikha A. Bispectral index correlates well with Richmond agitation sedation scale in mechanically ventilated critically ill patients. *J Anesth* 2010; 24: 394-98.
13. Sonneville R, Verdonk F, Rauturier C. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care* 2013; 3: 15.
14. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol* 2012; 557-66.
15. Heavner MS, Gorman EF, Linn DD, Yeung SYA, Miano TA. Systematic review and meta-analysis of the correlation between bispectral index (BIS) and clinical sedation scales: Toward defining the role of BIS in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2022; 42: 667-76. <https://doi.org/10.1002/phar.2712>
16. Vivien B, Langeron O, Riou B. Increase in bispectral index while correcting a severe hypoglycemia. *Anesth Analg* 2002; 95: 1824-25.
17. Duarte LTD, Saraiva RA. When the bispectral index can give false results. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59: 99-109.



18. Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS. Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 150-53.
19. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil, and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 523-27.
20. Bass S, Vance ML, Reddy A. Bispectral index for titrating sedation in ARDS patients during neuromuscular blockade. *Am J Crit Care* 2019; 28: 377-84.
21. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*.
22. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Jan 1;209(1):37-47.