



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA DELİRYUM  
TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLARIN  
ETKİNLİĞİNE RETROSPEKTİF BAKIŞ

Dr. Sercan BAŞBÖYÜK

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. PERİHAN ERGİN ÖZCAN

İSTANBUL 2018

## TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince daima ilgi ve desteklerini gördüğüm, yetişmemde emekleri geçen değerli hocalarım; başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Kâmil Mehmet Tuğrul'a, şuan emekli olan asistanlığıma başladığım dönemde Anabilim Dalı başkanımız olan Sn. Prof. Dr. Lütfü Telci'ye, tezimin hazırlanması ve eğitimimdeki değerli katkılarıyla, engin bilgi ve deneyimiyle her zaman yanımda olan, her konuda beni destekleyen, tezimi yürütmekte sabır ve hoşgörü ile bana yardımcı olan Sn. Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan'a, eğitimim süresince öğrencileri olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Ali Emre Çamcı, Sn. Prof. Dr. Gül Köknel Talu, Sn. Prof. Dr. Figen Esen, Sn. Prof. Dr. Mert Şentürk, Sn. Prof. Dr. İbrahim Özkan Akıncı, Sn. Prof. Dr. Tülay Özkan Seyhan, Sn. Prof. Dr. Zerrin Sungur, Sn. Doç. Dr. Ahmet Kemalettin Koltka, Sn. Doç. Dr. Mukadder Orhan Sungur, Sn. Doç. Dr. Mehmet İlke Büget, Sn. Doç. Dr. Emine Aysu Şalvız, Sn. Yard. Doç. Dr. Hacer Ayşen Yavru ve Sn. Yard. Doç. Dr. Meltem Savran Karadeniz'e teşekkürlerimi sunarım

Tezimin klinik çalışmasındaki katkı ve yardımlarından dolayı Sn. Uzm. Dr. Günseli Orhun'a, eğitimim süresince daima desteklerini gördüğüm Sn. Uzm. Dr. Basri Akdoğan, Sn. Uzm. Dr. Giray Halil Varansu, Sn. Uzm. Dr. Ahmet Ali, Sn. Uzm. Dr. Nühket Sivrikoz, Sn. Uzm. Dr. Demet Altun, Sn. Uzm. Dr. Özlem Turhan, Sn. Uzm. Dr. Müşerref Beril Dinçer'e teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışmaktan ve dostluklarından mutluluk duyduğum, şu an uzman olan tüm kıdemlilerime, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, her sorunumuzda yardımlarını esirgemeyen kürsü sekreterliği ekibimize, kıymetli hemşire, anestezi teknikeri, laborant ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında yanımda olan, özveri ve sabır ile desteklerini hiç esirgemeyen, daima sevgi dolu aileme; asistanlık sürecinde tanıştığım, eşim, yoldaşım, sevgilim, hayat arkadaşım Gülay Seher Başböyük'e bu zorlu süreci benimle beraber sırtladığı için TEŞEKKÜRLER...

## İÇİNDEKİLER

<u>TEŞEKKÜR</u> .....	3
<u>İÇİNDEKİLER</u> .....	4
<u>KISALTMALAR</u> .....	5
<u>ÖZET</u> .....	7
<u>ABSTRACT</u> .....	8
<u>1.GİRİŞ VE AMAÇ</u> .....	9
<u>2.GENEL BİLGİLER</u> .....	12
<u>2.1. Deliryum Tanımı ve Tarihçesi</u> .....	12
<u>2.2. Deliryum Prevelansı ve subtipleri</u> .....	13
<u>2.3. Patofizyoloji</u> .....	14
<u>2.4. Risk Faktörleri</u> .....	16
<u>2.4.1. Yoğun Bakımda Sedasyon ve Analjezik Medikasyon</u> .....	21
<u>2.5. Yoğun Bakım Deliryumu Tanı Yöntemleri</u> .....	22
<u>2.6. Klinik Tablo</u> .....	27
<u>2.7. Deliryum Gelişiminin Önlenmesi</u> .....	29
<u>2.8. Deliryumun Tedavisi</u> .....	30
<u>3. YÖNTEM</u> .....	32
<u>Ek-1. Hasta Takip Formu</u> .....	34
<u>4.BULGULAR</u> .....	38
<u>5.TARTIŞMA</u> .....	54
<u>6.SONUÇ</u> .....	59
<u>7. KAYNAKÇA</u> .....	61

## KISALTMALAR

**APA:** American Psychiatry Association

**APACHE II:** Acute phsyology and chronic health evaluation (akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi skoru)

**APO-E:** Apolipoprotein E

**Ca:** Kalsiyum

**CAM-ICU:** Confusion assesment method for the intensive care unit

**CVVHF:** Continue venoveous hemofiltration

**D2:** Dopamin

**DM:** Diabetus Mellitus

**DSM IV R:** The Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders

**EPS:** ekstraprimidal semptomlar

**FDA:** Food and Drug Administration, (Amerikan) gıda ve ilaç dairesi

**GABA:** Gamma amino bütirik asit

**GİS:** Gastrointestinal sistem

**GKS:** Glaskow Koma Skalası

**ICD:** International Classification of Diseases

**ICDSC:** Intensive Care Deliryum Screening Checklist)

**ICU:** Intensive care unit

**IF- $\gamma$ :** İnterferon gama

**IL-1:** İnterlökin-1

**IP3:** İnozitol 1, 4, 5-trifosfat

**İ.V:** İntravenöz

**K:** Potasyum

**KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

**M2:** Metrekare

**mEq:** Miliekivalan

**Mg:** Magnezyum

**ml:** Mililitre

**mmHg:** Milimetre civa

**mmol:** Milimol

**MSS:** Merkezi sinir sistemi

**Na:** Sodyum

**NSAID:** Nonsteroid Antienflamatuar Drugs

**OUAS:** Obstrüktif uyku apne sendromu

**PO4:** Fosfat

**RASS:** Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası

**SCCM:** Society of Critical Care Medicine

**SOFA:** Ardışık organ yetersizliği değerlendirme ölçeği

**SpO2:** Periferik oksijen satürasyonu (pulse oksimetre)

**YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi

**µg:** Mikrogram

**µl:** Mikrolitre

**µm:** Mikrometre

## ÖZET

Deliryum Amerikan Psikiyatri Birliğinin Mental Bozuklukların Tanı ve İstatistiği Kılavuzu, 4. Revizyonu (DSM IV) tarafından; dikkatsiz bilinç bozukluğu kognitif veya algısal durumda kısa sürede (saatler ya da günler) meydana gelen değişiklik ve zaman içinde dalgalanma şikâyeti olarak tanımlamıştır[1].

Deliryumun semptomatik tedavisinde yoğun bakım tıp topluluğu ve Amerikan psikiyatri derneği kılavuzlarında haloperidol ilaç tedavisi olarak ilk seçenek gösterilmektedir[2, 3]. Ayrıca atipik antipsikotik (olanzapine, risperidone, ketiapin, ziprasidone) ajanlar deliryum tedavisinde kullanılmaktadır[4].

Bu çalışmada amacımız, yoğun bakım ünitemizde deliryum gelişen hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların deliryum süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ve hastane yatış süresi ve mortalite üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Araştırmamız 24 saatten uzun süre yoğun bakımda kalan, sedasyon ihtiyacı olan, 18 yaş üstü hasta grubunu kapsayan retrospektif bir çalışmadır. 180 hasta çalışmaya dahil edilirken hastaların 60'ında (%33,3) deliryum gelişmiş; 120'sinde (%66,6) deliryum gelişmemiştir. Yapılan çalışma sonucunda yoğun bakım takipleri sırasında deliryum gelişen hastalara tedavi olarak ketiapin verilirken ek olarak haloperidol infüzyonu açılmasının herhangi bir anlamlı fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Ancak deliryum gelişen hastalarda mekanik ventilasyon, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri anlamlı olarak uzamış bulunmuştur.

**Anahtar Kelimer:** deliryum, yoğun bakım, haloperidol, atipik antipsikotikler

## ABSTRACT

The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV), defines delirium as a disturbance of consciousness with inattention accompanied by a change in cognition or perceptual disturbance that develops in a short period (hours to days) and fluctuates over time [1].

For symptomatic treatment of delirium, the American Psychiatric Association (APA) and the Society of Critical Care Medicine (SCCM), recommend the use of the typical antipsychotic haloperidol as the drug of first choice [33, 34]. Atypical antipsychotics (for instance, risperidone, ziprasidone, quetiapine, and olanzapine) may also be helpful in the treatment of delirium[35].

Our study focuses on delirium medication that is used at patients who developed delirium during their stay in our intensive care unit. It analyzes the effects of this medication on duration of delirium, mechanical ventilation, intensive care and hospital admission and mortality.

This paper is a retrospective study that targets patients over 18 years old who stay in ICU for longer than 24 hours and need sedation. While 180 patients were included in this study, delirium was only developed in 60 people (33.3%). According to the result of this study, quetiapine medication was applied to the patients that developed delirium during their stay at ICU. However, it was demonstrated that haloperidol infusion with quetiapine has no more benefit to the delirium treatment. Besides, delirium substantially increases the duration of mechanical ventilation and hospitalization and ICU admission for patients with delirium.

**Keywords:** delirium, intensive care unit, haloperidol, atypical antipsychotics

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Deliryum Amerikan Psikiyatri Birliğinin Mental Bozuklukların Tanı ve İstatistiği Kılavuzu, 4. Revizyonu (DSM IV) tarafından; dikkatsiz bilinç bozukluğu kognitif veya algısal durumda kısa sürede (saatler ya da günler) meydana gelen değişiklik ve zaman içinde dalgalanma şikâyeti olarak tanımlamıştır[1]. “Sundown Sendrom”, “akut konfüzyonel durum”, “akut beyin sendromu”, “yoğun bakım sendromu”, “yoğun bakım psikozu”, “septik ensefalopati”, “akut beyin bozukluğu” gibi birçok farklı isim ile anılmaktadır[5, 6].

Çeşitli hasta gruplarında değişmekle beraber tıbbi bir nedenden hastaneye yatan hastaların %10-30’nda deliryum görölmektedir[7]. Kritik hastalıkta, akut beyin disfonksiyonu ile diğer organ disfonksiyonlarının gelişmesi arasında karşılıklı bir ilişki bulunur. Hipoksi, hipotansiyon, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu ve hiperglisemi gibi metabolik değişiklikler sonucu gelişen sekonder organ yetersizlikleri, beyin disfonksiyonunun daha fazla bozulmasına neden olur[8]. Bu nedenle kritik hastalarda deliryum daha sık görölmekle beraber, yoğun bakımlarda deliryum insidansı %16 ile %89 arasında değişmektedir[9, 10]. Mekanik ventilasyon yapılan yoğun bakım hastalarının %80’inde deliryum görölmektedir[11]. Kritik hastalarda deliryum %70 oranında ilk 48 saat içinde gerçekleşmektedir[12]. 65 yaş ve üstü yoğun bakım hastalarında deliryum daha sık görölmektedir[13]. İnsan ömrünün uzaması ve geriatrik hasta popülasyonunun artması ile deliryum sıklığı artmaya devam edecektir.

Deliryumun patofizyolojisi çok az anlaşılmış olup nöronal toksisite, inflamasyon ve nörotransmitter dengesinin bozulması gibi pek çok patofizyolojik mekanizmanın etkili olduğu düşünölmektedir[14-18]. Beyin, sensör ve motor yanıt üretilmesinde kritik rol oynayan karmaşık ve üst düzey organize olmuş bir organdır. Deliryumda beynin verileri işleme ve bağlantılandırması bozulmaktadır[18].

Deliryum gelişmesinde birçok risk faktörü tespit edilmiştir. Medikal tedavi, akut hastalık, hasta ilişkili durumlar (yaş, kişilik, cinsiyet, kognitif durum) kronik patoloji ve çevresel faktörler deliryum gelişmesinde etkili olabilmektedir. Gün ışığı yoksunluğu,

yoğun bakım ortamının gürültüsü, hastane içi transferler, uyku düzensizliği, aydınlatmanın fazlalığı, ziyaretçi sıklığı gibi durumlar yoğun bakım hastalarında deliryum gelişme riskini arttırmaktadır. Postoperatif hasta grubu da ağrı, uyku sorunu ve ameliyat esnasında kanama gibi nedenlerle yoğun bakım deliryumu açısından risk altındadır. Bütün bu risk faktörleri yoğun bakım hasta popülasyonunun büyük bir kısmını kapsamakta ve deliryumun önlenip tedavi edilmesini önemli kılmaktadır[12, 19-24].

Yoğun bakım hastalarında deliryum süresi mortalitenin önemli bir belirteci, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresinin de önemli bir belirleyen olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir[14, 19, 25-28]. Yoğun bakımda takibi sırasında bir gün ve daha fazla deliryum saptanan hastaların deliryum gelişmeyen hastalardan daha sık kognitif kayba uğradıkları gösterilmiştir[28]. Kritik hastalığı olan ve yoğun bakımdan taburcu edilen hastaların %46-70'inde 1 yıl sonra, %25'inde 6 yıl sonra uzun süreli kognitif bozukluk saptanmıştır[29]. Yoğun bakım deliryumunun birçok komplikasyonu, hasta yönetim zorluğu ve prognoz üzerine olumsuz etkileri vardır. Self-ekstübasyon, damar yolları ve kateterlerin çekilmesi, idrar sondası, toraks tüpü gibi girişimsel aletlerin istenmeden çekilmesi, mide içeriğinin aspire edilmesi, nozokomiyal pnömoni, reentübasyon, mekanik ventilasyon süresinin uzaması, hastane kalış süresinin uzaması, uzun dönemde kognitif fonksiyon kaybı, 6 aylık ve 1 yıllık mortalite de artış, monitörizasyon zorluğu, hastane masraflarının artışı, hasta başına düşen sağlık personeli ihtiyacının artışı bunlar arasındadır[30-33].

Deliryumun önlenmesi ve tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik birçok yöntem ve ajan kullanılmaktadır. Yoğun bakımda yatan hastaların erken mobilizasyonu deliryumun insidansını ve süresini azaltmaktadır[30]. Ağrının önlenmesi, duvarlarda saat bulunması ve uykunun düzenlenmesi, uyaranların azaltılması, ışığın düzenlenmesi, gürültüden kaçınılması, hidrasyon ve nütrisyonun yeterli olması, kronik hastalığın etkin tedavisi, enfeksiyon tedavisi ve erken mobilizasyon gibi uygulamalar deliryumun önlenmesinde oldukça etkin olabilmektedir [34, 35].

Günümüzde yoğun bakım tıp topluluğu ve Amerikan psikiyatri derneği kılavuzlarında haloperidol ilaç tedavisi olarak uygun gösterilmektedir[2, 3]. Ayrıca atipik

antipsikotik (olanzapine, risperidone, ketiapin, ziprasidone) ajanlar deliryum tedavisinde kullanılmaktadır[4]. Haloperidol ve atipik antipsikotik ilaçların plasebo grupları ile yapılan çalışmalarında bu ajanların; deliryumun çözülmesinde, süresinin kısaltılmasında, ajitasyonun azaltılmasında, mekanik ventilasyon ve hastane kalış süresinin daha kısa olmasında etkili olduğu gösterilmiştir ancak haloperidol ve atipik antipsikotikleri kıyaslayan çalışmalarda bu iki ajan arasında önemli farklar görülmemiştir[4, 36-39].

Birçok klinik deliryumun önlenmesi ve tedavisinde kendi deneyimlerine dayanarak uygun yöntemi seçmektedir. Deliryum tedavisinde yoğun bakım gündemine yeni ilaçlar girmektedir. Ancak tipik ve atipik antipsikotik ajanlar önemini korumakla beraber etkileri ve yan etkilerinin daha fazla aydınlatılmaya ihtiyacı vardır. Yoğun bakım ünitelerinde görülme ve tanı konulma sıklığı giderek artan deliryum tablosu, hala bir tedavi protokolünden yoksundur.

Çalışmamızda amacımız, yoğun bakım ünitemizde deliryum gelişen hastaların insidansını, demografik yapısını, etiyolojisini, ilişkili olduğu klinik durumları ortaya koyarak; kullanılan farmakolojik tedavi yöntemlerinin, deliryum süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ve hastane yatış süresi ve mortalite üzerindeki etkilerini araştırmak ve karşılaştırmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Deliryum Tanımı ve Tarihçesi

Hipokrat günümüzde deliryum olarak bilinen klinik tabloyu tanımlamak için 16 farklı terim kullanmıştır. Deliryum kelimesi medikal yazında ilk kez Celsus tarafından birinci yüzyılda ateşli hastalıklar ve kafa travması sonrası mental bozukluklar için kullanılmıştır[40]. Orta çağ zamanlarında deliryumun en doğru tanımı tarihçi Prokopios tarafından 542 yılında İstanbul'da gelişen veba salgınının belirtileri anlatılırken tarif edilmiş. İngiliz medikal yazınında deliryum kelimesi ilk kez Cosin tarafından 1592 yılında kullanılmış. İlk kez 16. Yüzyılda Ambroise Pare tarafından ağrı ve ateşe bağlı cerrahi komplikasyon olarak tarif edilmiş[40]. Özellikle 19. Yüzyılda deliryum kelimesi kavramsal olarak yerleşiklik kazanmış[41]. 20. Yüzyılın son evresinde deliryum dahil mental rahatsızlıkların tanımlanmasında iki önemli sınıflandırma sistemi oluşturulmuş; DSM(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ve ICD(International Classification of Diseases)[42]. Böylece deliryum günümüzde kullandığımız kavramsal tanıma yüzyıllar süren bir zaman diliminde erişmiş.

Deliryum ani başlayan, genel olarak bilişsel işlevlerin bozulması, bilinç durumunda değişiklik, dikkat bozuklukları, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite ve uyku-uyanıklık döngüsünün düzensizliği ile karakterize, geçici organik beyin sendromudur[43]. Yoğun bakımda yatan hastalarda ensefalopati, deliryum, akut konfüzyonel durum, akut beyin yetersizliği, organik beyin sendromu, akut organik reaksiyon, beyin yetersizliği ve yoğun bakım psikozu gibi değişik isimlerle anılmıştır[44].

DSM-IV tarafından deliryum, kısa sürede gelişen ve gün içinde şiddetinin değişiklik gösterdiği; dikkatin sürdürülememesi, çevre farkındalığının azalması, oryantasyon bozukluğu, hafızada kayıplar, bilişsel bozulma, önceden demans olmaksızın algılamada bozulma olarak tarif edilmektedir[1].

**Tablo 2.1.** Genel Medikal Bir Duruma Bağlı Deliryum İçin Tanı Kriterleri (DSM IV)

Dikkat azalması, dikkatini yönlendirme ve devam ettirmede azalma ile birlikte bilinç bozukluğu
Önceden var olan, tanı konan veya gelişmekte olan demans ile açıklanamayan bir algılama bozukluğunun gelişmesi veya kognitif fonksiyonlarda bir değişiklik (hafıza bozukluğu, dezoryantasyon, konuşma bozukluğu gibi)
Kısa bir zaman dilimi içinde (genellikle saatler ve günler içinde) bozukluk gelişmesi ve gün içinde dalgalanma göstermesi
Hikâye, fizik muayene veya laboratuvar bulgularına dayanarak; genel tıbbi bir problemin direkt fizyolojik sonuçları, ilaç kullanımı veya madde intoksikasyonu, yoksunluk sendromu veya yukarıdaki etiyolojilerden birden fazlasının bir sonucu olarak bozukluğun ortaya çıkması

## 2.2. Deliryum Prevalansı ve Subtipleri

Medikal ve cerrahi yoğun bakımlarda deliryum prevalansı hastalığın ciddiyeti ve tanı metoduna göre %20'den %80'e kadar değişmektedir[9, 11, 23, 24, 33, 45]. Deliryumun 40 yaş üzeri hastalarda 4 kat daha fazla görüldüğü, 70 yaş üzerinde en yüksek insidansa ulaştığı bildirilmiştir[46]. Genel cerrahi girişimlerinden sonra deliryum oranı %10-14 olarak bildirilmiş, kalça kırığı operasyonu sonrası ise %50'lere yükselebileceği gösterilmiştir[46, 47]. Kanser hastalarında deliryum; %10-40 oranında görülürken, terminal dönem kanser hastalarında bu oran %85 olarak bildirilmiştir[48, 49]. İlerlemiş AIDS hastalarında organik mental bozuklukların sıklığı bir çalışmada %90 olarak bildirilmiş[50]; başka bir çalışmada AIDS'in en yaygın nöropsikiyatrik komplikasyonunun deliryum olduğunu bildirmiştir[51].

Hastaların psikomotor davranışlarına göre deliryum alt gruplara ayrılır. Hiperaktif alt tip psikomotor olarak aktif, aşırı uyanık, huzursuz ve kaygılı, yüksek sesli iken; hipoaktif alt tip psikomotor olarak yavaş, sessiz ve geri çekilmiştir. Uyku hali ve az konuşma vardır[52]. Deliryum yoğun bakım ünitelerinde yüksek oranlarda görülmesine rağmen, özellikle hipoaktif tip birçok klinisyen tarafından tanınamamakta veya yanlış olarak demans, depresyon olarak adlandırılmaktadır[53]. Peterson ve arkadaşları yoğun bakım hastalarında deliryum alt gruplarını araştırmışlar ve %1,6'sının hiperaktif, %43,5'inin hipoaktif ve %54,1'inin miks olduğunu rapor etmişlerdir[13].

### 2.3. Patofizyoloji

Deliryum patofizyolojisi çok fazla heterojen olmakla beraber tam olarak aydınlatılamamıştır. Birçok teori, birçok mekanizmayı aydınlatmaya çalışmıştır. Beyinde salınan lokal inflamatuvar mediatörler, kognisyonda etkili olan nörotransmitterlerin dengesizliği (dopamin, asetilkolin,  $\gamma$ -aminobütirik asit, serotonin), serebral hipoperfüzyon, metabolik dengesizlik en önemli mekanizmalardan birkaçıdır.

Deliryum mekanizmalarına dair önemli teorilerden biri kognitif fonksiyonları, duygulanım ve davranışları düzenleyen nörotransmitterlerin üretimi ve salınımında oluşan bozulmalardır[54]. Birçok nörotransmitter dengesizliği söz konusu olabilirken özellikle dopamin ve asetilkolin önemli birer odak noktasıdır. Bu iki nörotransmitter birbirinin karşıtı olarak; dopamin sinirsel uyarımı arttırarak, asetilkolin ise azaltarak etki gösterir. Özellikle dopamin fazlalığı veya asetilkolin yetersizliği deliryum ile ilişkili bulunmuştur[55, 56]. Deliryum patogenezinde önemli rol oynayan diğer nörotransmitterler olarak ,  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA), serotonin, endorfin, glutamat sayılabilir[54].

Kritik hastada sepsis ilişkili inflamasyon multiple organ disfonksiyonunda önemli rol oynar. Bu süreçte endotoksin, sitokin gibi çeşitli mediatörlerin artan salınımı deliryum gelişiminde önemli katkılarda bulunur[57]. Kritik hastalıkta salınan tümör nekroz faktör (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1, diğer sitokin ve kemokinler gibi inflamatuvar mediatörler endotelial hasar, trombin oluşumu ve mikrovasküler bozulmaya neden olurlar[58].

İnflamatuvar mediatörler kan-beyin bariyerini geçer, beyindeki vasküler geçirgenlikte artışa neden olurlar[59, 60]. Serebral mikrovasküler alandaki fibrin mikroagregatları, plateletler, nötrofiller ve eritrositlerin artışı;  $\alpha$ 1-adrenoreseptör aktivasyonu ile serebral vazokonstrüksiyon gibi nedenlerle serebral kan akımı azalır[61, 62]. Tüm bunlar kritik hastalıkta deliryum gelişiminde önemli roller oynar.

Beynin metabolik aktivitesi için gerekli olan substratların temin edilmesi, alımı ya da kullanımında azalmaya neden olan toksik ajan ya da hastalıklar deliryuma neden olur. Kritik hastalıkta serebral oksidatif metabolizmanın bozulması sonucu oluşan serebral yetersizlik ile EEG de yaygın yavaşlamanın deliryum ile alakalı olduğu gösterilmiştir[47, 63, 64].

Serebral nörotransmitterlerin prekürsörleri olan çeşitli amino asitlerin plazma seviyesindeki değişiklikler onların fonksiyonunu etkileyebilir ve bu nedenle deliryum gelişimine yardım edebilir[62]. Aminoasitlerin beyne taşınması Na bağımlı LAT-1 (large neutral amino acid transporter type 1) aracılığı ile olur. Serotoninin prekürsörü olan esansiyel aminoasit triptofan, diğer nötral aminoasitler (tirozin, fenilalanin, valin, lösin, izolösin) ile LAT-1 aracılı transport için yarışır[65]. Triptofan gibi fenilalanin de diğer nötral aminoasitler ile (tirozin, triptofan, valin, lösin ve izolösin) kan–beyin bariyerini geçebilmek için yarışır. Fenilalanin ve triptofanın artmış serebral alımı, deliryum patogenezinde rol oynadığı düşünülen dopamin ve norepinefrin'in serebral seviyelerini yükseltir[47].

Genetik yatkınlık deliryum patogenezinde araştırılan diğer önemli bir konudur. Apolipoprotein E (APO-E) kodlayan genler ile deliryum arasında olası bir ilişki düşünülmüş. Yapılan çalışmalar ile APO-E ile Alzheimer'a yatkınlık ve kardiovasküler cerrahi sonrası kötü kognitif fonksiyon arasında ilişki görülmüş[66]. Ely ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yoğun bakım hastalarında APO-E genotipleri ile deliryum arasındaki ilişkiyi araştırmış; APO-E4 taşıyan hastaların 2 gün daha fazla deliryum olduğunu göstermişlerdir[67].

## 2.4. Risk Faktörleri

Deliryum için risk faktörleri yatkınlığı arttıran ve tetikleyen olmak üzere iki gruba ayrılabilir[68]. Yatkınlığı arttırıcı hastaya ait faktörler yoğun bakım öncesinde de mevcuttur. Tetikleyen faktörler ise hastane ve yoğun bakım ilişkili veya kritik hastalığın yarattığı durumlardır. Bunların birçoğu önlenabilir veya tedavi edilebilir.

Ouimet ve arkadaşlarının 820 genel yoğun bakım hastası ile yaptığı çalışmada hipertansiyon, alkolizm, şiddetli hastalık, sedasyon ve analjezi uygulamasının deliryum gelişme riskini arttırdığını göstermiştir[20]. Dubois ve arkadaşları 216 genel yoğun bakım hastası ile yaptığı çalışmada sigara içiciliği, hiperbilirübinemi, morfin uygulamasının aynı şekilde deliryum gelişim riskini arttırdığını göstermişlerdir[23].

Ely ve arkadaşları apolipoprotein E (APOE) genotipi ile deliryum süresi arasındaki ilişkiyi 53 mekanik ventilasyondaki yoğun bakım hastasında araştırmışlardır. APOE4 polimorfizmi (Alzheimer için risk faktörü) taşıyan hastalarda deliryum süresi iki kat uzun bulunmuştur[67].

Deliryum ile ilişkili diğer risk faktörleri; ileri yaş, görme ve işitme bozukluğu, kognitif fonksiyonlarda temel yetersizlik, metabolik bozukluk ( elektrolit imbalansı, yüksek kan üre düzeyi, yüksek kan amonyak düzeyi vb ), enfeksiyon, asidoz, solunum yetersizliği, hipoksi, anemi, hipotansiyon, çekilme sendromları, dehidratasyon, uyku yoksunluğu, kafa travması, medikasyon ( diüretikler, sedatif-hipnotikler, analjezikler, antihistaminikler, antiparkinsoniyen ilaçlar, antidepresanlar, nöroleptikler ) ve cerrahi girişimler olarak sayılabilir[21, 33, 69].

Yoğun bakımda deliryum; akut hastalığın kendisi, altta yatan hastalığın ciddiyeti, sepsis, hipoksemi, hastalık skorunun ciddiyeti (yüksek APACHE II ve SAPS III skorları), metabolik bozukluklar, sedatif ve analjezik medikasyonlar, tanı ve tedaviye yönelik girişimler ve buna bağlı uyku yoksunluğu gibi sebeplerden ötürü %20 ile %80 arasında rapor edilmiştir[11, 33, 53].

**Tablo 2.2.** Yoğun Bakım Hastalarında Deliryum İçin Risk Faktörleri[70]

<p><b>Hastaya Ait Faktörler</b></p> <p><i>Yaş</i></p> <p><i>Önceki kognitif bozukluk</i></p> <p><i>Daha önce geçirilmiş deliryum</i></p> <p><i>Hastalık öncesi kişilik</i></p>	<p><b>Farmakolojik Faktörler</b></p> <p><i>Çoklu ilaç tedavisi</i></p> <p><i>İlaç ve alkol bağımlılığı</i></p> <p><i>Psikoaktif ilaçlar ve alkol kullanımı</i></p> <p><b>Probleme neden olabilen özel ilaçlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Benzodiazepinler</i></li><li>• <i>Antikolinergik ilaçlar</i></li><li>• <i>Narkotikler</i></li></ul> <p><b>Çevresel Faktörler</b></p> <p><i>Aşırı duyuşsal uyarı</i></p> <p><i>İmmobilite veya azalmış aktivite</i></p> <p><i>Sosyal izolasyon</i></p> <p><i>Farklı, yeni bir ortam</i></p> <p><i>Stres</i></p>
<p><b>Perioperatif Faktörler</b></p> <p><i>Postoperatif dönem gidişatı</i></p> <p><i>Operasyonun tipi (ör. Kalça replasmanı)</i></p> <p><i>Acil operasyon</i></p> <p><i>Operasyon süresi</i></p>	
<p><b>Özel durumlar</b></p> <p><i>Yanıklar, AIDS, kırık, hipoksemi, organ yetersizliği, enfeksiyon, metabolik bozukluk (dehidratasyon, elektrolit denge bozukluğu, düşük serum albümini)</i></p>	

**Tablo 2.3.** Yoğun Bakım Deliryumu İçin Risk Faktörlerinin Prevalansı[71]

<b>Risk faktörleri</b>	<b>Sıklık%</b>
Benzodiazepin veya narkotiklerin uygulanması	98
Rektal veya mesane kateteri	79
Görme veya işitme bozukluğu	69
Santral venöz kateterler	67
Hipo veya hiperglisemi (<80 veya >120mg/dl)	52
Hipo veya hipernatremi (<135 veya >145 mEq/L)	50
Hipotermi veya ateş (<36° veya >38°C)	44
Fiziksel kısıtlama uygulanması	41
İleri yaş (>70)	35
Tüp besleme veya TPN	31
Depresyon hikayesi	29
Kardiyojenik veya septik şok	29
BUN/Kreatinin oranı $\geq 18$	27
Renal yetersizlik (kreatinin >2 mg/dl)	21
Konjestif kalp yetersizliği hikayesi	19
Stroke, epilepsi hikayesi	<b>10</b>

Deliryum sebeplerini kolayca hatırlayabilmek için bir ipucu sözcük kümesi geliştirilmiştir[25]. Sebeplerin baş harfleriyle ortaya konmuş olan I WATCH DEATH Tablo 2.4'de açıklanmıştır.

**Tablo 2.4.** Deliryum nedenleri[46]

**I- Infectious:** Ansefalit, menenjit, sifilis, pnömoni, bakteriyemi, sepsisemi, AIDS, sıtma, tifo, üriner enfeksiyon

**W- Withdrawal:** Alkol, barbitüratlar, sedatif-hipnotikler

**A- Acute metabolic:** Asidoz, alkaloz, elektrolit dengesizliği, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri

**T- Trauma:** Geçirilmiş cerrahi, ciddi yanıklar, hipo/hipertermi (Sıcak çarpması), kafa travması, kalça kırığı.

**C- CNS pathology:** Abse, infarkt, hidrosefali, tümör, vaskülit, TIA (Geçici iskemik atak), kronik subdural hematom

**H- Hypoxia:** Anemi, CO zehirlenmeleri, hipotansiyon, pulmoner ve kardiyak yetmezlikler, akut miyokard infarktüsü, aritmiler, aort stenozu.

**D- Deficiencies:** Niasin, tiamin eksiklikleri.

**E- Endocrinopathies:** Hipo/hiper adrenokortikolizm, hipo/hiper glisemi, hipo/hiper tiroidi, akut pankreatit

**A- Acute:** Hipertansif ensefalopati, şok

**T- Toxins/Drugs:** ilaçlar (Tablo 2.5), böcek zehirleri, solventler.

**H- Heavy metals:** Kurşun, manganez, civa

**Tablo: 2.5.** Deliryuma neden olan ilaçlar[47, 72]

<b>Antibiyotikler:</b> Aminoglikozidler, penisilinler, sefalosporinler, sülfonamidler. asiklovir, amfotericin-B, klorakin
<b>Antienflamatuar ilaçlar:</b> ACTH, ibuprofen, indometazin, kortikosteroidler, naproksen, fenilbutazon
<b>Antikolinergik ilaçlar:</b> Antihistaminikler (klorfeniramine, difenhidramin, hidroksizin) Antiparkinson ilaçlar (benztropin, biperidin), antispazmodikler (atropin/homatropin, belladon alkaloidleri, prometazine, skopalamın), nöroleptikler (thorazine, thioridazine, haloperidol, klorpromazine), trisiklik antidepressanlar (amitriptilin, imipramin), thrihexyphenidyl, antikonvulzan ilaçlar (fenobarbital, fenitoin, sodyum valproat) antiaritmikler (quinidine. disopyramide, lidokain)
<b>Antineoplastikler:</b> 5-fluorouracil, sitozin arabinozid, vinkristin, methotrexate, bleomycine, fosfamide, interferon, interlökin
<b>Antiparkinson ilaçlar:</b> Amantadine, karbidopa, levodopa
<b>Analjezikler:</b> Opiatlar, salisilatlar, sentetik narkotikler (meperidin, metadon)
<b>İlaç yoksunlukları:</b> Alkol, barbitüratlar, benzodiazepinler
<b>Sedatif hipnotikler:</b> Barbitüratlar, benzodiazepinler, glutethemide, kloralhidrat
<b>Sempatomimetikler:</b> Amfetaminler, fenilefrin, fenilpronolamine
<b>Antihipertansifler:</b> Propranolol, metildopa, reserpin
<b>Kardiak digitaller:</b> Digital, amiodaron
<b>Diğerleri:</b> Aminofillin, metoklopropamide. bromidler, klorpropamide, simetidine, disülfiram, lityum, metrizamide, metranidazol, propiltiouracil, quinacrine, teofillin, timolol

### 2.4.1. Yoğun Bakımda Sedasyon ve Analjezik Medikasyon

Sedatif ve analjezik medikasyonlar mekanik ventilatörde takip edilen hastalara ağrı ve anksiyeteyi azaltmak için rutin olarak kullanılmaktadırlar[73]. Yapılan çalışmalar ile devamlı intavenöz sedasyon uzamış mekanik ventilasyon ve artmış morbidite ile ilişkili bulunmuştur[74]. Marcantonio ve arkadaşları, deliryum gelişen postoperatif hastalarda çalışırken, benzodiazepin ve meperidinin deliryum gelişme sıklığıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır[75]. Dubois ve arkadaşları opioidlerin (morfin ve meperidin) intravenöz veya epidural kateter yoluyla kullanımının medikal ya da cerrahi yoğun bakım hastalarında deliryum gelişimi ile ilgili olabileceğini göstermişlerdir[23].

Non-narkotik analjezikler, bazı cerrahi müdahale geçirenlerde, deliryum patogenezinde risk faktörü olabilir[76]. Deliryum ile postoperatif meperidin ve benzodiazepinler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Uzun etkili benzodiazepinler, kısa etkili ajanlara nazaran daha fazla deliryum meyline sahiptirler. Aynı şekilde yüksek doz alanlarda meyil daha fazladır[75].

Sedatifler, analjezikler ve deliryum arasındaki geçici ilgi üzerinde yapılan bir çalışmada lorezapamin deliryuma günlük geçişte bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur ve fentanil, morfin ve propofol de artmış risk faktörü ile ilgili bulunmuştur[69].

Benzodiazepin ve opioidler ile deliryum arasındaki ilişkinin ajanların metabolitlerinin farmokokinetik etkilerine mi yoksa ilacın farmakodinamiğine mi bağlı olduğu hala açık değildir. Benzodiazepin ve propofol santral sinir sistemindeki GABA reseptörlerine yüksek afiniteye sahiptirler[77]. Bu GABA-mimetik etkiler deliryojenik olduğuna inanılan nörotransmitterlerin sayısında değişikliğe neden olabilirler[62, 78]. Opioidler ve deliryum arasındaki ilişki benzodiazepinlerle olan ilişki kadar tutarlı değildir. Meperidinin deliryumla ilişkisi birçok yayınlanmış çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen hem fentanil hem de morfin için kanıtlar daha az tatmin edicidir[23, 75, 79].

## 2.5. Yoğun Bakım Deliryumu Tanı Yöntemleri

Yoğun bakımda deliryum insidansı %11-80 gibi çok yüksek olmasına karşın, deliryum tanısı sıklıkla konulamaz ya da yanlış konulur[45, 71, 80, 81]. Deliryumlu hastaların %32-67'si hekimler tarafından fark edilememektedir[72, 82].

Deliryumun tanınması ve tanısını kolaylaştırmak amacıyla birçok skala ve tanı aracı geliştirilmiş olmasına rağmen, yoğun bakım hastaları ile iletişim kurma zorluğu nedeniyle bu yöntemler çoğu hastada kullanılabilir değildir. Yoğun bakımın kendi özel düzenlemeleri ve yoğun bakım hastalarının klinik durumundan dolayı rutin psikiyatrik değerlendirme yapılamamaktadır. Bu nedenle yoğun bakım hastalarına özel skorlama metodları klinik uygulamaya girmiştir[83, 84]. Yoğun bakımda deliryum test sistemleri içinde; CAM-ICU (Confussion Assesment Method for the Intensive Care Unit) ve ICDSC (Intensive Care Deliryum Screening Checklist) metodları ile birçok ciddi yoğun bakım hastası iyi değerlendirilmiş ve bu metodlar yüksek tanısal değerlilik göstermişlerdir[80, 85].

Deliryum tanısı iki adımlı bir süreçtir. İlk olarak hastaların uyarılma seviyeleri ölçülür ve bunun için Richmond Agitation- Sedation Scale (RASS) (Tablo 2.6) kullanılır[86, 87]. Bu skala +4 ile -5 arasında değişen 10 puanlık bir skaladır ve 0 skoru sakin ve uyanık hastayı gösterir. Pozitif RASS skorları +1 (hafif huzursuzluk) ila +4 (tehlikeli ajitasyon) arasında değişir ve agresif semptomatolojiyi gösterir. Negatif RASS skorları; sözel komutlara yanıtızsızlık ile (skorlar -1 den -3) ve fiziksel uyarıya yanıtızsızlığı (skorlar -4 ve -5) belirtir. Eğer hastanın RASS skoru -4 veya -5 ise deliryum değerlendirmesi yapılamaz çünkü hasta uyarılara yanıt veremeyecek durumdadır. Uyarılabilen hastalar için, (RASS skorları -3 ve daha yüksek), deliryum ICDSC veya CAMICU kullanılarak gösterilebilir.

CAM-ICU; Ely ve arkadaşları tarafından yoğun bakım hastalarında deliryumu tanımak için geliştirilmiştir[80]. Yüksek sensitivite (93% - 100%) ve yüksek spesifiteye (89% - 100%) sahiptir[11, 81, 88]. Bu yöntem resim tanımlama, uyanıklık ölçümü, basit evet/hayır soruları ve basit emirler gibi sözel olmayan görevleri belirlemek için

kullanır[89]. CAM-ICU, özellikle formel psikiyatri eğitimi almayan sağlık çalışanları tarafından kullanılmak amacıyla geliştirilmiş olup deliryum tanısı için DSM IV kriterleri ile uyumludur. CAM-ICU, psikiyatrist olmayanlar tarafından en sık kullanılan deliryum değerlendirme aracı olup, uygulaması kolay ve önemli klinik çalışmalarda kullanılabilirliği gösterilmiştir[35, 90]. CAM-ICU'da deliryum varlığını belirlemek için takip edilen dört deliryum kriteri vardır.

- a. Akut mental durum değişikliği veya dalgalı seyir
- b. Dikkat eksikliği
- c. Düşünce yapısının bozulması
- d. Bilinç düzeyinin değişmesi

Bu kriterlerden a ve b'ye c veya d eşlik ediyorsa hasta deliryumda kabul edilir[80, 81].

2001'de Bergeron, Dubois ve arkadaşları ICDSC (Intensive Care Deliryum Screening Checklist)'yi ortaya koymuşlardır[11, 23]. ICDSC deliryum tanısında %94 sensitivite ve %100 spesifite gösterir[11, 81, 85]. ICDSC; DSM kriterlerini baz alan sekiz maddeyi içerir (Tablo 2.7). Bilinç değişikliği, dikkati toplayamama, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon-psikoz, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, uygunsuz konuşma veya duygu durumu, uyku/uyanıklık siklusunun bozulması ve semptomların dalgalanması deliryum kontrol listesinin maddeleridir[11].

**Tablo 2.6.** Richmond Ajitasyon ve Sedasyon Skalası: RASS[86, 87]

Skor	Sınıf	Tanım
+4	<i>Kavgacı</i>	Kavgacı, sert, personel için tehlikeli
+3	<i>Çok ajite</i>	Tüpü veya kateterleri çekiyor, agresif
+2	<i>Ajite</i>	Sık amaçsız hareketleri var, ventilatörle boğuşuyor
+1	<i>Huzursuz</i>	Tedirgin fakat hareketleri agresif veya kaba değil
0	<i>Uyanık, sakin</i>	
-1	<i>Uykulu</i>	Tam uyanık değil, fakat uyanmaya çalışıyor; Sese karşı göz açma/göz kontağı (>10 saniye)
-2	<i>Hafif sedasyon</i>	Sese karşı göz kontağı ile kısa süreli uyanma (<10saniye)
-3	<i>Orta sedasyon</i>	Sese karşı hareket veya göz açma var (Ancak göz kontağı yok)
-4	<i>Derin sedasyon</i>	Sese yanıt yok, fiziksel uyarıya hareket ve göz açma var
-5	<i>Uyandırılmayan</i>	Sese ve fiziksel uyarıya yanıt yok

**Şekil 2.1.** Deliryum değerlendirme

Akut mental durum değişikliği veya dalgalı seyir

- ve

Dikkat eksikliği

- ve

Düşünce yapısının bozulması

- veya

Bilinç düzeyinin değişmesi

**Tablo 2.7.** Yoğun bakım ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Ölçeği[81]

<b>Özellikler (CAM-ICU)</b>	<b>Pozitif</b>	<b>Negatif</b>
<p><b>Özellik 1.</b> Hastanın bilinç durumunda ani değişiklik oldu mu? Bilinci dalgalı seyir gösterdi mi? Başlangıçtan farklı ani bilinç değişikliği olduğunu gösteren kanıt var mı? Son 24 saat içinde davranışlarında dalgalanmalar oldu mu? Yani gelme gitme veya şiddetinde artma azalma oldu mu? <i>Bilgi kaynakları:</i> Hastanın yoğun bakım hemşiresi tarafından 24 saat boyunca seri olarak kaydedilen GKS değerleri, RASS değerleri</p>		
<p><b>Özellik 2.</b> Dikkat bozukluğu Hasta dikkatini toplamakta güçlük çekiyor mu? Hastanın dikkatini sürdürme veya başka yöne yöneltme becerisinde azalma var mı? Randomize A Harfi Testi Hastaya “size bir harf serisi okuyacağım. A harfini işittiğinizde, benim elimi sıkmanızı istiyorum” denir. Normal tonda her saniyede bir harf olacak şekilde listeyi okuyun.</p> <p><b>S A V E A H A A R T</b></p> <p>Doğru sayısı 8’in altında ise deliryum lehine pozitif yorumlanır.</p>		
<p><b>Özellik 3.</b> Düşünce organizasyonunun bozulması, kombine skor 4’den az ise pozitif. Hastanın düşünceleri karışık veya anlamsız mı? Tutarsız veya konu dışı, anlamsız veya mantıksız düşünce akışı ya da konudan konuya tahmin edilemeyen geçişlerin olması gibi. Hasta ventilatörde ise, şu sorulara cevap verebiliyor mu?</p> <p><b>3A: Cevaplar (Evet/Hayır)</b> Taş suda yüzer mi? Balık denizde mi olur? Bir kilogram iki kilogramdan daha mı ağırdır? Çivi çakmak için çekiç mi kullanılır?</p> <p>2’den fazla yanlış yaptı mı?</p> <p><b>3B: Komut</b> Hasta değerlendirme sürecinde soruları ve emirleri takip edebiliyor mu? Bu kadar parmağınızı kaldırın (değerlendirmeci hastanın görebileceği mesafede 2 parmağını kaldırır). Şimdi aynı hareketi öbür elinizle yapın (parmak sayısını tekrar göstermeden)</p>		
<p><b>Özellik 4.</b> Bilinç düzeyinde değişiklik. Aşırı alert, letarjik, stupor, koma</p>		
<p><b>DELİRYUM</b> (Özellik 1 ve 2 ve özellik 3 veya 4’den biri)</p>		

**Tablo 2.8.** Yoğun Bakım Deliryum Tarama Kontrol Listesi[11]

<b>ICDSC</b>	<b>Skor</b>
Bilinç Düzeyinin Değişmesi	
Dikkatsizlik	
Oryantasyon Bozukluğu	
Halusinasyon-Delüzyon-Psikoz	
Psikomotor Ajitasyon veya Gerileme	
Uygunsuz (Münasebetsiz) Konuşma ve Duygu Durumu	
Uyku/Uyanıklık Döngüsünün Bozulması	
Semptomların Dalgalanması	
Toplam skor 0-8 <b>Deliryum = 4 puan ve üzeri</b>	
<p><b><i>Bilinç Düzeyinin Değişmesi</i></b> Hafif ya da orta düzeyde bir uyarıya gereksinim olan “1 Puan” Normal uyanıklık “0 Puan” Normal uyarıya aşırı yanıt “1 Puan”</p> <p><b><i>Dikkatsizlik</i></b> Bir konuşma ya da komutu takip etmede güçlük. “1 puan”</p> <p><b><i>Oryantasyon Bozukluğu</i></b> Zaman, mekân ya da kişi kavramlarında belirgin hata yapıyor. “1 Puan”</p> <p><b><i>Halusinasyon-Delüzyon-Psikoz</i></b> Halusinasyona bağlı belirgin bulgu veya davranış belirtisi. ”1 puan”</p> <p><b><i>Psikomotor Ajitasyon veya Gerileme</i></b> İlave sedatif ilaçların kullanımını gerektiren hiperaktivite veya engelleme gereken ajitasyon. Hipoaktivite veya belirgin psikomotor yavaşlama. “1 Puan”</p> <p><b><i>Uygunsuz (Münasebetsiz) Konuşma ve Duygu Durumu</i></b> Yersiz, bozuk veya anlamsız konuşma, duygu durumunda uygunsuzluk “1 puan”</p> <p><b><i>Uyku/Uyanıklık Döngüsünün Bozulması</i></b> Gece 4 saatten az uyuma veya sık sık uyanma ya da günün çoğunu uykuda geçirme. “1 puan”</p> <p><b><i>Semptomların Dalgalanması</i></b> Yukarıdaki semptomlarda 24 saatten fazla süren dalgalanma. “1 Puan”</p>	

## 2.6. Klinik Tablo

Deliryumda klinik çok çeşitlidir. Belirtileri fark edilmeyecek kadar hafif, yaşamı tehdit edecek kadar ciddi veya bunların arasında bir yerde olabilir. Deliryum öncesinde hastada çoğu kez huzursuzluk, anksiyete, irritabilite ve uyku bozuklukları gibi belirtiler ortaya çıkar. Kognitif alanda bozukluklarla birlikte dikkat, uyku-uyanıklık siklusu ve psikomotor davranış bozuklukları klinik tablonun ana belirtileridir[71].

Amerikan Psikiyatri birliğinin bu sendromla ilgili kriterleri içinde klinik tablonun akut bir şekilde başlaması, gün içindeki seyrinin düzensiz olması, disorganize düşünce, düşünceleri odaklama kabiliyetinde azalma vardır. Ayrıca deliryumlu hastalarda, bilinç seviyesinde değişimler, algı ve konsantrasyon bozukluğu, uyku-uyanıklık sikluslarının bozulması, dezoryantasyon ve bellek bozuklukları vardır[1, 47].

Deliryumun en tipik özelliği akut, saatler veya günler içinde ani olarak başlamasıdır. Gün içindeki seyrinde değişiklik ve düzensizlik de vardır. Klinik görünümdeki geçici değişimler deliryumun önemli bir diğer özelliğidir. Tanıda kargaşaya yol açan da deliryumun bu özelliğidir[6, 47]. Kognitif fonksiyonlarda bozulmalar vardır.

- Bilinç bozuklukları
- Yönelim (oryantasyon) bozuklukları
- Algı ve dikkat bozuklukları
- Bellek bozuklukları
- Soyut düşünmede bozukluk
- Yargılama bozukluğu

Dikkat bozukluğu; hastanın anormal uyarılabilirlik, şaşkınlık veya konsantrasyon güçlüğü göstermesi olarak kabul edilir[91]. Deliryumdaki hastada, dikkat her zaman bozulmuştur. Hastanın uyarana yanıtı artmış ya da azalmıştır[47]. Hasta dikkatini toplamada, sürdürmede, yöneltmede çeşitli derecelerde başarısızdır.

Hastada, Őuur bulanıklığından komaya uzanan bilinç deđiŐiklikleri görülebilir. Çoğu kez kendisinin ve çevrede olup bitenlerin net olarak farkında değildir. Bilincinde gün boyu dalgalanmalar olabilir[91].

Deliryumda, psikomotor etkinlik düzeyi deđiŐmiŐtir; hipoaktif ya da hiperaktif olmasına göre, psikomotor etkinlik artmış ya da azalmıştır[47, 92]. Psikomotor etkinliği artmış hastalar; huzursuz, hiperaktif, ajite ve eksitedirler. Psikomotor etkinliğin azaldığı hastalar; sessiz, sakin, uykulu ve hareketsizdirler. Hastaların çoğunda görülen, hipoaktif ve hiperaktif durumlardan birinden diğerine gidip gelmelerin olduğu miks tablodur[92].

Deliryumdaki hastanın, uyku-uyanıklık döngüsü bozulmuştur. Gece gündüz sikluslarının bozulması gündüz aşırı uyuklamalarına ve normal dirinal ritmin bozulmasına neden olur. Bütün gece ya da gecenin çoğunda uyanık ve ajite olan hasta, gündüz saatlerinde uyuyabilir. Uyku bozukluğu deliryumu baŐlatabilir veya var olanı Őiddetlendirir[47].

Bellek bozukluğu belirgindir. Özellikle anlık (ok yakın) ve yakın bellek bozular. Hastadaki bellek kusurları, dikkat bozukluğu ve algısal yanılığlar hipokampüsün yetersizliği sonucudur[47].

DüŐüncenin oluşumu, süreci, içeriği, dinamiği konusunda bozukluklar olur. Düşünce, karmaşık-düzensiz (disorganize) ve manasızdır (incoherent). ÇađrıŐımlar, dağınık ve bağlantısızdır. KonuŐurken konudan konuya atlarlar, konuşma duraklamalar, tekrarlamalarla ŐamalaŐır. İ ve dıŐ uyarılar hastanın dikkatini kolayca ekebileceğinden, hastayı belli bir konuda tutmak güçtür[93].

Deliryumlu hastalarda emosyonel dengesizlik veya uygun olmayan emosyonlar görülür. En sık rastlanan duygulanım bozuklukları; anksiyete, korku, irritabilite, kızgınlık, öfori ve apatidir.

Deliryumun en belirgin özelliği oryantasyon bozukluğudur. Deliryumda oryantasyon bozukluğu, en erken gelişen ve iyileşme dönemine kadar devam eden bir süreçtir. Hastalarda önce zaman daha sonra yer oryantasyonu bozulur[46, 63]. Günün hangi saatinde olduğunu bilmemek deliryumda duyarlı bir belirtidir.

## 2.7. Deliryum Gelişiminin Önlenmesi

Yoğun bakım hastalarında prevalansı oldukça yüksek olan bu sendromun tanınması kadar gelişiminin önlenmesi de önemlidir. 70 yaş üstü 852 genel medikal hastanın incelendiği bir deneyde, deliryum gelişimi için primer önleme çalışmaları; deliryum gelişiminde %40 azalma ile sonuçlanmış[35]. Çalışmanın protokolü risk faktörlerinin azaltılması üzerine odaklanmış olup; hastanın gönüllü eğitimciler ve hemşirelerce reoryantasyonu, hasta için günde üç kez kognitif stimülatör aktivitenin sağlanması, uyku/uyanıklık periyodlarının normalizasyonu için non-farmakolojik uyku protokolünün uygulanması, erken mobilizasyon aktiviteleri ve çeşitli hareket egzersizleri, kateterlerin zamanında çıkarılması, muayenelerin sınırlandırılması, gözlük lens, işitme cihazı gibi kulak implantlarının kullanımının erken düzenlenmesi gibi uygulamalar yapılmış.

Deliryum çoğu zaman yoğun bakımda kaçınılmaz iken yine de gerekli tedbirler alınmalıdır. Uyku ve uyanıklık siklusunun düzenlenmesi, kateterlerin zamanında çekilmesi, erken mobilizasyon, gereksiz gürültü, ışık ve diğer uyaranların minimize edilmesi ve sık reoryantasyon gibi hasta yönetiminin ana ilkelerine dikkat edilmelidir.

Sedatif ve analjezik ajanların hasta konforunda çok önemli bir rolü olmasına rağmen bu ilaçların gereksiz ve fazlaca kullanımı önlenmelidir. Sedasyon ara dilimleri uygulanmalı, hasta bazlı hedefe yönelik sedasyon uygulaması yapılmalıdır[74, 94, 95]. Ayrıca ağrı kontrolü deliryumun önlenmesinde önemli bir komponenttir. Ailenin ve hasta bakımını üstlenen ekibin deliryum konusunda bilgilendirilmesi, eğitilmesi deliryumun önlenmesi ve geliştikten sonra tanınabilmesi için çok önemlidir[47].

## 2.8. Deliryumun Tedavisi

Deliryum tedavisi altta yatan nedene yönelik tedaviler ve deliryum belirtilerinin tedavisinden oluşur. Tedavi yaklaşımları çevresel, psikososyal ve farmakolojik olarak sınıflandırılabilir. Çevresel ve psikososyal yaklaşımlar, yönelimin sağlanması (saat, takvim), uyarıların denetlenmesi, sessiz ve uygun ortamın sağlanması, ailenin eğitimi ve katılımının sağlanması, yeterli sıvı ve beslenmenin sağlanması olarak sıralanabilir[70, 96-98].

Deliryum geliştikten sonra tedavi iki yaklaşım şekliyle özetlenebilir. Birincisi deliryumu başlatan geri döndürülebilir tüm nedenlerin ortadan kaldırılması, ikincisi de semptomatik ilaç tedavisidir.

Deliryumu önlemek adına risk faktörlerini ortadan kaldıracı yaklaşım ve deliryuma sebep olabilecek kritik hastalık ile ilişkili patolojilerin (hipoksi, hipotansiyon, hipoglisemi, elektrolit imbalansı, dehidratasyon vb.) çözülmesi sonrası deliryum geliştiği takdirde medikal tedaviye geçilir.

Antipsikotik nöroleptik ilaçlar günümüzde deliryum tedavisinde ilk tercihtirler. Haloperidol, yoğun bakımda deliryum tedavisinde en sık kullanılan tipik antipsikotik ilaçtır. Society of Critical Care Medicine (SCCM) kılavuzunda ve American Psychiatry Association(APA) kılavuzunda önerilen medikal tedavidir[73, 99]. Tipik antipsikotik haloperidol, D2 dopamin reseptör blokajı yaparak halüsinasyon, delüzyon ve sanrıların tedavisinde etkilidir. Klinik çalışmalarda optimal dozu ve tedavi rejimi belirlenmemiştir. Ancak SCCM tarafından hiperaktif deliryum tedavisinde 2 mg intravenöz olarak önerilmektedir. Ajitasyonun sürdüğü müddet her 15 dakikada bir önceki doz ikiye katlanarak tekrar uygulanması önerilmektedir. Yoğun bakım hastalarında olağan doz 4-20 mg/gün aralığında olmakla beraber akut ajitasyon tedavisinde daha yüksek dozlara gereksinim olabilir[73]. Kalisvaart ve arkadaşları düşük doz haloperidol profilaksisi sonrası kalça cerrahisinden iyileşen yaşlı hastalarda deliryumun ciddiyeti ve süresinin azaldığını göstermişlerdir[100]. Milbrandt ve arkadaşları retrospektif olarak yaptıkları bir

çalışmada mekanik ventilasyondaki haloperidol alan 93 hasta ile haloperidol almayan 906 hastayı kıyaslamışlardır. Haloperidol alan hasta grubunda mortalite daha az bulunmuştur[2]. Haloperidolün oral, intramuscular ve intravenöz kullanımı mevcuttur. Özellikle yoğun bakım hastaları için ve acil durumlarda hızlı etki gösterebilmesi nedeniyle intravenöz haloperidol önemli bir avantaja sahiptir.

Haloperidol kullanımında Dopamin tip 2 reseptör blokajı nedeniyle ekstraprimidal semptomlar (EPS) özellikle akatizi görülebilir. Ekstraprimidal semptomlar haloperidolün oral formunun kullanımında daha sık görülmektedir[101]. Haloperidol QT uzaması öyküsü olan veya 450 milisaniye'den fazla QT uzaması bulunan hastalarda temkinli kullanılmalıdır. 223 yoğun bakım hastası ile yapılan bir çalışmada, 24 saatten uzun süre veya 35 mg/gün'den daha fazla haloperidol alan veya 500 milisaniye üzeri QT uzaması bulunan hastaların %3.6'sında "torsades de pointes" görülmüş[102]. Ayrıca hipotansiyon ve nöroleptik malign sendrom dikkat edilmesi gereken diğer yan etkilerdir.

Son dönemlerde yoğun bakım deliryum tedavisinde atipik antipsikotiklere ilgi artmıştır. Atipik antipsikotikler haloperidole nazaran dopamin D2 reseptörleri yerine serotonin tip 2 (5-HT<sub>2</sub>) reseptörlerini bloke eder. D2 reseptörlerine minimal afiniteleri mevcuttur[103]. Serotonin 5-HT<sub>2a</sub> ve 5-HT<sub>2c</sub> reseptör subtipleri psikozda önemli rol oynamaktadır. Atipik antipsikotikler beyin psikoz ile ilişkili bölümlerinde dopaminin yayılımını modüle ederek; dopaminin arttığı bölgelerde azalma, yetersizliği olan bölgelerde artış sağlayarak etkinliklerini sağlarlar. Böylece teoride psikoz ve ajitasyon tedavisinde ekstraprimidal yan etkileri minimal göstererek önemli bir performans sergilerler. Olanzapin, risperidon, ketiapin, ziprasidon yoğun bakım deliryumunda kullanılabilir atipik antipsikotik ajanlardır[4, 37, 39, 104]. Yapılan çalışmalar sonucunda atipik antipsikotik ilaçlar haloperidol kadar etkin bulunmuşlardır[4, 39, 104]. Bu ilaçların kullanımını kısıtlayan en önemli engel sadece oral formda olmalarıdır. Ayrıca atipik antipsikotiklerin deliryum tedavisinde optimal dozları bilinmemektedir. En önemli yan etkileri antihistaminik etkiye bağlı sedasyon, antikolinergik etkiye bağlı ağız kuruluğu ve taşikardi,  $\alpha$ -blokaja bağlı ortostatik hipotansiyondur[103].

Yoğun bakımda sedasyon için çok sık kullanılan benzodiazepinler, deliryum yönetimi için tavsiye edilmezler. Benzodiazepinlerin amnestik özellikleri, tehlikeli ve hoş olmayan prosedürler uygulanırken bu ajanları özellikle kullanışlı yaparlar. Güvenilir popülasyonlarda, altta yatan demansı olan yaşlı hastaların bir kısmında benzodiazepinler konfüzyon ve ajitasyonu arttırabilirler.

### 3.YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilimdalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YBÜ) yapılan retrospektif, gözlemsel bir klinik çalışmadır.

Araştırmamız 1 Ocak 2017 -31 Mayıs 2017 tarihleri arasında, 24 saatten uzun süre yoğun bakımda kalmış, 18 yaşından büyük, intrakranial patolojisi olmayan hastaları kapsamaktadır.

Bu tarihler arasında yoğun bakımda takip ve tedavisi yapılmış hastaların dosyaları incelenerek deliryum taraması yapıldığı tespit edilmiş 180 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 180 hastanın 60'ında deliryum geliştiği görülmüştür. Deliryum gelişen hastalar tedavi amacıyla yapılan medikasyona göre iki grupta incelenmiştir. Sadece ketiapiin ile tedavi edilen 30 hasta birinci grup (G1) olarak, ketiapiin ve haloperidol infüzyonu kombine tedavisi almış olan diğer 30 hasta ikinci grup (G2) olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, eşlik eden hastalıkları, giriş APACHE II ve SOFA skoru değerleri, CAM-ICU ve RASS değerlendirmeleri, sedasyon (propofol, midazolam, fentanil, remifentanil) uygulanan gün sayısı, mekanik ventilasyon gün sayısı, hemofiltrasyon ve vasopressör ihtiyacı olan gün sayısı, deliryum gün sayısı, yoğun bakım ve hastane yatış süreleri, sağ kalım bilgisi hastaların dosyalarından ve epikriz raporlarından öğrenilerek hasta takip formuna (Ek-1) kaydedilmiştir. Hematolojik ve romatolojik hastalık nedeniyle tedavi edilen hasta grubu immünsuprese hastalar olarak tarif edilmiştir.

Deliryum gelişen hastalar iki grupta tedavi etkinliği açısından incelendiler. Uygulanan tedavinin, deliryum gün sayısı, mekanik ventilasyon gün sayısı, hastane ve yoğun bakımda geçirilen gün sayısı ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yaratıp yaratmadığı incelenmiştir.

Ayrıca deliryum gelişen ve gelişmeyen hastalar, deliryum insidansı, risk faktörleri, deliryum etyolojisi açısından incelenmiştirler. Deliryum gelişen ve gelişmeyen hastalar mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ve hastane yatış süreleri, mortalite açısından kıyaslanarak, deliryumun hasta prognozuna etkisi araştırılmıştır. Veriler tablolara ve grafiklere yerleştirilirken deliryum gelişen günler “*deliryum (+)*”, deliryum gelişmeyen günler “*deliryum (-)*” olarak tarif edilmiştir.

Elde edilen veriler GraphPed Prism 7 programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak nitel değişkenlerde sayı ve oran, nicel değişkenlerde ise ortalama±standart sapma verildi. Ölçümle elde edilen değişkenler bakımından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test olarak Student's t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler bakımından ilişki ya da gruplar arası farklılık incelemesinde ki-kare ve Fisher testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin korelasyonu açısından Pearson testi kullanılmıştır.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Ek 1. Hasta takip formu**

# YOĞUN BAKIM HASTALARINDA DELİRİUM TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLARIN ETKİNLİĞİNE RETROSPEKTİF BAKIŞ

## HASTA TAKİP FORMU

HASTA PROTOKOLÜ:

HASTANIN ADI SOYADI:

YAŞ:

CİNSİYET: K/E

BOY:

KİLO:

## PRİMER TANI

- SEPSİS       İMMUN SUPRESYON       SOLUNUM YETM.       TRAVMA
- KARDİYAK       PNÖMONİ       RESPİRATUAR
- HEMATOLOJİK-ONKOLOJİK
- DİĞER(yazınız)

## CERRAHİ-MEDİKAL

- MEDİKAL       PLANLI CERRAHİ
- ACİL CERRAHİ

## EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

- KARDİYAK       İMMUN SUPRESYON       RENAL HASTALIK
- PULMONER       DİYABET       GİS HAST
- HEMATOLOJİK-ONKOLOJİK
- DİĞER(yazınız)

**GİRİŞ APACHE II:**

**GİRİŞ SOFA:**

**YOĞUN BAKIMA GİRİŞ TARİHİ:**

**ÇIKIŞ TARİHİ:**

**YB KALIŞ SÜRESİ:**

**YOĞUN BAKIMDAN ÇIKIŞ ŞEKLİ:**

YAŞAYAN

EX

**Çalışma Takip Formu:**

Hastanın Adı :  
Cinsiyeti :  
Yaş :  
Protokol numarası :  
Tanı :  
Eşlik eden hastalıklar :  
Giriş APACHE II :  
Giriş SOFA :  
Mekanik ventilasyon süresi :  
YBÜ kalış süresi :  
RASS -1/0/1 gün süresi :  
Deliryum günleri :  
Deliryum olmayan günler :  
Şok günleri :  
Hemofiltrasyon ihtiyacı :  
Yoğun bakımdan çıkış şekli: (Sağ / EX) :

<b>GÜNLER</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>DELİRİUM TEDAVİSİ</b>					
<b>RASS</b>					
<b>CAM-ICU</b>					
<b>REMİFENTANİL (MGR/24HR)</b>					
<b>FENTANİL (MCGR/24HR)</b>					
<b>MİDAZOLAM (MG/24HR)</b>					
<b>DEXMETODOMİDİN (MGR/24HR)</b>					
<b>KETİAPİN (MGR/24HR)</b>					
<b>HALOPERİDOL (MGR/24HR)</b>					
<b>VAZOPRESSÖR KULLANIMI</b>					
<b>MEKANİK VENTİLASYON</b>					
<b>SOFA TOPLAM</b>					

<b>GÜNLER</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>WBC</b>					
<b>HB</b>					
<b>HCT</b>					
<b>PLT</b>					
<b>CRP</b>					
<b>PCT</b>					
<b>NA</b>					
<b>MG</b>					
<b>KREATİNİN</b>					
<b>GLUKOZ</b>					
<b>LAKTAT</b>					
<b>PaO2/FiO2</b>					

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde takip ve tedavileri yapılmış olan toplam 180 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 60'ında (%33.3) deliryum gelişmiştir, 120'sinde (%66.6) deliryum gelişmemiştir. Deliryum gelişen hastalar, tedavi amacıyla yapılan medikasyona göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 (G1) sadece ketiapin ile tedavi edilirken Grup 2 (G2)'nin tedavisine ketiapine ek olarak haloperidol infüzyonu da eklenmiş. Her iki grupta 30 adet hasta bulunmaktadır.

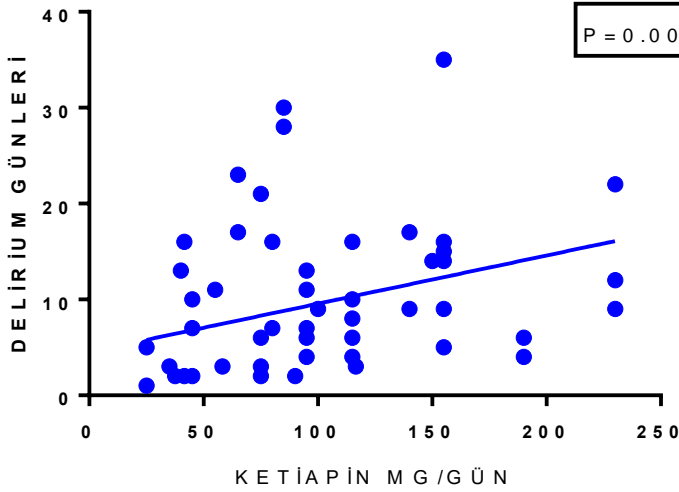
Deliryum gelişen hastalarda her iki grup deliryum gelişen ve gelişmeyen günler açısından incelendiğinde; birinci grupta deliryum gelişen gün sayısı  $8.3 \pm 5.8$ , ikinci grupta  $10.3 \pm 9.1$  ve her iki grupta da deliryum gün sayısı benzerdir ( $p=0.3$ ). Birinci grupta deliryum gelişmeyen günler  $10 \pm 10.8$ , ikinci grupta  $12.7 \pm 10.8$  bulundu ve her iki grupta da deliryumsuz gün sayısı benzerdir ( $p=0.3$ ). Birinci gruptaki hastaların RASS-1/0/1 gün sayısı  $18.5 \pm 14.7$ , ikinci gruptaki hastaların  $22.5 \pm 17.7$  olarak bulundu; her iki grup sedasyon ihtiyacı ve uyanık geçirdiği gün açısından benzerlik gösterdi. Hastaların günlük ketiapin tedavi dozuna bakıldığı zaman birinci grup  $93.4 \pm 52.2$  mg/gün ikinci grup  $97.3 \pm 55.8$  mg/gün olarak bulundu ve her iki grupta benzer miktarda ketiapin ile tedavi uygulanmış. ( $p=0.7$ ), (Tablo 4.1.)

**Tablo 4.1.** Deliryum gelişen ve gelişmeyen günler, RASS, tedavi

	<b>Grup 1 n=30</b>	<b>Grup 2 n=30</b>	<b>p</b>
<b>Deliryum gelişen günler</b>	$8.3 \pm 5.8$	$10.3 \pm 9.1$	0.3
<b>Deliryum gelişmeyen günler</b>	$10 \pm 10.8$	$12.7 \pm 10.8$	0.3
<b>Ketiapin mg/gün</b>	$93.4 \pm 52.2$	$97.3 \pm 55.8$	0.7
<b>RASS -1/0/1 gün sayısı</b>	$18.5 \pm 14.7$	$22.5 \pm 17.7$	0.3

Deliryum görülen hastalarda deliryum gün sayısı ile ortalama ihtiyaç duyulan günlük ketiapin miktarı arasındaki ilişkiye bakıldığı zaman; deliryum gün sayısı arttıkça hastaların deliryum tedavisi için ihtiyaç duyulan günlük ketiapin miktarı anlamlı şekilde artmış ( $p=0.006$ ), (Grafik 4.1.).

**Grafik 4.1.** Deliryum gün sayısı ve deliryum tedavisi



**Tablo 4.2.** Deliryum tedavisinin yatış sürelerine etkisi

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>p</b>
<b>Yoğun bakım kalış süresi</b>	24.5±17.4	28.1±22	0.4
<b>Hastane kalış süresi</b>	51.8±24.3	45.7±22	0.3

Deliryum tedavisi olarak sadece ketiapin alan birinci gruptaki hastaların yoğun bakım kalış süresi 24.5±17.4 gün iken ketiapin ve haloperidol tedavisini beraber alan ikinci gruptaki hastaların 28.1±22 gündür ( $p=0.4$ ). Birinci gruptaki hastaların hastane yatış süresi 51.8±24.3 gün, ikinci gruptaki hastaların hastane yatış süresi 45.7±22 gündür ( $P=0.3$ ). Deliryum tedavisi için sadece ketiapin alan hastalarla, ketiapin-haloperidol

kombine tedavisi alan hastalarda benzer yoğun bakım ve hastane yatış süreleri gözlenmiştir (Tablo 4.2.).

**Tablo 4.3.** Şok, mekanik ventilasyon, hemofiltrasyon

	<b>G1</b> <b>n=30</b>	<b>G2</b> <b>n=30</b>	<b>p</b>
<b>Mekanik ventilasyon gün süresi</b>	19.5±17.5	21.9±20.8	0.6
<b>Şok gün süresi</b>	10.4±11.6	11.2±10.7	0.8
<b>Hemofiltrasyon gün süresi</b>	4.5±9.8	2.1±7	0.3

Deliryum görülen hastalar şok, mekanik ventilasyon ve hemofiltrasyon ihtiyacı açısından incelendiğinde, G1'deki hastalara 19.5±17.5 gün mekanik ventilasyon uygulanırken G2'deki hastalara 21.9±20.8 gün uygulanmıştır. Birinci gruptaki hastalarda 10.4±11.6 gün şok gelişirken ikinci grupta 11.2±10.7 gün şok gelişmiştir. Hemofiltrasyon ihtiyacı G1'de 4.5±9.8 gün olurken G2'de 2.1±7 gün olmuştur. Gruplar arasında mekanik ventilasyon gün sayısı, şok gün sayısı, hemofiltrasyon gün sayısı açısından deliryum süresi ve tedavisini anlamlı şekilde etkileyecek farklılık görülmemiştir. (Tablo 4.10.)

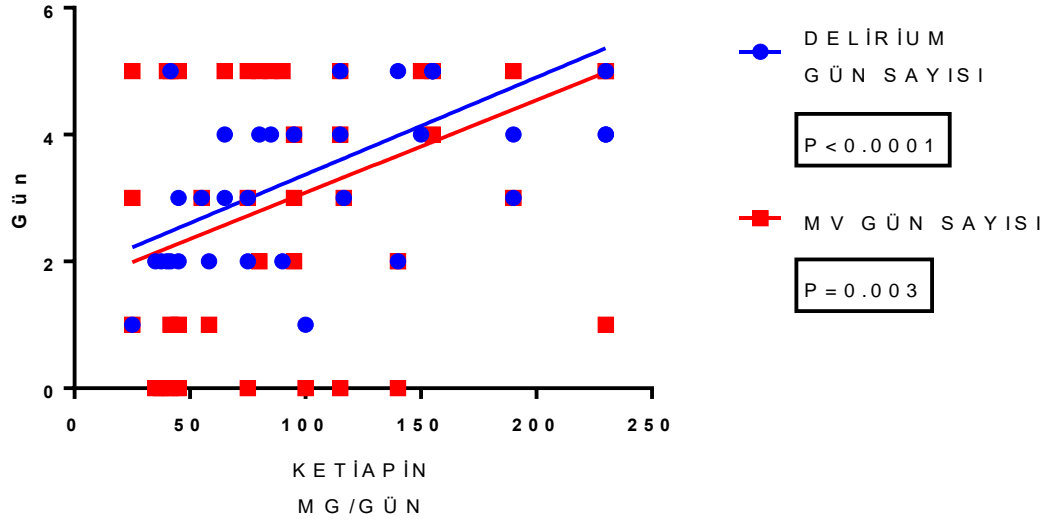
**Tablo 4.4.** İlk deliryum görülmesi sonrası 5 günlük tedaviye yanıt

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>p</b>
<b>Ketiapin mg/gün</b>	93.4±52.2	97.4±55.8	0.7
<b>Sedasyon gün sayısı</b>	2.4±2	2.8±2	0.4
<b>Deliryum gün sayısı</b>	3.2±1.3	3.4±1.1	0.4
<b>Şok gün sayısı</b>	1.4±2	1.5±1.9	0.8
<b>Mekanik ventilasyon gün sayısı</b>	2.7±2.2	3.3±2	0.3

Her iki gruptaki hastalarda, deliryum görüldüğü ilk günden sonraki beş gün boyunca (kısa dönem) deliryum, sedasyon, şok, mekanik ventilasyon gün sayısı açısından kıyaslama yapılarak gruplar arasındaki tedavi etkinliği ölçüldü. Birinci grupta tedavi için ketiapin 93.4±52.2 mg/gün verilirken ikinci grupta 97.4±55.8 mg/gün verilmiştir ve kombine tedavi uygulanan hastalarda kısa dönemde ihtiyaç duyulan günlük ketiapin dozunda anlamlı azalma görülmemiştir (p=0.7). Hastalarda deliryum görüldüğü ilk günden sonraki beş gün içinde gelişen deliryum gün sayısı G2’de 3.2±1.3 gün, G2’de 3.4±1.1 gündür ve her iki grupta ilk beş gün içinde deliryum gün sayısında anlamlı farklılık yoktur (p=0.4). Her iki gruptaki hastalar ilk beş gün benzer dozlarda ketiapin ile tedavi edilebilirken, deliryum gün sayısı da benzerlik göstermiştir. Her iki gruba uygulanan tedavi kısa dönem içinde (deliryum geliştikten sonraki ilk beş gün) etkinlik açısından farklı bulunmamıştır.

İlk beş gün sedasyon gün sayısı G1’de 2.4±2 gün, G2’de 2.8±2 gün, şok gün sayısı G1’de 1.4±2 gün, G2’de 1.5±1.9 gün, mekanik ventilasyon gün sayısı G1’de 2.7±2.2, G2’de 3.3±2 gündür. Her iki gruba uygulanan tedavilerin etkinliği benzerlik gösterirken, bu gruptaki hastaların sedasyon, şok ve mekanik ventilasyon durumları istatistiksel olarak anlamlılık yaratmayacak şekilde benzer bulunmuştur (Tablo 4.4.).

**Grafik 4.2.** Deliryum geliştikten sonraki 5 gün süresince deliryum ve mekanik ventilasyon gün sayısı ile deliryum tedavisi arasındaki ilişki



Deliryum geliştikten sonraki ilk beş gün boyunca deliryum gün sayısı arttıkça deliryum tedavisi için ihtiyaç duyulan günlük ketiapin miktarıda anlamlı bir şekilde artmıştır, ( $p < 0.0001$ ). Ayrıca deliryum geliştikten sonraki ilk beş gün mekanik ventilasyon gün sayısı arttıkça, deliryum tedavisi için gerekli olan günlük ketiapin miktarı da anlamlı olarak artmıştır, ( $p = 0.003$ ), (Grafik4.2.).

**Tablo 4.5.** Deliryum gelişen hastaların özellikleri

	Deliryum gelişen hastalar			p
	G1	G2	Toplam	
<b>Cinsiyet</b>				0.7
Erkek	16/ (%53)	18/ (%60)	34/ (%57)	
Kadın	14/ (%47)	12/ (%40)	26/ (%43)	
<b>Solunum yetmezliği</b>				0.5
Var	21/ (%70)	19/ (%63)	40/ (%67)	
Yok	9/ (%30)	11/ (%37)	20/ (%33)	
<b>Sepsis</b>				0.4
Var	19/ (%63)	22/ (%73)	41/ (%68)	
Yok	11/ (%37)	8/ (%27)	19/ (%32)	
<b>Şok</b>				0.2
Var	24/ (%80)	27/ (%90)	51/ (%85)	
Yok	6/ (%20)	3/ (%10)	9/ (%15)	
<b>Hemofiltrasyon uygulaması</b>				0.5
Var	8/ (%27)	6/ (%20)	14/ (%23)	
Yok	22/ (%73)	24/ (%80)	46/ (%77)	
<b>Mortalite</b>				0.4
Yaşayanlar	16/ (%53)	19/ (%63)	35/ (%58)	
Ölenler	14/ (%47)	11/ (%37)	25/ (%42)	

Cinsiyet dağılımı açısından G1'e dahil olan hastaların 16'sı (%53) erkek, 14'ü (%47) kadın iken; G2'ye dahil olan hastaların 18'i (%60) erkek, 12'si (%40) kadındır. Deliryum gelişen hastaların yaş dağılımına bakıldığında zaman G1'in ortalaması 62.1±15.3, G2 ortalaması 65.8±11.5 olarak bulundu. Her iki gruptaki hastaların demografik özellikleri benzerlik göstermektedir.

Deliryum gelişen hastalarda solunum yetmezliği, sepsis, şok, hemofiltrasyon ihtiyacı gibi risk faktörleri, her iki grubun deliryum tedavisinin etkinliğinde anlamlı farklılık yaratmayacak şekilde benzer dağılımlar göstermektedir. Mortalite durumu açısından bakıldığında G2'deki hastaların 14'ü (%47) hayatını kaybederken, G2'de 11 hasta (%37) hayatını kaybetmiş, hastalık şiddeti açısından her iki grup birbirine yakın prognoz göstermiştir. Prognoz açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlılık taşımamaktadır (p=0.4), (Tablo 4.5.).

**Tablo 4.6.** Deliryum gelişen hastaların yoğun bakım giriş özellikleri

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (ortalama+ss)</b>	62.1±15.3	65.8±11.5	0.2
<b>Giriş APACHE II (ortalama+ss)</b>	18.8±7.5	21.3±8.2	0.2
<b>Giriş SOFA (ortalama+ss)</b>	5.9±4	5.3±3.6	0.5

Hastalar risk skorları açısından incelendiğinde giriş APACHE II skoru ilk grupta 18.8±7.5, ikinci grupta 21.3±8.2 olarak bulundu. Birinci grubun giriş SOFA ortalaması 5.9±4, ikinci grubun 5.3±3.6 olarak bulundu. Her iki gruptaki hastalar giriş risk skorlarına bakılarak yapılan değerlendirme sonucunda istatistiksel olarak anlamlılık yaratmayacak şekilde benzer hastalık ciddiyeti taşımaktadır (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.7.** Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

	<b>Deliryum gelişen</b>	<b>Deliryum gelişmeyen</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>	
<b>Hasta sayısı (n)</b>	60(%33,3)	120(%66,6)	180		
<b>Cinsiyet(K/E) (%)</b>	26/34 (%43/%57)	46/74 (%38/%62)	72/108 (%40/%60)	0.5	
<b>Yaş (ortalama±ss)</b>	63.9±13.5	55.9±13	58.6±13.7	0.0002	
<b>Kabul nedeni</b>	Medikal(n) (%)	42 (%70)	40 (%33,3)	82(%45,5)	<0.0001
	Elektif cerrahi(n) (%)	15 (%25)	71 (%59,1)	86(%47,7)	<0.0001
	Acil cerrahi(n) (%)	3 (%5)	9 (%7,5)	12(%6,8)	0.7

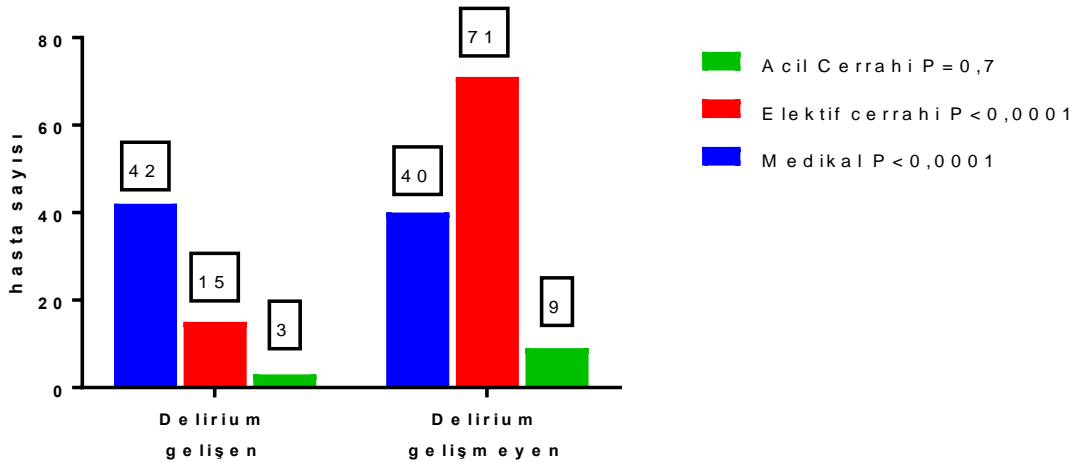
Çalışmamıza 108 (%60) erkek, 72 (%40) kadın toplam 180 hasta alınmıştır. Hastaların yaş dağılımları 18-85 olup ortalaması 58.6±13.7'dir. Hastaların 82'si (%45,5) medikal nedenlerle, 86'sı (%47,7) elektif cerrahi sonrası, 12'si (%6,8) acil cerrahi sonrası yoğun bakıma kabul edilmiştir (Tablo 4.7.).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 60'ında (%33.3) deliryum gelişmiştir. 120'sinde (%66.6) deliryum gelişmemiştir. Deliryum gelişenlerin 26'sı (%43) kadın, 34'ü (%57) erkektir. Deliryum gelişmeyenlerin 46'sı (%38) kadın, 74'ü (%62) erkektir. Deliryum gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet dağılımları açısından aralarında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır. Kadın veya erkek hastalarda deliryum gelişme insidansı açısından aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,5). Deliryum gelişen hastaların yaş ortalaması 63.9±13.5'tir. Deliryum gelişmeyen hastaların yaş ortalaması ise 55.9±13'tür. Hastaların yaşı arttıkça deliryum görülme sıklığı da istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (p=0,0002). Deliryum gelişen gün sayısı ile hastaların yaşları arasındaki ilişkiye bakıldığında, hastaların yaşları arttıkça deliryum gelişen gün sayısında anlamlı artış görülmedi (p=0,15).

Deliryum gelişen hastaların 42'si (%70) medikal nedenlerle, 15'i (%25) elektif cerrahi sonrası, 3'ü (%5) ise acil cerrahi sonrası yoğun bakıma kabul edilmiştir. Deliryum gelişmeyen hastaların 40'ı (%33,3) medikal nedenlerle, 71'i (%59,1) elektif cerrahi sonrası ve 9'u (%7,5) acil cerrahi sonrası yoğun bakıma kabul edilmiştir (Tablo 4.7.).

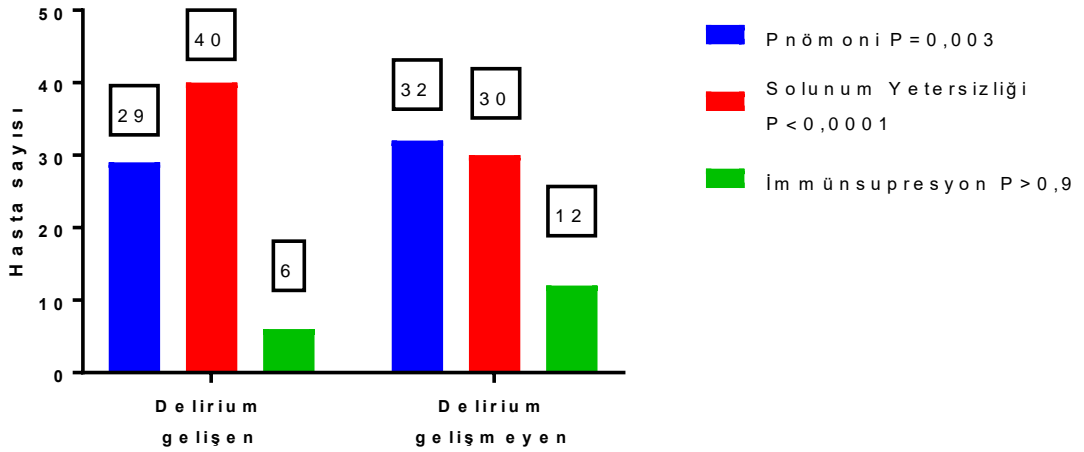
Medikal sebeplerle yoğun bakıma 82 hasta yatırılırken 42'sinde (%51.2) deliryum gelişmiş, cerrahi sebeplerle yatırılan 86 hastanın 15'inde (%25) deliryum gelişmiştir. Medikal nedenlerle yoğun bakıma yatırılan hastalarda cerrahi hastalara göre deliryum insidansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ). Acil sebeplerle operasyon sonrası yoğun bakıma alınan 12 hastanın 3'ünde (%25) deliryum gelişirken 9'unda (%75) deliryum gelişmemiştir. Acil operasyon sonrası yoğun bakımda yatış süresince deliryum görülme insidansında istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmamıştır ( $p = 0,7$ ), (Grafik 4.3.). Ancak hastanemizde travma ve acil cerrahi yoğun bakımı ayrı olarak bulunmakta olduğu için çalışmamızın yapıldığı yoğun bakım birimine çok daha fazla elektif cerrahi sonrası hastalar yatmaktadır. Bu nedenle çalışmamıza acil cerrahi sonrası yoğun bakım hastası yeterince alınmamıştır.

**Grafik 4.3.** Yoğun bakım kabul nedeni ve deliryum



Hastaların 61'i pnömoni nedeniyle yoğun bakıma yatırılmıştır. Pnömoni nedeniyle yatırılan hastaların 29'unda(%48) deliryum gelişmiş olup, bu hasta grubunda deliryum insidansı diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksektir(p=0,003). Hastaların 70'i solunum yetersizliği nedeniyle yoğun bakıma yatırılmışken 40'ında(%57) deliryum gelişmiş olup; bu grup hastalarda diğer hastalara göre deliryum görülme insidansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur(p<0,0001). İmmün supresyona sekonder yoğun bakıma yatırılan 18 hasta mevcuttur. Bu hastaların 6'sında(%33) deliryum gelişmiştir. Diğer hasta gruplarına göre immün suprese hasta grubunda deliryum insidansı açısından anlamlı bir istatistiksel fark görülmemiştir (p>0,9). (Grafik 4.4.)

**Grafik 4.4.** Yoğun bakım giriş tanısı ve deliryum



Hastaların 81'ine onkolojik hastalık eşlik etmektedir. Bu hastaların 11'inde (%14) deliryum gelişirken, 70'inde (%86) deliryum gelişmemiştir. Yoğun bakıma yatırılan onkolojik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde deliryum insidansı diğer hastalara göre düşük bulunmuştur (p<0,0001). Ancak bu hastalar primer olarak onkolojik hastalığın yarattığı klinik tablo ile yoğun bakıma yatırılmış hastalar değildir. Özellikle postoperatif tümör vakaları bu grupta çoğunluğu oluşturmaktadır.

Hastaların 113'üne kardiyak hastalıklar eşlik etmektedir. Bu hastaların 43'ünde (%32) deliryum gelişirken, 90'ında (%68) deliryum gelişmemiştir. Kardiyak hastalığın eşlik ettiği yoğun bakım hastalarında deliryum gelişme insidansı diğer hastalara göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır, (p=0,6).

Hastaların 30'una renal hastalıklar eşlik etmektedir. Bu hastaların 9'unda (%30) deliryum görülürken, 21'inde (%70) deliryum görülmemiştir. Renal hastalığın eşlik ettiği hastalarda deliryum insidansı diğer hastalara göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır, (p=0,7).

Hastaların 15'ine GİS hastalıkları eşlik ederken; 2'sinde (%13) deliryum gelişmiş, 13'ünde (%87) ise deliryum gelişmemiştir. GİS hastalıkları eşlik eden hastalarda deliryum insidansı diğer hastalara göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır, (p=0,14).

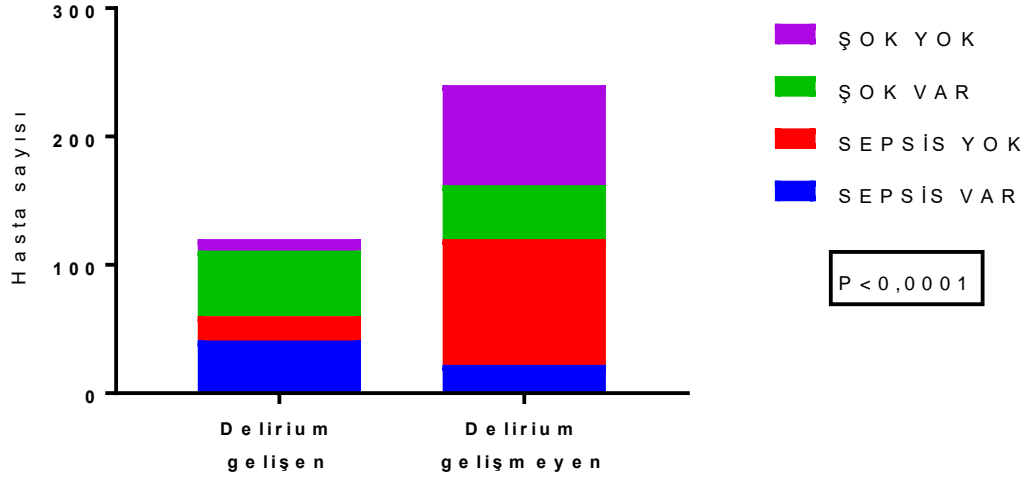
Hastaların 80'ine respiratuar hastalıklar (astım, KOAH, OUAS, restriktif akciğer hastalığı, vb.) eşlik etmektedir. Bu Hasta grubunun 25'inde (%31) deliryum görülürken, 55'inde (%69) deliryum görülmemiştir. Respiratuar hastalıkların eşlik ettiği hastalarda deliryum insidansı diğer hastalara göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p=0,6).

**Tablo 4.8.** Çalışmaya alınan hastaların tanı ve eşlik eden hastalıkları ile deliryum arasındaki ilişki

	<b>Deliryum Gelişen (n) (%)</b>	<b>Deliryum Gelişmeyen (n) (%)</b>	<b>p</b>
<b>Sepsis</b>	41(%65)	22(%35)	<0.0001
<b>Pnömoni</b>	29(%48)	32(%52)	0.003
<b>Solunum yetmezliği</b>	40(%57)	30(%43)	<0.0001
<b>Onkolojik hastalık</b>	11(%14)	70(%86)	<0.0001
<b>Kardiyak</b>	43(%32)	90(%68)	0.6
<b>DM</b>	18(%22)	62(%78)	0.005
<b>Renal hastalık</b>	9(%30)	21(%70)	0.7
<b>GİS hastalıkları</b>	2(%13)	13(%87)	0.14
<b>İmmun supresyon</b>	6(%33)	12(%67)	>0.9
<b>Respiratuvar hastalık</b>	25(%31)	55(%69)	0.6
<b>Medikal yatış</b>	42(%51)	40(%49)	<0.0001
<b>Elektif postoperatif</b>	15(%17)	71(%83)	<0.0001
<b>Acil postoperatif</b>	3(%25)	9(%75)	0.7
<b>Şok görülen</b>	51(%55)	42(%45)	<0.0001
<b>Hemofiltrasyon gereken</b>	14(%45)	17(%55)	0.12

Çalışmaya dahil edilen hastaların 63'ünde (%35) sepsis gelişmiş. Sepsis gelişen hastaların 41'inde (%65) deliryum gelişmiş; 22'sinde (%35) ise deliryum gelişmemiştir. Sepsis gelişen yoğun bakım hastalarında deliryum insidansı sepsis gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). (Grafik 4.5.)

**Grafik 4.5.** Sepsis ve şok gelişen hastalarda deliryum



Hastaların 93'ünde herhangi bir sebepten dolayı şok görülmüş olup bunların 51'inde (%55) deliryum gelişmiştir. Bu hastaların 42'sinde (%45) ise deliryum görülmemiştir. Şok gelişen yoğun bakım hastalarında şok gelişmeyenlere göre deliryum insidansı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ), (Grafik 4.5.). Hastaların 31'inde hemofiltrasyon ihtiyacı olurken bunların 14'ünde (%45) deliryum gelişmiş; 17'sinde (%55) ise deliryum gelişmemiştir. Hemofiltrasyon ihtiyacı olan şok hastaları ile hemofiltrasyon ihtiyacı olmayan şok hastaları arasında deliryum insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,12$ ).

**Tablo 4.9.** Çalışmaya dahil edilen hastaların giriş risk skorları ile deliryum arasındaki ilişki

	<b>Deliryum Gelişen</b>	<b>Deliryum Gelişmeyen</b>	<b>p</b>
<b>GİRİŞ APACHE II</b>	20±7.9	10.9±6.6	<0.0001
<b>GİRİŞ SOFA</b>	5.6±3.8	3.6±3.4	0.0004

Çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakım giriş risk skoru olarak APACHE II ve SOFA bakılmıştır. Deliryum görülen hastaların giriş APACHE II ortalaması  $20\pm7.9$ , deliryum görülmeyen hastaların giriş APACHE II ortalaması  $10.9\pm6.6$  olarak hesaplanmıştır. Yoğun bakıma yatırılan hastaların giriş APACHE II değeri yükseldikçe deliryum gelişme insidansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır ( $p<0.0001$ ). Deliryum görülen hastaların giriş SOFA ortalamaları  $5.6\pm3.8$ , deliryum görülmeyen hastaların giriş SOFA ortalamaları  $3.6\pm3.4$  olarak hesaplanmıştır. Yoğun bakıma yatırılan hastaların giriş SOFA değeri yükseldikçe deliryum gelişme insidansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır ( $p<0.0004$ ). (Tablo 4.9.).

Deliryum görülen hastalarda, deliryum gün sayısı ile giriş risk skorları arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Hastaların giriş SOFA değerleri arttıkça deliryum gelişen gün sayısında anlamlı artış görülmemiştir, ( $p=0.49$ ). Hastaların giriş APACHE II değerleri arttıkça deliryum gelişen gün sayısında anlamlı artış görülmemiştir, ( $p=0.45$ ).

**Tablo 4.10.** Çalışmaya dahil edilen hastaların mekanik ventilasyon, sedasyon, hastane ve YBÜ yatış süreleri ile deliryum arasındaki ilişki

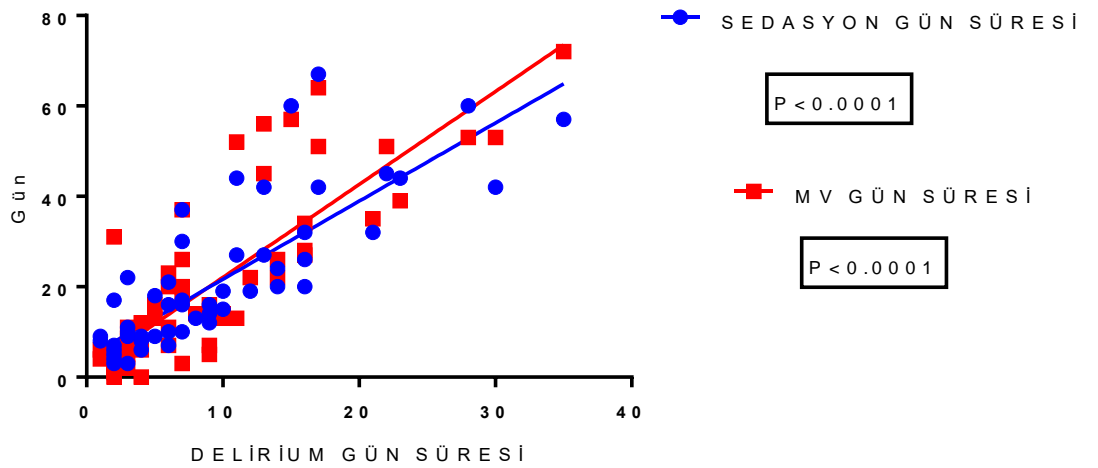
	<b>Deliryum gelişen</b>	<b>Deliryum gelişmeyen</b>	<b>P</b>
<b>Mekanik ventilasyon gün süresi</b>	$20.7\pm19.1$	$8.8\pm11.9$	$<0.0001$
<b>Yoğun bakım yatış gün süresi</b>	$26.3\pm19.8$	$11.1\pm13.3$	$<0.0001$
<b>Sedasyon gün sayısı (midazolam, fentanil, propofol)</b>	$20.5\pm16.3$	$11.1\pm13.3$	$<0.0001$
<b>Hastane yatış gün süresi</b>	$48.8\pm23.1$	$17.4\pm16.4$	$<0.0001$

Çalışmaya alınan hastalardan deliryum gelişen hastaların mekanik ventilasyon gün sayısı  $20.7\pm19.1$ 'dir. Deliryum görülmeyen hastaların mekanik ventilasyon gün sayısı ise  $8.8\pm11.9$ 'dur. Yoğun bakım hastalarında mekanik ventilasyon gün sayısı uzadıkça deliryum görülme insidansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır, ( $p<0.0001$ ). Deliryum gelişen hastaların sedasyon uygulanan gün sayısı  $20.5\pm16.3$ , deliryum gelişmeyen hastaların sedasyon uygulanan gün sayısı  $11.1\pm13.3$  olarak

görülmüştür. Hastalara sedasyon uygulama sıklığı ve hastaların sedasyon ihtiyacı arttıkça deliryum insidansında anlamlı bir artış görüldü ( $p<0.0001$ ). (Tablo 4.10.)

Deliryum gelişen hastalarda mekanik ventilasyon gün sayısı arttıkça deliryum gelişen gün sayısında da anlamlı artış görülmüştür ( $p<0.0001$ ). Aynı zamanda deliryum gelişen hastalarda sedasyon uygulanan gün sayısı arttıkça deliryum gelişen gün sayısında da istatikselsel olarak anlamlı artış görülmüştür ( $p<0.0001$ ). (Grafik 4.6.)

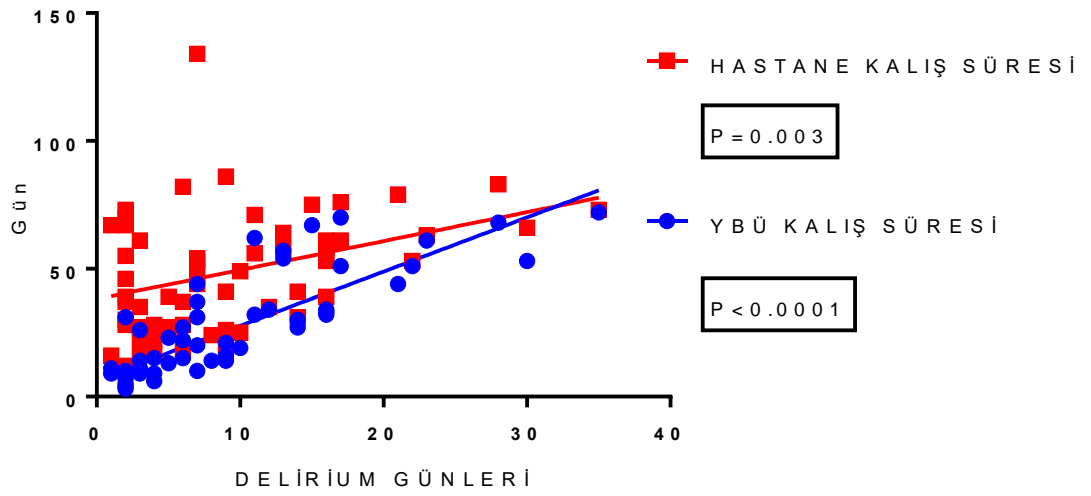
**Grafik 4.6.** Deliryum gün sayısı ile mekanik ventilasyon ve Sedasyon uygulanan gün sayısı arasındaki ilişki



Çalışmaya dahil edilen hastalardan deliryum gelişenlerin ortalama yoğun bakım ünitesinde kalış süresi  $26.3\pm 19.8$  gündür. Deliryum görülmeyenlerin yoğun bakım ünitesinde kalış süresi  $11.1\pm 13.3$  gündür. Deliryum gelişen hastalarda deliryum gelişmeyenlere göre yoğun bakımda geçirilen gün sayısı istatikselsel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). Çalışmaya dahil edilen hastalardan deliryum gelişenlerin ortalama hastanede yatış süresi  $48.8\pm 23.1$  gündür. Deliryum gelişmeyenlerin ortalama hastanede yatış süresi  $17.4\pm 16.4$  gündür. Yoğun bakım hastalarından deliryum gelişenlerin deliryum gelişmeyenlere göre hastane yatış süresi istatikselsel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). (Tablo 4.10.)

Deliryum gelişen hastaların deliryum görülen gün sayısı arttıkça yoğun bakımda geçirilen gün sayısı da istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ( $p < 0.0001$ ). Aynı şekilde hastaların deliryum görülen gün sayısı arttıkça hastanede geçirilen gün sayısı da anlamlı şekilde artmıştır ( $p = 0.003$ ). (Grafik 4.7.)

**Grafik 4.7.** Deliryum gün sayısı ile yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri arasındaki ilişki



Çalışmaya dahil edilen hastalardan deliryum gelişen hastaların 25'i (%41.6) ölmüş, 35'i (%58.4) yaşamaktadır. Deliryum gelişmeyen hastaların 100'ü (%83.3) yaşamakta, 20'si (%16.7) ölmüştür. Deliryum gelişen hastalarda mortalite deliryum gelişmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur ( $p = 0.0003$ ). (Tablo 4.11)

**Tablo 4.11.** Çalışmaya dahil edilen hastaların mortalite durumu ve deliryum

	Deliryum (+)	Deliryum (-)	P
<b>Yaşayan(n)(%)</b>	35(%58.4)	100(%83.3)	0.0003
<b>Ölen(n)(%)</b>	25(41.6)	20(%16.7)	0.0003

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda deliryum gelişen hastalar aldıkları tedaviye göre iki grupta incelenmiş olup, her iki grupta deliryum gelişen gün sayısı, mekanik ventilasyon altında geçirilen gün sayısı, yoğun bakımda geçirilen gün sayısı, hastanede geçirilen gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Her iki grupta da benzer mortalite görülmüş olup tedaviler arasında mortaliteye etki açısından farklılık görülmemiştir. Yapılan çalışma sonucunda yoğun bakım takipleri sırasında deliryum gelişen hastalara tedavi olarak ketiapin verilirken ek olarak haloperidol infüzyonu açılmasının her hangi bir anlamlı fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Deliryum geliştiği ilk andan itibaren kısa süreli dönemde (ilk beş gün) yine her iki gruba uygulanan tedavi arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Her iki grupta da tedavinin kısa döneminde deliryum gelişen gün sayısı ve mekanik ventilasyon gün sayısı anlamlılık yaratacak farklılıkta bulunmamıştır.

Devlin ve arkadaşlarının 36 yoğun bakım hastasında ketiapin ve placebo'yu kıyaslayarak yaptığı prospektif, çok merkezli, çift kör çalışmada; placeboya göre ketiapin alan hastalar daha az deliryumda kalmıştır ( $p=0.001$ ). Ayrıca hastalar daha az ajitasyon (Sedation-Agitation Scale score  $>4$ ) yaşamışlardır ( $p=0.006$ ). Ancak her iki gruptaki hastaların mortalitesi, yoğun bakım ve hastane yatış süreleri açısından aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ( $P=0.06$ )[37]. Girard ve arkadaşlarının mekanik ventilasyon uygulanan 101 yoğun bakım hastasında haloperidol, ziprasidon ve placebo'yu kıyasladığı prospektif, çok merkezli, randomize, çift kör çalışmada hastalara her altı saatte ziprasidon, haleperidol veya placebo verilmiş. Her üç gruptaki hastalarda deliryum gelişen gün sayısı arasında anlamlı farklılık görülmemiş; ne haloperidol ne de ziprasidon deliryum süresini placeboya göre kısaltamamıştır[4]. Riker ve arkadaşlarının mekanik ventilasyon ihtiyacı olan, deliryum teşhisi konulmuş, tedavisinde haloperidol infüzyonu kullanılan hastalarda yaptığı retrospektif çalışmada hastaların sedasyon (benzodiazepin) ve mekanik ventilasyon ihtiyacının azalmış olduğunu bulmuşlar ( $p=0.008$ )[105]. Michaud ve arkadaşlarının 113 hastada yaptığı retrospektif çalışmada ketiapinin deliryum tedavisindeki etkinliğine bakılmıştır, bir grup ketiapin tedavisi alırken diğer grup non-farmakolojik yöntemlerle tedavi edilmiş. Ketiapin alan hastalarda deliryum süresinin ve hastaların entübe olarak geçirdiği sürenin anlamlı şekilde kısaldığı görülmüş, ketiapin

tedavisi alanlar ortalama 3 gün sonra diğer grup ise ortalama 5 gün sonra ekstübe olabilmış ( $p=0.04$ ), ancak hastane ve yoğun bakım yatış sürelerinde anlamlı kısalma olmamış[106]. Ketiapin ve haloperidolün deliryum tedavisinde etkinliğine dair yapılmış ayrı ayrı birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak kombine ilaç tedavisinin deliryum tedavisinde yeri ve etkinliği açısından çalışma bulunmamakta ve bizim çalışmamız bu konuda özgün bir pozisyonda bulunmaktadır. Çalışmamız sonucunda yoğun bakım takipleri sırasında deliryum gelişen hastalara tedavi olarak ketiapin verilirken tedaviye haloperidol infüzyonunun eklenmesi (kombine tedavi) anlamlı fayda sağlamadığı gözlenmiştir.

Schor ve arkadaşları ile Inouye ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar göstermiştir ki erkek cinsiyet deliryum açısından bir risk faktörüdür[72, 76]. Bizim çalışmamızda deliryum gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet dağılımları açısından aralarında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır( $p=0,5$ ). Yaşlılık, deliryuma eğilimi arttıran faktörlerden biridir. Peterson ve ark. 614 yoğun bakım hastasında yaptıkları retrospektif çalışmada 65 yaş üstü yoğun bakım hastalarında deliryum görülme oranının anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir[13]. Bizim çalışmamızda da yaş arttıkça deliryum gelişme insidansının anlamlı şekilde arttığı görülmüştür ( $p=0,0002$ ). Ancak deliryum gelişen hastaların yaşları ile deliryum altında geçirdikleri gün sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ( $p=0,15$ ).

Millar ve Seymour; cerrahi girişim geçiren hastalarda, deliryum sıklığının %10–14 olduğunu bildirmişlerdir[47]. Williams da kalça kırığı olan hastalarda, ameliyat sonrası deliryum sıklığının %50'lere vardığını göstermiştir[107]. Kishi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; acil servisten yoğun bakıma kabul edilen hastaların %16'sında deliryum gelişmiştir[108]. Postoperatif deliryum gelişimi için; hastanın yoğun bakıma girmesi, kanama miktarı ve cerrahi girişimin süresi gibi faktörlerin etkili olduğu bulunmuştur[109]. Bizim çalışmamızda deliryum gelişen hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri incelendiği zaman medikal sebeplerle yoğun bakıma yatırılan hastalarda daha sık deliryum geliştiği görülmüştür ( $p<0.0001$ ). Biz çalışmamızda hastaların cerrahi girişim süreleri ve kanama miktarlarını değerlendirmeye tabi tutmadık. Acil sebeplerle opere olup yoğun bakımımıza kabul edilen hastaların deliryum insidansında, yapılan birçok çalışmanın aksine artış görülmemiştir. Ancak hastanemizde acil travma ve cerrahi

yoğun bakım birimi ayrı olup; bu hasta grubunun çalışmamızda çok az yer alması yeterli veri toplanmasını engellemiştir.

Pfister ve arkadaşları tarafından sepsis ve deliryum birlikteliğinin sık olduğu ve bu durumun mortalite oranlarını artırdığı gösterilmiştir[110]. Sepsise bağlı gelişen bu klinik tablo sistemik inflamatuvar yanıtta kaynaklanabilmekte ve yaygın multiorgan hasarıyla beraber gözlenen sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun bir göstergesi olabilmektedir[111]. Bizim çalışmamızda da sepsis ve şok gelişen hasta grubunda diğer hastalara göre deliryum insidansı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,0001$ ).

Salluh ve arkadaşlarının yaptığı uluslararası, çok merkezli, 104 farklı yoğun bakımdan 497 hastanın dahil edildiği DECCA (Deliryum epidemiology in critical care) çalışmasında yoğun bakım hastalarında deliryum gelişmesi ile APACHE II skoru ve SOFA skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur[112]. Tsuruta ve arkadaşlarının 103 hasta ile yaptıkları çalışmalarında deliryum kliniği tesbit edilen hastaların takiplerinde APACHE II skorlarının anlamlı olarak yüksek bulunduğunu göstermişlerdir[113]. Pandharipande ve arkadaşları artan APACHE II skorunun deliryum gelişimi üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır ve bu çalışmada APACHE II skoru 18 ve üzerinde olduğunda deliryum gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir[69]. Bizim çalışmamızda deliryum gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar risk skorları açısından değerlendirildiği zaman; hastaların YBÜ giriş APACHE II ve SOFA değerleri yükseldikçe deliryum gelişme insidansı anlamlı şekilde artmıştır ( $p<0,0001$ ).

Pandharipande ve arkadaşları 198 mekanik ventilasyon uygulanan hastada yaptığı bir çalışmada mekanik ventilasyon uygulamasının deliryum gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır[24]. Aynı şekilde Ely ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deliryum görülen hastalarda mekanik ventilasyon süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir[71]. Bizim çalışmamızda da mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda daha sık deliryum geliştiği ve deliryum gelişen mekanik ventilasyondaki hastaların daha geç weaning yapılabildiği görülmüştür ( $p<0,0001$ ). Ayrıca mekanik ventilasyonda geçirilen gün sayısı arttıkça hastaların deliryum geçirdikleri gün sıklığı da anlamlı şekilde artmıştır ( $p<0,0001$ ). Pandharipande ve arkadaşlarının yaptıkları başka

bir çalışmada sedatif ve analjezik amaçlı propofol, fentanil ve morfin uygulamasının hastalarda daha sık deliryuma neden olduğu ve benzodiazepin uygulamasının deliryum gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiş ( $p=0.003$ )[69]. Bizim hastalarımızda da yoğun bakım takipleri boyunca sedasyon uygulanan gün sayısı arttıkça hastalarda deliryum gelişme insidansı anlamlı şekilde artmıştır ( $p<0.0001$ ). Aynı zamanda hastalarda sedasyon uygulanan gün sayısı arttıkça deliryum geçirilen gün sayısı ve sıklığı da anlamlı şekilde artmıştır ( $p<0.0001$ ). Ancak yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda, daha fazla sedasyon ihtiyacı duyan hastalarda mı daha sık deliryum geliyor yoksa sedasyon uygulaması deliryum için bir risk faktörü mü yeterince aydınlatılamamıştır.

Ely ve arkadaşlarının 2001 yılında, prospektif, 48 mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastası ile yaptığı bir çalışmada deliryum süresinin hastane ve yoğun bakım yatış süresini uzattığı gösterilmiş ( $p<0,0001$ )[71]. Ely ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları, 912 yoğun bakım çalışanınin dahil olduğu başka bir çalışmada yoğun bakımda deliryum tanısının konulabilmesinin ve tedavisinin hastanın prognozunu iyileştirici, hastane ve yoğun bakım yatış sürelerini kısaltıcı etkileri gösterilmiştir[45, 53]. Girard ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları başka bir çalışmada yoğun bakım deliryumunun yoğun bakım yatış sürelerini ve mekanik ventilasyon süresini uzattığı gösterilmiştir[32]. Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen hastalardan deliryum gelişenlerin ortalama yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ve hastanede yatış süresi deliryum görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). Ayrıca hastalarda deliryum geçirilen gün sayısı ve sıklığı arttıkça yoğun bakım ve hastanede geçirilen gün sayısında da anlamlı artış izlenmiştir ( $p<0.0001$ ).

Yoğun bakım hastalarında deliryumun mortalite üzerine etkisi ile ilgili Ely ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, mekanik ventilasyon altındaki hastalarda deliryum görülmesi mortalitenin erken prediktör bulgusu olarak anlamlı bulunmuş[45]. Lin ve arkadaşlarının mekanik ventilasyon altında takip edilen hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada yoğun bakımda deliryum görülen hastalarda daha yüksek mortalite izlenmiş (deliryum görülen %63.6, görülmeyen %32.5)[88]. Bizim çalışmamızda da deliryum gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde mortalite daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.0003$ ).

Yoğun bakım hastalarında deliryum süresi mortalitenin önemli bir belirteci, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresinde önemli bir belirleyen olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [11, 16, 22-25]. Deliryumun önlenmesi ve tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik birçok yöntem ve ajan kullanılmaktadır. Günümüzde yoğun bakım tıp topluluğu ve Amerikan psikiyatri derneği kılavuzlarında haloperidol ilaç tedavisi olarak uygun gösterilmektedir.[33, 34] Ayrıca atipik antipsikotik (olanzapine, risperidone, ketiapin, ziprasidone) ajanlar deliryum tedavisinde kullanılmaktadır [35]. Haloperidol ve atipik antipsikotik ilaçların placebo grupları ile yapılan çalışmalarda bu ajanların; deliryumun çözülmesinde, süresinin kısaltılmasında, ajitasyonun azaltılmasında, mekanik ventilasyon ve hastane kalış süresini azaltmada etkili olduğunu gösterilmiştir.

## 6. SONUÇ

Deliryum yoğun bakımlarda genellikle gözden kaçan bir sendromdur. Deliryumun belirtileri fark edilemeyecek kadar hafif, yaşamı tehdit edecek kadar ciddi ya da bunların arasında bir yerde olabilir.

Çeşitli hasta gruplarında değişmekle beraber tıbbi bir nedenden hastaneye yatan hastaların %10-30'nda deliryum görülmektedir[4]. Kritik hastalarda deliryum daha sık görülmekle beraber; yoğun bakımlarda deliryum insidansı %16 ile %89 arasında değişmektedir[6, 7]. Mekanik ventilasyon yapılan yoğun bakım hastalarının %80'inde deliryum görülmektedir[8].

Deliryum gelişmesinde birçok risk faktörü tespit edilmiştir. Medikal tedavi, akut hastalık, hasta ilişkili durumlar (yaş, kişilik, cinsiyet, kognitif durum) kronik patoloji ve çevresel faktörler deliryum gelişmesinde etkili olabilmektedir. Bütün bu risk faktörleri yoğun bakım hasta popülasyonunun büyük bir kısmını kapsamakta ve deliryumun önlenip tedavi edilmesini önemli kılmaktadır[9, 16-21].

Bizim çalışmamızda amacımız, yoğun bakım ünitemizde deliryum gelişen hastaların insidansını, demografik yapısını, risk faktörlerini, ilişkili olduğu klinik durumları ortaya koyarak; kullanılan farmakolojik tedavi yöntemlerinin, deliryum süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ve hastane yatış süresi ve mortalite üzerindeki etkilerini araştırmak ve karşılaştırmaktır.

Yapılan çalışma sonucunda yoğun bakım takipleri sırasında deliryum gelişen hastalara tedavi olarak ketiapin verilirken ek olarak haloperidol infüzyonu açılmasının her hangi bir anlamlı kazanca yol açmadığı gösterilmiştir. Her iki grup arasında hastane ve yoğun bakım yatış süreleri, deliryum gün sayısı, mekanik ventilasyon gün sayısı, mortalite durumu açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Çalışmamızda hastaların %33.3'ünde deliryum geliştiği görülmekle beraber diğer çalışmaların aksine cinsiyetler arasında deliryum insidansı açısından herhangi bir farklılık

bulunmamıştır. Birçok çalışmayla paralel olarak yaşın deliryum gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Aynı zamanda medikal sebeplerle yoğun bakımımıza yatırılan hastalarda cerrahi sonrası yatırılanlara göre daha sık deliryum gelişmiştir.

Deliryum gelişen hastalarda başka sistemik hastalıkların eşlik ettiği görülmekle beraber özellikle pnömoni, solunum yetmezliği, sepsis ve şok görülen hastalarda daha sık deliryum geliştiği gözlenmiştir.

Bir çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da hastalara yoğun bakıma kabul edilirken yapılan risk skorları (APACHE II, SOFA) ne kadar yüksekse deliryum görülme riskinin de anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Aynı zamanda bu skorlar ne kadar yüksekse deliryum görülme süresi de anlamlı olarak artmıştır.

Birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da deliryum ile mekanik ventilasyon gün sayısı, hastane yatış süresi ve yoğun bakım yatış süreleri arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Deliryum gelişen hastalarda mekanik ventilasyon, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri anlamlı olarak uzamaktadır. Ayrıca deliryum gün sayısı arttıkça mekanik ventilasyon, hastane ve yoğun bakım yatış gün sayısının da anlamlı olarak arttığı çalışmamızda gösterilmiştir.

Deliryumun prognoza etkisi incelendiğinde çalışmamızda deliryum gelişen hastaların mortalite oranlarının deliryum gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterildi.

## KAYNAKÇA

1. First, M.B. and J.C. Wakefield, *Defining 'mental disorder' in DSM-V. A commentary on: 'What is a mental/psychiatric disorder? From DSM-IV to DSM-V' by Stein et al. (2010)*. Psychol Med, 2010. **40**(11): p. 1779-82; discussion 1931-4.
2. Milbrandt, E.B., et al., *Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients*. Crit Care Med, 2005. **33**(1): p. 226-9; discussion 263-5.
3. Devlin, J.W., et al., *Current perceptions and practices surrounding the recognition and treatment of delirium in the intensive care unit: a survey of 250 critical care pharmacists from eight states*. Ann Pharmacother, 2011. **45**(10): p. 1217-29.
4. Girard, T.D., et al., *Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial*. Crit Care Med, 2010. **38**(2): p. 428-37.
5. Granberg, A., I.B. Engberg, and D. Lundberg, *Intensive care syndrome: a literature review*. Intensive Crit Care Nurs, 1996. **12**(3): p. 173-82.
6. Ely, E.W., M.D. Siegel, and S.K. Inouye, *Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction*. Semin Respir Crit Care Med, 2001. **22**(2): p. 115-26.
7. Leentjens, A.F. and A. Diefenbacher, *A survey of delirium guidelines in Europe*. J Psychosom Res, 2006. **61**(1): p. 123-8.
8. Sonnevile, R., et al., *Understanding brain dysfunction in sepsis*. Ann Intensive Care, 2013. **3**(1): p. 15.
9. Thomason, J.W., et al., *Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients*. Crit Care, 2005. **9**(4): p. R375-81.
10. Pun, B.T., et al., *Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers*. Crit Care Med, 2005. **33**(6): p. 1199-205.
11. Bergeron, N., et al., *Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool*. Intensive Care Med, 2001. **27**(5): p. 859-64.
12. Pisani, M.A., et al., *Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit*. Arch Intern Med, 2007. **167**(15): p. 1629-34.
13. Peterson, J.F., et al., *Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients*. J Am Geriatr Soc, 2006. **54**(3): p. 479-84.
14. Fong, T.G., S.R. Tulebaev, and S.K. Inouye, *Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment*. Nat Rev Neurol, 2009. **5**(4): p. 210-20.
15. Hshieh, T.T., et al., *Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2008. **63**(7): p. 764-72.

16. Cerejeira, J., et al., *The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology*. J Am Geriatr Soc, 2012. **60**(4): p. 669-75.
17. Gaudreau, J.D. and P. Gagnon, *Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus*. Med Hypotheses, 2005. **64**(3): p. 471-5.
18. Sanders, R.D., *Hypothesis for the pathophysiology of delirium: role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone*. Med Hypotheses, 2011. **77**(1): p. 140-3.
19. Lin, S.M., et al., *Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients*. J Crit Care, 2008. **23**(3): p. 372-9.
20. Ouimet, S., et al., *Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium*. Intensive Care Med, 2007. **33**(1): p. 66-73.
21. Aldemir, M., et al., *Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit*. Crit Care, 2001. **5**(5): p. 265-70.
22. Van Rompaey, B., et al., *Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study*. Crit Care, 2009. **13**(3): p. R77.
23. Dubois, M.J., et al., *Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors*. Intensive Care Med, 2001. **27**(8): p. 1297-304.
24. Pandharipande, P., et al., *Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients*. J Trauma, 2008. **65**(1): p. 34-41.
25. Shehabi, Y., et al., *Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients*. Crit Care Med, 2010. **38**(12): p. 2311-8.
26. Pisani, M.A., et al., *Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **180**(11): p. 1092-7.
27. Lat, I., et al., *The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients*. Crit Care Med, 2009. **37**(6): p. 1898-905.
28. Girard, T.D., et al., *Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness*. Crit Care Med, 2010. **38**(7): p. 1513-20.
29. Rothenhausler, H.B., et al., *The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study*. Gen Hosp Psychiatry, 2001. **23**(2): p. 90-6.
30. Barr, J., et al., *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit*. Crit Care Med, 2013. **41**(1): p. 263-306.
31. Milbrandt, E.B., et al., *Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients*. Crit Care Med, 2004. **32**(4): p. 955-62.

32. Girard, T.D., P.P. Pandharipande, and E.W. Ely, *Delirium in the intensive care unit*. Crit Care, 2008. **12 Suppl 3**: p. S3.
33. McNicoll, L., et al., *Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients*. J Am Geriatr Soc, 2003. **51**(5): p. 591-8.
34. Young, J., et al., *Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance*. BMJ, 2010. **341**: p. c3704.
35. Inouye, S.K., et al., *A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients*. N Engl J Med, 1999. **340**(9): p. 669-76.
36. Gilchrist, N.A., I. Asoh, and B. Greenberg, *Atypical antipsychotics for the treatment of ICU delirium*. J Intensive Care Med, 2012. **27**(6): p. 354-61.
37. Devlin, J.W., et al., *Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study*. Crit Care Med, 2010. **38**(2): p. 419-27.
38. Devlin, J.W., et al., *Impact of quetiapine on resolution of individual delirium symptoms in critically ill patients with delirium: a post-hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Crit Care, 2011. **15**(5): p. R215.
39. Skrobik, Y.K., et al., *Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting*. Intensive Care Med, 2004. **30**(3): p. 444-9.
40. Lipowski, Z.J., *Delirium: how its concept has developed*. Int Psychogeriatr, 1991. **3**(2): p. 115-20.
41. Berrios, G.E., *Delirium and confusion in the 19th century: a conceptual history*. Br J Psychiatry, 1981. **139**: p. 439-49.
42. Adamis, D., et al., *A brief review of the history of delirium as a mental disorder*. Hist Psychiatry, 2007. **18**(72 Pt 4): p. 459-69.
43. Schuurmans, M.J., S.A. Duursma, and L.M. Shortridge-Baggett, *Early recognition of delirium: review of the literature*. J Clin Nurs, 2001. **10**(6): p. 721-9.
44. Liston, E.H., *Delirium in the aged*. Psychiatr Clin North Am, 1982. **5**(1): p. 49-66.
45. Ely, E.W., et al., *Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit*. JAMA, 2004. **291**(14): p. 1753-62.
46. Lipowski, Z.J., *Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly*. Am J Psychiatry, 1983. **140**(11): p. 1426-36.
47. Lipowski, Z.J., *Delirium (acute confusional states)*. JAMA, 1987. **258**(13): p. 1789-92.
48. Massie, M.J., J. Holland, and E. Glass, *Delirium in terminally ill cancer patients*. Am J Psychiatry, 1983. **140**(8): p. 1048-50.
49. Zimberg, M. and S. Berenson, *Delirium in patients with cancer: nursing assessment and intervention*. Oncol Nurs Forum, 1990. **17**(4): p. 529-38.
50. Perry, S.W., *Organic mental disorders caused by HIV: update on early diagnosis and treatment*. Am J Psychiatry, 1990. **147**(6): p. 696-710.

51. Fernandez, F., J.K. Levy, and P.W. Mansell, *Management of delirium in terminally ill AIDS patients*. Int J Psychiatry Med, 1989. **19**(2): p. 165-72.
52. Meagher, D.J. and P.T. Trzepacz, *Motoric subtypes of delirium*. Semin Clin Neuropsychiatry, 2000. **5**(2): p. 75-85.
53. Ely, E.W., et al., *Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals*. Crit Care Med, 2004. **32**(1): p. 106-12.
54. Trzepacz, P.T., *Update on the neuropathogenesis of delirium*. Dement Geriatr Cogn Disord, 1999. **10**(5): p. 330-4.
55. Trzepacz, P.T., *Delirium. Advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment*. Psychiatr Clin North Am, 1996. **19**(3): p. 429-48.
56. Flacker, J.M., et al., *The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients*. Am J Geriatr Psychiatry, 1998. **6**(1): p. 31-41.
57. Marshall, J.C., *Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome*. Crit Care Med, 2001. **29**(7 Suppl): p. S99-106.
58. Wheeler, A.P. and G.R. Bernard, *Treating patients with severe sepsis*. N Engl J Med, 1999. **340**(3): p. 207-14.
59. Papadopoulos, M.C., et al., *Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex*. Clin Sci (Lond), 1999. **96**(5): p. 461-6.
60. Huynh, H.K. and K. Dorovini-Zis, *Effects of interferon-gamma on primary cultures of human brain microvessel endothelial cells*. Am J Pathol, 1993. **142**(4): p. 1265-78.
61. Breslow, M.J., et al., *Effect of vasopressors on organ blood flow during endotoxin shock in pigs*. Am J Physiol, 1987. **252**(2 Pt 2): p. H291-300.
62. van der Mast, R.C., *Pathophysiology of delirium*. J Geriatr Psychiatry Neurol, 1998. **11**(3): p. 138-45; discussion 157-8.
63. Engel, G.L. and J. Romano, *Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency*. J Chronic Dis, 1959. **9**(3): p. 260-77.
64. Fink, M.P. and T.W. Evans, *Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels*. Intensive Care Med, 2002. **28**(3): p. 369-75.
65. Wurtman, R.J., F. Hefti, and E. Melamed, *Precursor control of neurotransmitter synthesis*. Pharmacol Rev, 1980. **32**(4): p. 315-35.
66. Corder, E.H., et al., *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. Science, 1993. **261**(5123): p. 921-3.
67. Ely, E.W., et al., *Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 112-7.
68. Inouye, S.K. and P.A. Charpentier, *Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability*. JAMA, 1996. **275**(11): p. 852-7.

69. Pandharipande, P., et al., *Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients*. *Anesthesiology*, 2006. **104**(1): p. 21-6.
70. Meagher, D.J., *Delirium: optimising management*. *BMJ*, 2001. **322**(7279): p. 144-9.
71. Ely, E.W., et al., *The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay*. *Intensive Care Med*, 2001. **27**(12): p. 1892-900.
72. Inouye, S.K., *The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients*. *Am J Med*, 1994. **97**(3): p. 278-88.
73. Jacobi, J., et al., *Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult*. *Crit Care Med*, 2002. **30**(1): p. 119-41.
74. Kollef, M.H., et al., *The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation*. *Chest*, 1998. **114**(2): p. 541-8.
75. Marcantonio, E.R., et al., *The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications*. *JAMA*, 1994. **272**(19): p. 1518-22.
76. Schor, J.D., et al., *Risk factors for delirium in hospitalized elderly*. *JAMA*, 1992. **267**(6): p. 827-31.
77. Mihic, S.J. and R.A. Harris, *GABA and the GABAA receptor*. *Alcohol Health Res World*, 1997. **21**(2): p. 127-31.
78. van der Mast, R.C., *Delirium: the underlying pathophysiological mechanisms and the need for clinical research*. *J Psychosom Res*, 1996. **41**(2): p. 109-13.
79. Morrison, R.S., et al., *Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003. **58**(1): p. 76-81.
80. Ely, E.W., et al., *Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)*. *JAMA*, 2001. **286**(21): p. 2703-10.
81. Ely, E.W., et al., *Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)*. *Crit Care Med*, 2001. **29**(7): p. 1370-9.
82. Dubos, G., et al., *[Confusion syndromes in hospitalized aged patients: polymorphism of symptoms and course. Prospective study of 183 patients]*. *Rev Med Interne*, 1996. **17**(12): p. 979-86.
83. Neelon, V.J., et al., *The NEECHAM Confusion Scale: construction, validation, and clinical testing*. *Nurs Res*, 1996. **45**(6): p. 324-30.
84. Hart, R.P., et al., *Validation of a cognitive test for delirium in medical ICU patients*. *Psychosomatics*, 1996. **37**(6): p. 533-46.
85. Lemiengre, J., et al., *Detection of delirium by bedside nurses using the confusion assessment method*. *J Am Geriatr Soc*, 2006. **54**(4): p. 685-9.

86. Sessler, C.N., et al., *The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(10): p. 1338-44.
87. Ely, E.W., et al., *Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)*. JAMA, 2003. **289**(22): p. 2983-91.
88. Lin, S.M., et al., *The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients*. Crit Care Med, 2004. **32**(11): p. 2254-9.
89. Inouye, S.K., et al., *Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium*. Ann Intern Med, 1990. **113**(12): p. 941-8.
90. Smith, M.J., W.S. Breitbart, and M.M. Platt, *A critique of instruments and methods to detect, diagnose, and rate delirium*. J Pain Symptom Manage, 1995. **10**(1): p. 35-77.
91. Francis, J., D. Martin, and W.N. Kapoor, *A prospective study of delirium in hospitalized elderly*. JAMA, 1990. **263**(8): p. 1097-101.
92. Geary, S.M., *Intensive care unit psychosis revisited: understanding and managing delirium in the critical care setting*. Crit Care Nurs Q, 1994. **17**(1): p. 51-63.
93. Wise, M.P., M. Vijayakumar, and S. Bowden, *Atypical antipsychotics and delirium in critical care*. Crit Care, 2011. **15**(6): p. 453; author reply 453.
94. Brook, A.D., et al., *Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation*. Crit Care Med, 1999. **27**(12): p. 2609-15.
95. Kress, J.P., et al., *Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation*. N Engl J Med, 2000. **342**(20): p. 1471-7.
96. Brown, T.M. and M.F. Boyle, *Delirium*. BMJ, 2002. **325**(7365): p. 644-7.
97. Clary, G.L. and K.R. Krishnan, *Delirium: diagnosis, neuropathogenesis, and treatment*. J Psychiatr Pract, 2001. **7**(5): p. 310-23.
98. Casarett, D.J., S.K. Inouye, and P. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine End-of-Life Care Consensus, *Diagnosis and management of delirium near the end of life*. Ann Intern Med, 2001. **135**(1): p. 32-40.
99. *Practice guideline for the treatment of patients with delirium*. American Psychiatric Association. Am J Psychiatry, 1999. **156**(5 Suppl): p. 1-20.
100. Kalisvaart, K.J., et al., *Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(10): p. 1658-66.
101. Menza, M.A., et al., *Decreased extrapyramidal symptoms with intravenous haloperidol*. J Clin Psychiatry, 1987. **48**(7): p. 278-80.
102. Sharma, N.D., et al., *Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients*. Am J Cardiol, 1998. **81**(2): p. 238-40.
103. Worrel, J.A., et al., *Atypical antipsychotic agents: a critical review*. Am J Health Syst Pharm, 2000. **57**(3): p. 238-55.

104. Han, C.S. and Y.K. Kim, *A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium*. *Psychosomatics*, 2004. **45**(4): p. 297-301.
105. Riker, R.R., G.L. Fraser, and P.M. Cox, *Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients*. *Crit Care Med*, 1994. **22**(3): p. 433-40.
106. Michaud, C.J., et al., *Impact of Quetiapine Treatment on Duration of Hypoactive Delirium in Critically Ill Adults: A Retrospective Analysis*. *Pharmacotherapy*, 2015. **35**(8): p. 731-9.
107. Williams, M.A., et al., *Reducing acute confusional states in elderly patients with hip fractures*. *Res Nurs Health*, 1985. **8**(4): p. 329-37.
108. Kishi, Y., et al., *Delirium in critical care unit patients admitted through an emergency room*. *Gen Hosp Psychiatry*, 1995. **17**(5): p. 371-9.
109. Hayashi, H., et al., *Surgical stress and transient postoperative psychiatric disturbances in aged patients studied using the Yamaguchi University Mental Disorder Scale*. *Surg Today*, 1996. **26**(6): p. 413-8.
110. Pfister, D., et al., *Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium*. *Crit Care*, 2008. **12**(3): p. R63.
111. Martin, B.J., et al., *Delirium as a predictor of sepsis in post-coronary artery bypass grafting patients: a retrospective cohort study*. *Crit Care*, 2010. **14**(5): p. R171.
112. Salluh, J.I., et al., *Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study*. *Crit Care*, 2010. **14**(6): p. R210.
113. Tsuruta, R., et al., *Prevalence and associated factors for delirium in critically ill patients at a Japanese intensive care unit*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2010. **32**(6): p. 607-11.