





## Covid 19 Pandemisi ve Deliryum

### Covid 19 Pandemic and Delirium

Ebru Biricik<sup>1</sup> , Yasemin Güneş<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Turkey

#### ABSTRACT

The COVID-19 pandemic goes down in history as an epidemic that can result in severe acute respiratory and organ failure and mortality. In addition to a serious isolation, medical treatment and even mechanical ventilator support are needed in these patients who are infected with Covid 19 infection. Patients can also enter the clinic of delirium due to the effects of Covid 19 infection on the central nervous system. The prevention and treatment of delirium can be achieved by both arranging the environment for the patient and applying medical treatment. The management of the delirium in these patients should be multidisciplinary and the priority should be to prevention of delirium. Because, the duration of hospital stay, secondary infections and mortality may increase with developing delirium. The purpose of this review is to interpret the prevention and management of delirium with the Covid 19 epidemic.

**Keywords:** Covid 19 pandemic, delirium, intensive care unit

#### ÖZET

COVID-19 pandemisi ciddi akut solunum ve organ yetmezlikleri ile seyreden mortalite ile sonuçlanabilen bir salgın olarak tarihe geçmektedir. Covid 19 enfeksiyonuna yakalanan bu hastalarda ciddi bir izolasyonun yanı sıra medikal tedavi de uygulanması hatta mekanik ventilatör ihtiyacı da doğmaktadır. Hastalar Covid 19 enfeksiyonunun santral sinir sistemine yapmış olduğu etkilerden dolayı da deliryum tablosuna girebilmektedir. Deliryumun önlenmesi ve tedavisi hem ortamın hasta açısından düzenlenmesi hem de medikal tedavinin uygulanması ile sağlanabilir. Bu hastalarda oluşan deliryuma yaklaşım multidisipliner olmalı ve öncelik deliryumun önlenmesi amaçlanmalıdır. Çünkü gelişen deliryum ile hastanede kalış süresi, sekonder enfeksiyonlar ve mortalite artabilmektedir. Bu derlemenin amacı Covid 19 salgını ile deliryumun önlenmesi ve yönetimini yorumlamaktır.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19 Pandemisi, deliryum, yoğun bakım

#### Giriş

Deliryum çok kısa bir süre içinde gelişen, bilinç durumunda bozulma ve belirgin oryantasyon bozukluğu ve bilişsel sorunlara eşlik eden bir tablodur. Koma ve deliryum, sıklıkla sistemik kritik hastalığa eşlik eden akut beyin fonksiyon bozukluğunun ciddi belirtileridir ve deliryum kritik hastalarda kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Deliryum; septik, hipoksemik, metabolik, sedasyona bağlı veya sınıflandırılmamış olmak üzere etiyolojik alt tiplere ayrılabilir<sup>1</sup>. Yoğun bakım ünitelerinde deliryum tanısının genel prevalansı %87'lere ulaşabilir ve daha kötü sonuçlara yol açabilir. Deliryum, hasta taburcu olduktan 12 ay sonra bile bilişsel bozulma ve daha yüksek mortaliteye neden olabilir<sup>2</sup>.

COVID-19, şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromuna neden olan koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) etmeni ile Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde bir halk sağlığı tehdidi olarak ortaya çıkmış ve daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir. DSÖ'ye göre dünyada 10 Aralık 2021 tarihi itibarıyla dünya genelinde 267.865.289 onaylanmış COVID-19 hastası (ülkemizde 8.984.407) ve 5.285.888 ölüm (ülkemizde 78.602) bulunmaktadır<sup>3</sup>.

SARS-CoV-2 virüsü sadece tip II pnömositlere tropizm göstermekle kalmaz, aynı zamanda COVID-19 hastalarında akut ve uzun süreli beyin fonksiyon bozukluğu riskinin yüksek olduğunu düşündürülen nörotropizm özelliklerini de gösterir. SARS-CoV-2'nin patofizyolojik etki mekanizmalarına ilişkin mevcut bilgilere dayanarak, pıhtılaşma değişiklikleri, endotelial disfonksiyon, sitokin fırtınası ve hipoksemiye sekonder çoklu organ yetmezliği arasında bir ilişki olduğu gözlenmektedir. Santral sinir sisteminde



hipoksinin indüklediği serebral vasküler otoregülasyon disfonksiyonu ve endotel hasarına bağlı perfüzyon değişiklikleri ortaya çıkabilir. O nedenle COVID-19 hastalarında serebrovasküler hastalık, kanamalar ve perfüzyon anormallikleri dahil olmak üzere çok çeşitli nörolojik belirtilerin farkında olunmalıdır<sup>4</sup>. COVID-19' da, deliryumun ciddi solunum yetmezliği ile ilişkili enfeksiyon veya hipoksinin prodromal bir semptomu olabileceği unutulmamalıdır. COVID-19 hastalığında viral faktörler (doğrudan merkezi sinir sistemi istilası, merkezi sinir sistemi inflamatuvar araçlarının indüksiyonu), uzun süreli mekanik ventilasyon ve buna eşlik eden derin sedasyon, immobilizasyon, diğer organ yetmezlikleri ve çevresel faktörler, izolasyon ve ailenin yokluğu nedeniyle deliryum riskini artırabilir.

COVID-19 ile hastanede yatan yetişkinlerde akut zihinsel değişiklikler hakkında çok az şey bilinmekte ve çeşitli çalışmalarda deliryum prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. Daha önceki yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %75 kadarının yoğun bakıma kabulleri sırasında bir noktada deliryumdan muzdarip olduğu gösterilmiştir<sup>5</sup>. Çin'in Wuhan kentinde şiddetli COVID-19 ile hastaneye kaldırılan 88 hastanın 40'ında (%45) sinir sistemi semptomları görüldüğü ve 13'ünde (%15) bilinç bozukluğu geliştiği bilgileri ilk retrospektif raporlara dayanmaktadır<sup>6</sup>. Benzer şekilde, küçük bir kohort çalışmada Helms ve arkadaşları 140 hastanın 118' inde (% 84) deliryum ve/veya anormal nörolojik durumların ventilasyonda geçen süre ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir<sup>7</sup>. Yine Helms ve ark.<sup>8</sup> COVID-19' un neden olduğu akut solunum sıkıntısı sendromu gelişen hastaların 2/3' ünde deliryum gözlendiğini bildirmişlerdir. Garcez ve ark.<sup>9</sup> 'nın yapmış olduğu bir başka araştırmada ise Mart ve Mayıs 2020 tarihleri arasında hastaneye başvuran 50 yaş ve üzeri 707 hastanın 234' ünde (% 33) deliryum tespit edilmiştir. Rotterdam Erasmus MC Üniversitesi Tıp Merkezine Mart 2020' den Nisan 2020' ye kadar 60 yaş ve üzerinde COVID-19 tanılı ve şiddetli akut solunum yetmezlikli 123 hasta kabul edilmiştir<sup>10</sup>. Ortalama yaşı 71,3 olan 47 hastada (% 38) deliryum bulguları gözlenmiştir. Bu hastalardan 39' unun (%31,7) yoğun bakıma kabul sırasında da deliryum tablosu içerisinde olduğu belirlenmiştir. Deliryum gözlenmeyen olgularla karşılaştırıldıklarında yaş, hipertansiyon, Diabetes Mellitus (DM) ve önceden inme geçirme gibi faktörlerin deliryum gelişen grup ile birbirine benzerlik gösterdiği gözlenmiştir<sup>10</sup>. Tespit edilemeyen deliryum vakalarının sayısı muhtemelen daha da yüksektir.

Deliryum oluşumu, daha yüksek mortalite, daha yüksek bakım maliyetleri ve daha uzun yoğun bakım ünitesi (YBÜ) tedavisi ve hastanede kalış süresinin bağımsız bir göstergesidir. COVID-19 hastalığında bu oranın daha düşük olduğuna dair bir gösterge yoktur<sup>8</sup>. Deliryum gözlenen hastalarda hastane içi mortalite %55 olarak bildirilmiş, ayrıca deliryumun hastanede kalış süresinde artma, yoğun bakıma yatış ve ventilatör kullanımı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir<sup>9</sup>.

COVID-19 pnömonisi ile izlenen hastalarda akut hipoksemik solunum yetmezliği ve ARDS görülme sıklığı %17-29 aralığında değişmekte olup bu hastalardaki yoğun bakım gereksinim oranı ise %23-32 olarak gözlenmiştir<sup>11</sup>. Küçük kohort çalışmalardan elde edilen veriler, COVID-19 bulunmayan hastalara göre COVID-19'u olan ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalara genellikle daha yüksek dozda sedatifler ve analjezikler reçete edildiğini göstermiştir<sup>12</sup>.

Pun BT ve ark. kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında koma prevalansını ve deliryum gelişimi ile ilişkili risk faktörlerini incelemişlerdir<sup>13</sup>. Bu çalışmada, 20 Ocak- 28 Nisan 2020 tarihleri arasında, tıbbi kayıtları uygunluk açısından değerlendirilen 2088 COVID-19 hastası (1497'si erkek, 591'i kadın) çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan 2044'ü (%97,9) akut solunum yetmezliği ile başvurmuş ve 1866'sının (%89,4) YBÜ' ye kabul edildiği günde invazif mekanik ventilasyon, non-invazif mekanik ventilasyon veya yüksek akışlı nazal kanül ile oksijen uygulandığı bildirilmiştir. 758' inde (%37) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fraksiyonu <100 olan şiddetli ARDS tanımlanmıştır. Çoğu hastada (2/3 hasta) mekanik ventilasyon sırasında ortalama 7 gün süresince benzodiazepin veya propofol ile sedasyon uygulanmıştır. Bu kohort çalışmada hastaların >% 80 komada ve koma süresinin ortalama 10 gün (6-15 gün) olduğu bildirilmiştir. Hastaların %54,9'nda deliryum geliştiği ve deliryum süresinin de ortalama 3 gün (2-6 gün) olduğu gözlenmiştir. Deliryum tipleri incelendiğinde; hipoaktif deliryum oranının %41,9, hiperaktif deliryum oranının ise %51,8 olduğu gözlenmiştir. 28 günlük takip sırasında hastaların %28'i hayatını kaybetmiş, %67,8' i hayatta kalmış, %3,4' ü hakkında ise bilgi elde edilememiştir. Yoğun bakım ünitesinde COVID-19 hastalarındaki yüksek prevalanslı deliryum, bu hastalara eşlik eden ciddi hastalıklardan, risk faktörlerinin varlığından ve

muhtemelen uzun süreli uygulanan sedatif ajanların kesilmesinden kaynaklı olabilir. Risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır<sup>14</sup>.

## COVID-19' da Deliryum Gelişmesine Katkıda Bulunan Faktörler

### Sosyal ve Epidemiyolojik Faktörler

Pandemi sırasında çoğu hastanede ziyaretlerinin kısıtlanması da COVID-19'lu kritik hastalarının sosyal izolasyonu (SARS-CoV-2 salgını sırasında çoğu yoğun bakım ünitesinde “sosyal mesafe” ve karantina uygulaması) deliryuma katkıda bulunan önemli bir faktördür. COVID-19 pandemisinin bir sonucu olarak birçok yoğun bakım ünitesi kısıtlı ortamlarda faaliyet göstermektedir ve sağlık personeli izole hastalara daha az zaman ayırmak durumunda kalabilir. Personel sayısının azalması, yorgunluğu ve yoğun bakımda eğitilmiş olmayan personel kullanımı, ekipman ve ilaçlarla ilgili kaynakların yetersiz olması da bakımın aksamasına neden olabilir. Ayrıca koruyucu ekipman giymek gibi ihtiyati tedbir alma ihtiyacından kaynaklanan zorluklar fizik muayeneyi engelleyebilir. Bu nedenle, COVID-19 hastalarının izolasyonu, hastalığın ortaya konma sıklığını ve deliryum taraması kalitesini düşürebilir<sup>15</sup>. Kişiler arası iletişimin sanal veya elektronik yöntemlerle yapılması özellikle yaşlı insanlar için daha zordur. Hastanın izole olması, akrabalar ve tanıdık yüzlerle kişisel temasın imkansız olması da deliryum için ek bir risk faktörü olduğu dikkate alınmalıdır<sup>16</sup>.

### İatrojenik Nedenler

Pandemi sırasındaki ilk raporlar, ARDS' si olan COVID-19 hastalarını tedavi etmek için derin sedasyonu savunmuştur, nitekim artmış ventilatör-hasta uyumsuzluğu, daha yüksek ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) uygulama ihtiyacı, ajitasyon ve hastaları pron pozisyona çevirme kararı gibi faktörler nöromüsküler blokaj ve/veya daha derin sedasyon uygulamasına katkıda bulunmuş olabilir. Mekanik ventilasyondan ayrılma, kazara ekstübasyon korkusu nedeniyle veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) tedavisi ve yüzüstü pozisyon uygulaması sırasında derin sedasyona ihtiyaç duyulabilir. Uzun süreli mekanik ventilasyon uygulanması ve immobilizasyon da yoğun bakım ünitesinde deliryum riskinin artırır<sup>17</sup> Yoğun bakımdaki hastalarda ağrı da deliryuma neden olabileceğinden ağrının değerlendirilmesine de öncelik verilmelidir. Ancak entübe, derin sedasyonlu ve felçli hastalar ağrının değerlendirilmesi zor olabilir. Bu durumda davranışsal ağrı ölçekleri ile ağrının değerlendirilmesi önerilir.

### Psikolojik Faktörler

COVID-19 küresel salgınının olması zaten çoğu kişide korku ve anksiyete yaratmaktadır. Yoğun bakıma alınan COVID-19 hastalarının solunum sıkıntısı çekmeleri ve nefes alma mücadelesi bu hastalarda kaygıyı tetikleyebilir. Ayrıca, geleceği konusundaki belirsizlik, dini veya manevi desteğin olmaması, terk edilmişlik duygusu ve yalnız ölme korkusu entübasyondan önce solunum yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkabilir.

### Tanı

Yapılan çalışmalar yoğun bakım hemşirelerinin yaklaşık %50' sinin deliryum bilgilerinin yeterli olmadığını, risk faktörlerini bilmediklerini ve bu nedenle de hastaların %64-84'ünün erken dönemde fark edilemediğini, %33-66'sına ise deliryum tanısı konulmadığını, dolayısıyla da bakım konusunda doğru yaklaşımları uygulamadıklarını göstermiştir<sup>18-20</sup>. Deliryum izlemi, deneyimli değerlendiriciler tarafından hızlı bir şekilde yapılabilmesine rağmen günlük rutin izlem sırasında göz ardı edilmektedir.

Deliryum Triyaj testi (DTS), bir ortamda kullanılmak üzere geliştirilmiş acil servis gibi yoğun klinik ortamda değerlendirilebilen oldukça kısa süreli (<20 saniye) bir deliryum testidir<sup>21</sup>. Yaşlı acil servis hastalarında, DTS deliryum için %98 duyarlı ve %55 spesifiktir<sup>22</sup>. DTS' nin sadece 2 bileşeni vardır: uyarılma aracı kullanılarak değerlendirilen değişmiş bilinç düzeyi ve hastadan heceleme istenerek değerlendirilen dikkatsizlik düzeyi. Örneğin hastadan "öğle yemeği" sözcüğünü geriye doğru yazması istenir. Hastanın bilinç düzeyi değişmiş veya yazım testi işlemi sırasında 2 veya daha fazla hata yapıyorsa muayene olumlu kabul edilir ve daha spesifik testlere yönelilir. Deliryuma neden olan risk faktörleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Yoğun Bakım için Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM- ICU=KDM-YBÜ) ve Yoğun Bakım Deliryum Tarama Kontrol Listesi (YBDTKL) deliryum tanısı için en geçerli ve güvenilir araçlardır<sup>23,24</sup>.

Mevcut pandemi sırasında da kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımıyla ilişkili sorunlara rağmen, hem CAM-ICU hem de ICDSC YBÜ deliryum taraması için uygun testler olarak Yoğun Bakım Cemiyeti (YBC) tarafından önerilmiştir<sup>25</sup>. Literatürde KDM-YBÜ kullanılarak deliryum izlemesi yapılmasının hekimin sadece iki dakikasını aldığı belirtilmektedir<sup>26</sup>. Pandemi sırasında hasta bakımı konusundaki zorluklara rağmen, klinisyenler COVID-19 hastalarında hastalığın ciddiyetini ve prognozunu değerlendirirken rutin olarak deliryum olup olmadığını da araştırmalıdır.

**Tablo 1. Deliryuma neden olan risk faktörleri**

Değiştirilemez risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
Demans veya kognitif bozukluk	İmmobilizasyon (Kateterler, proplar, tüpler, intravenöz infüzyonlar)
Deliryum öyküsü	Medikasyonlar (sedatifler, benzodiazepinler, opioidler, antikolinergikler, kortikosteroidler, kompleks farmako tedavi, bazı ilaçların ani kesilmesi)
İnme ve nöroloji hastalık öyküsü	Akut nörolojik hastalıklar (özellikle sağ parietal bölgede akut inme, intrakranial kanama, menenjit, ensefalit)
Düşmeler ve yürüme bozuklukları	Enfeksiyon, anemi, dehidratasyon, akut hastalıklar, nutrisyon bozukluğu, kırık ve travma gibi komorbid durumlar
İlerlemiş yaş	Görme ve işitme bozuklukları
Kompleks multimorbidite	Metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi, hipernatremi vb.)
Erkek cinsiyet	Cerrahi
Kronik renal veya hepatik hastalık	Çevresel faktörler (Yoğun bakıma alınma) Ağrı Stres, uzun zaman uykusuz kalma

## Yoğun Bakım için Konfüzyon Değerlendirme Metodu (KDM-YBÜ)<sup>23</sup>

### 1. Bilinç durumu değişikliği

- Hastanın bilinç durumunda ani değişiklik oldu mu? Bilinci açılıp, kapandı mı?
- Başlangıçtan farklı ani bilinç değişikliği oldu mu?
- Son 24 saatte bilinci açılıp, kapandı mı? Uyumsuz davranışının düzeliş, kötüleştiği oldu mu?
- Sedasyon skalası veya koma skalası (Glasgow koma skalası) değerleri son 24 saat içinde değişti mi?

### 2. Dikkat bozukluğu

- Hasta dikkatini toplamakta zorluk çekiyor mu?
- Hastanın dikkatini sürdürmekte veya başka yöne kaydırmakta sıkıntısı var mı?
- Dikkat değerlendirme muayenesinde başarılı oldu mu?
- Şimdi size harfleri okuyacağım. Her A harfini duyduğunuzda elimi sıkınız (bir harfi bir saniyede okuyun). Sekizden fazla doğru cevap verdi mi?

L T P E A O A I C T D A L A A

A N I A B F S A M R Z E O A D

P A K L A U C J T O E A B A A

Z Y F M U S A H E V A A R A T

### 3. Düşünce organizasyonunun bozulması

- Hasta ekstübe ise, hastanın konuşması, düşünce içeriği, akışı ve organizasyonu bozulmuş mu, düşünce içeriği konudan konuya atlama şeklinde mi?
- Hasta ventilatörde ise şu sorulara cevap verebiliyor mu? 3'ten fazla yanlış yaptı mı?

Taş suda yüzer mi?

Denizde balık var mı?

1 kg 2 kg'dan daha mı ağırdır?

Çivi çakmak için çekiç kullanabilir misiniz?

- Hasta soruları izleyebiliyor, düşüncelerinde karışıklık, düzensizlik var mı? Aşağıdaki komutlara uyabiliyor mu?

Bu kadar parmağınızı kaldırın (muayene eden, hastanın görebileceği mesafede iki parmağını kaldırır)

Aynı hareketi diğer elinizle yapmasını isteyin

#### 4. Bilinç düzeyi

- Aşırı alert
- Letarjik (uykulu fakat hemen uyandırılabilir, çevresinde olup bitenlerin bazılarının farkında değil)
- Stupor (zorla veya tekrarlayan stimuluslarla uyandırılıyor, çevresinde olup bitenlerin çoğunun veya hiçbirisinin farkında değil)
- Koma (uyandırılmıyor)

### Yoğun Bakım Deliryum Tarama Kontrol (YBDTKL)<sup>27</sup>

1. Bilinç Düzeyinin Değişmesi
2. Dikkatsizlik
3. Oryantasyon Bozukluğu
4. Halusinasyon-Delüzyon-Psikoz
5. Psikomotor Ajitasyon veya Gerileme
6. Uygunsuz Konuşma ve Duygu Durumu
7. Uyku/Uyanıklık Döngüsünün Bozulması
8. Semptomların Dalgalanması

(Her bir kategori için puan aralığı: 0-1)

Toplam puanın 4 ve üzeri olması deliryum lehine kabul edilir

### Deliryumda Önleyici Tedbirler

Yoğun bakım ünitelerinde hasta sayısının artması ve yaşam kalitesini etkileyen faktörler veya hastalıklar yoğun bakım ünitesi ile ilişkili demans ve akut beyin disfonksiyonu sendromu gelişmesi açısından oldukça önemlidir. Hastalık şiddetinin artması ve daha fazla solunum desteği daha yüksek deliryum riski ile ilişkilidir.

Deliryumun önlenmesinde ilk hedef COVID-19 hastalarına izolasyonun gerekliliği ve yöntemleri konusunda eğitim verilmesidir. Risk altındaki bu olgularda mümkünse daha hafif sedasyon hedeflenmelidir. Benzodiazepin infüzyonlarından kaçınıldığında ve aile bireyleri hastaya eşlik ettiğinde deliryum oranı daha düşüktür. Daha önceki çalışmalarda kanıtlanmış etkinliğine rağmen kanıta dayalı hafif sedasyon teknikleri, spontan uyanma ve nefes alma denemeleri, benzodiazepinlerden kaçınma gibi stratejilerin tümünün uygulanması şiddetli COVID-19'lu hastalarda sıkıntılı olabilir. Deliryumu tedavi etmek veya önlemek için standart farmakolojik olmayan önlemleri izolasyon ortamlarında uygulamak mümkün olmayabilir ve bu ortamların deliryumu kötüleştirebileceği akılda tutulmalıdır. O nedenle COVID-19 pandemisi sırasında farmakolojik olmayan yöntemlerde yaratıcı geçici çözümler gerekeceği de aşikardır<sup>28</sup>. Ayrıca, KKE giyildiğinde sözlü ve sözlü olmayan iletişim standart uygulamadan uzaklaşmaktadır. Hastalar, özellikle bakım ekibinin değişmesi durumunda sıkıntı yaratabilir. Ailenin ve sevdiklerinin hastanede hastaları ziyaret etmesini engelleyen hastane politikaları nedeniyle, görüntülü telefon görüşmeleri ve video konferanslar yoluyla hasta-

aile etkileşimini desteklemek için ek bir çaba gösterilmelidir. İsim/fotoğraf içeren kartların oluşturulması, bakıma dahil olan bireylerin rollerine hastanın da eşlik etmesinin sağlanması, basit kelimeler ve kısa cümleler kullanarak düşük tonlarda yavaş konuşulması ve oda/yatak egzersizleri için talimat notlarının yazılması alınabilecek diğer önlemler arasındadır<sup>29</sup>.

Yoğun bakım ünitesinde deliryum riskini azaltmak için ağrının tedavi edilmesinin yanı sıra idrar retansiyonu ve gastrointestinal sorunların (kabızlık) önlenmesi, hastane enfeksiyonlarının tedavi edilmesi ve yeterli oksijenizasyonun sağlanması da önemlidir. Hastalar tarafından kronik kullanılan ilaçlar varsa onların ani kesilmesinden kaçınılmalıdır. Deliryum insidansını etkileyen faktörler Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Deliryum insidansını etkileyen faktörler ve önleyici faaliyetler**

Deliryum insidansını ve süresini azaltmak için yöntemler	-Sistemik, rutin deliryum taramasının yapılması -Deliryuma neden olabilecek ilaçların değerlendirilmesi ve ayarlanması -Kendisi veya diğerleri için bir tehlike oluşturmadıkça antipsikotiklerden kaçınılması
Temel fiziksel ihtiyaçlar	-Ağrı, bulantı, kabızlık ve öksürüğün değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi -Dehidrasyonun oral sıvılarla tedavi edilmesi -Her aramadan sonra arama düğmesinin ve telefonun yerinin doğrulanması
Bilişsel Uyarılma ve Bakıcı desteği	-Her iletişimde hastanın yeniden değerlendirilmesi -COVID-19 negatif hastaların bakıcıları için ziyaretçi kartı temin edilmesi -Aile ile telefon/görüntülü sohbetin kolaylaştırılması
Uyku/uyanma döngülerinin normalleştirilmesi	-Gün boyunca ortam ışığı/güneş ışığının sağlanması (örn. ışıkların açılması) -Geceleri odanın karanlık ve sessiz tutulması (örneğin, panjurlar, ışıklar ve televizyonun kapatılması) -Gerekirse uyku düzeni için melatonin uygulanması -Oda değişikliklerini ve gece saatlerinde oda dışında gerçekleşen testlerin sınırlandırılması
Mobilizasyon	-Yemek ve ilaç tedavisi sırasında destekli hareketliliğe öncelik verilmesi -Sandalye ve yardımcı cihazların odada hazır bulundurulması -Her karşılaşmada bağımsız güvenli hareketliliğin teşvik edilmesi
Bağımlılığın azaltılması	-Gerektiğinde hatların, kateterlerin, nabız oksimetresinin çıkarılması -Mesane ve rektal kateterlerin en kısa sürede sonlandırılması -Fiziksel kısıtlamaların kullanımının en aza indirilmesi -Duyusal yoksunluğun en aza indirilmesi Gözlüklerin ulaşılabilir bir yerde tutulması Taşınabilir amplifikasyon ve/veya kişisel işitme cihazlarının sağlanması

## COVID-19'dan Etkilenenler için Geliştirilmiş Deliryum Yönetimi

İsim/fotoğraf içeren kartlar oluşturulması (örneğin, “beyzbol kartı”), hastanın bakıma dahil olan her bireyin rollerine eşlik etmesinin sağlanması, “Hasta güncellemesi” ile günlük aile/bakıcı telekonferansı (tablet bilgisayarlar, görüntülü telefonlar), düşük tonlarda yavaş konuşulması, oda ve yatak egzersizleri için talimat notlarının yazılması gibi yöntemlerle rehabilitasyon sağlanabilir.

Akut solunum yetmezliğini yönetirken sedasyonu en aza indirmeye yönelik protokollerin akut beyin fonksiyon bozukluğunda azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Dünya çapında deliryum tedavisinde ABCDEF paketi gibi güvenli bakım paketleri veya KDM-YBÜ, YBDTK testleri kullanarak deliryumun

oluşumunu ve birtakım ağrı monitörleri ile ağrı izlemeyi hedefleyen e- CASH felsefesi (erken konfor, analjezi kullanma, minimal sedasyon ve maksimum insani bakım) önerilmektedir<sup>30</sup>. Mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastalarındaki %70-75'lere ulaşan deliryum prevelansı pandemide ABCDEF paketinde önerilen yöntemlerle %50'lere düşürülebilir<sup>31</sup>.

## **YBC 'nin ABCDEF Güvenlik Paketi Çerçevesi Aracılığıyla COVID-19 Deliryum Yönetimi Konuları**

### **Ağrının Değerlendirilmesi ve Yönetimi**

Yoğun bakım hastalarında olağan davranışta değişiklik (hareket etmekte isteksiz, sınırlılık, ajitasyon veya sessizlik), verbal olmayan ipuçları/davranış (etkilenen tarafı koruma, huzursuzluk) yüz ifadesi (yüz buruşturma, kaşlarını çatma, çeneleri sıkma, kasvetli yüz), iç çekme, inleme, ağlama, bağırma gibi sesler çıkarma dokunulmaya isteksizlik; derin nefes almaya ve öksürmeye isteksizlik olabilir. Entübe, derin sedasyonlu hastalarda özellikle de pron pozisyonda düzenli olarak ağrı değerlendirmesi yapılmalıdır. Yeterli ağrı yönetiminin sağlanması gereklidir, aynı zamanda periferik nöropatilerin atlanmaması gerekir<sup>32</sup>.

### **Spontan Uyanma ve Spontan Solunum Denemeleri**

Günlük spontan uyanma denemeleri ve spontan solunum denemeli ve aerosol yayılımını azaltmak için erken ekstübasyon kullanılmalıdır. Ancak, pron pozisyonda paralizili hastalarda mümkün olmayacaktır. Nöromusküler bloker infüzyonuna ihtiyaç duyan hastalarda nöromusküler blokaj derinliğinin izlenmesi ve uygulama süresinin kısaltılması önerilir.

### **Analjezi ve Sedasyon Seçimi**

Pron pozisyonda ve yüksek PEEP ihtiyacı olduğunda nöromusküler bloker ilaçlar ve derin sedasyon gerekli olabilir. Bunun için GABA agonisti olan propofol en iyi seçimdir. Ramsey sedasyon skoru (RASS) ile (yüzüstü pozisyon için RASS-4) sedasyon düzeyi düzenli olarak değerlendirilmeli, sedasyonun ventilasyon gereksinimlerine (hedef etkili ventilasyon) göre ayarlanarak mümkün olan en kısa sürede, güçlü sedatiflerin kesilmesi ve solunumu baskılamayan ajanları kullanılması (antipsikotiklerin aralıklı kullanımı veya alfa-2 agonistler) önerilir. Uzun süreli ventilasyonun kötü sonuçlar ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır.

### **Deliryumun Değerlendirilmesi**

Hiperaktif deliryum ve ajitasyon hastalık kaynaklı olabilir. Özellikle ajite hastalarda çapraz enfeksiyon nedeniyle non-invaziv ventilasyon önerilmez. Hastalar deliryum açısından değerlendirilmediği takdirde hipoaktif deliryum gözden kaçabilir. O nedenle düzenli deliryum taraması yapılması (KDM-YBÜ, YBDTKL) ve farmakolojik olmayan müdahalelerin sağlanması [oryantasyon, duyu için destek (işitme cihazları/gözlük), tad ve koku almanın tayini, ajite hastalarda CNS-aktif ilaçların kullanımının sınırlandırılması] uygulaması önerilmektedir. KDM-YBÜ veya YBDTKL pozitif olduğunda, deliryum risklerini ortaya koyan başlıca anımsatıcıları dikkate alınmalıdır (Dr. DRE; Disease: Hastalıklar, R: Drug removal: gereksiz tüm psikoaktif ilaçların durdurulması, E: Environment; çevre: maksimum uyku, diğer insanlarla iletişim ve duyuusal yoksunluğun minimale indirilmesi)<sup>33,34</sup>

### **Erken Mobilitenin Sağlanması**

Fizyoterapi, yoğun iş yükü nedeniyle sınırlı olabilir, bu yüke göre ayarlanmalıdır. Nöromusküler bloker ilaçların infüzyonu gerekli olduğunda pasif egzersizler kullanılabilir.

### **Aile Desteğinin Sağlanması**

Karantina nedeniyle aile üyelerinin sınırlı varlığı veya hiç alınmaması ve sosyal mesafe yaşlılar için önemli bir sorundur. Aile ile görsel ve sesli iletişim (telefon görüşmeleri ve video konferanslar) sağlanmalıdır.

### **Farmakolojik Yönetim**

Hastaları ve personeli güvende tutmak için davranışsal stratejiler tek başına yeterli olmadığında, farmakolojik yönetim gereklidir. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından deliryum için onaylanmış tedavi/tedaviler yoktur.

Bildiğimiz kadarıyla COVID-19 vakalarında ajitasyon yönetimini gözden geçiren bir literatür bulunmamaktadır. Ancak daha önce görülen SARS ve MERS yönetiminde kullanılan ilaçların uygulaması gerekebilir.

### Alfa-2 Agonistler

Alfa-2 agonistlerler deliryum profilaksisi ve deliryuma bağlı ajitasyonun yönetiminde etkilidir. SARS-CoV-2'li hastalar için deliryum yönetiminde birinci basamak ajanlar olarak önerilmektedir<sup>35</sup>. Deksmetomidinin, deliryumu iyileştirebileceği ve iyileşme süresini kısaltabileceği belirtilmektedir<sup>36</sup>. Deksmetomidin, hem merkezi hem de periferik olarak norepinefrin salınımını ve sempatik tonusu azaltır. Solunum depresyonuna neden olmaması ARDS'li hastalar için avantaj sağlayabilir, ancak hipotansiyon ve bradikardiye neden olabilir. Deksmetomidin yoğun bakım hastalarında 0,4 µg/kg/st önerilmektedir<sup>37</sup>.

Klonidin de deliryumda ve alkol/opioid yoksunluğunda etkilidir<sup>38,39</sup>. Klonidin de deksmedetomidin gibi hipotansiyon ve bradikardiye neden olabilir.

### Melatonin

Teorik olarak, yaşlı hastalardaki melatonin seviyesindeki düşüş, deliryum riskinin artmasına ve COVID-19 sonuçlarının daha kötü olmasına katkıda bulunan bir faktör olabilir. Melatonin üretimi artan yaşla birlikte giderek azalır<sup>40</sup> Sıçanlarda deneysel pinealektomi veya sürekli ışığa maruz kalma, düşük melatonin seviyeleri ve hipertansiyon gelişimi ile ilişkilidir<sup>41</sup> Tip 2 diyabetli hastalarda düşük melatonin salgılanması otonomik nöropati ile ilişkilendirilmiştir ve miyokard enfarktüsünden sonra sol ventrikül yeniden şekillenmesini bozmaktadır<sup>42</sup>. Bu bulgulara dayanarak, yetersiz melatonin üretiminin bu hastaların SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılığının artmasında ve olumsuz prognozda önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu patofizyolojik ilişki, özellikle yüksek güvenlik profili göz önüne alındığında, melatoninin COVID-19'da hem profilaksi hem de tedavi olarak kullanılmasını desteklemektedir<sup>43-44</sup>. Melatonin 10 mg'a kadar dozlarının yoğun bakım hastalarında güvenliği gösterilmiş ve bağışıklığı baskılayıcı, antienflamatuvar etki ve immünomodülatör özelliği nedeni ile özellikle sitokin fırtınası gelişen olgularda faydalı olabileceği bildirilmiştir<sup>45</sup>. Melatonin' in yeni koronavirus (COVID-19) enfeksiyonu üzerindeki etkisi önemli bir konudur. Kısaca melatonin kaygıyı azaltmak için etkilidir ve uykusuzluğu kontrol etmek için faydalıdır. Bazı yeni raporlar, melatoninin COVID-19 yönetimindeki yararından bahsetmektedir<sup>2,3</sup>. Melatonin, COVID-19'un önemli bir komplikasyonu olan akciğer fibrozunu azaltmaya yardımcı olabilir<sup>2,3</sup>. Bu nedenle deliryum veya uyku bozukluğundan bağımsız olarak herhangi bir COVID-19 vakasında melatonin kullanılması önerilir<sup>46,47</sup>.

### Antipsikotik Ajanlar

Antipsikotikler, davranışsal düzensizlik veya algısal bozuklukların yönetimi için kullanılabilir.

#### Aripiprazol

Aripiprazol, diğer antipsikotiklerden farklı bir dopamin reseptörü bağlama (D2 parsiyel agonisti) profiline sahip üçüncü nesil bir antipsikotik ajandır. Aripiprazol, deliryumda diğer ajanlara benzer şekilde etkilidir ve seçim yan etkilere dayanmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada deliryum tedavisi için potansiyel ilaç seçimi olarak aripiprazol önerilmiştir<sup>48</sup>.

Aripiprazol, farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri (düşük antihistaminik etkiler, antikolinergik etkilerin olmaması, antiviral ajanlar ve klorokin/hidroksiklorokin ile düşük etkileşim riski ve nispeten olumlu yan etki profili (aritmî azlığı ve düşük solunum depresyonu riski) ışığında tercih edilebilir<sup>49</sup>. Aripiprazol, hipoaktif deliryumda, algısal bozukluğu yaşayanlar, dopamin eksikliği olanlar ve muayenede hipokinetik hareketler veya sert hareketler sergileyen hastalarda kullanılabilir. Başlangıçta günde 2 mg peroral başlanır ve her 4-6 saatte bir, maksimum 15 mg/gün olacak şekilde tekrarlanabilir. QTc' yi uzatma olasılığı en düşüktür. Daha az sedasyon ve ekstrapiramidal yan etkileri vardır ancak ortostaza neden olabilir. Böbrek veya karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmez. G. Martinotti ve ark. psikomotor aktivasyonu olan 16 hastada hiperaktif deliryum tedavisinde kullanmıştır<sup>50</sup>.



## Haloperidol

Deliryumda ajitasyonun yönetimi için tipik olarak birinci basamak ajandır. COVID-19 hastalarının dikkatli kullanılmasını önerilmektedir<sup>51</sup>. İlginç olarak haloperidol dahil sigma1/sigma2 reseptörlerini etkileyen ilaçların SARS-Cov-2'ye karşı antiviral aktiviteye sahip olabileceğini göstermişlerdir. Ağızdan haloperidol genellikle 1-2 mg başlanır. Ancak daha yaşlı hastalarda 0,25-0,5 mg ile başlayıp dozun artırılması planlanır. Parenteral haloperidol ise hafif ajitasyonda 2 mg, orta dereceli ajitasyonda 5 mg, ağır ajitasyonda 10 mg yapılabilir. Yaşlı hastada doz 0,5 mg 'dır.

## Olanzapin

Genellikle deliryumda sedasyon ve ajitasyon tedavisi için kullanılır. Birçok farklı reseptör üzerinde etkiye sahiptir (D1 H1,  $\alpha$ 1 ve muskarinik antagonist). Ketiapin' in aksine, nispeten hızlı etkilidir ve çözünebilir bir formunun bulunması, hapları yutamayan hastalarda kullanıma izin verir. Şiddetli ajite hastalarda intramüsküler olanzapin uygulanabilir, ancak benzodiazepinlerle kombine edilmemelidir<sup>52</sup>. Olanzapin 2,5–5 mg dozda önerilir.

## Ketiapin

H1,  $\alpha$ 1 ve  $\alpha$ 2, 5HT<sub>2A</sub>, D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> antagonisti ve 5HT<sub>1A</sub> parsiyel agonistidir. Hastane ortamında deliryumla ilgili semptomları yönetmek için yaygın olarak kullanılır. Nispeten düşük etkili bir ajandır ve geniş bir doz aralığına sahiptir. Düşük dozlarda, esas olarak bir antihistaminik gibi davranır; 100 mg veya üzerindeki dozlarda alfa-1 blokaja sebep olur (hipotansiyon). 150-300 mg arasında 5HT<sub>2A</sub>' ya ve çok sayıda diğer serotonerjik reseptörlere bağlanır, doz  $\geq$ 400 mg ise D<sub>2</sub> yi reseptörleri antagonize eder. Ketiapin sadece oral formda mevcuttur ve uygulamadan sonra etki göstermesi bir saat sürebilir. Hipotansiyona neden olması özellikle yaşlı hastalarda ek bir risk oluşturur<sup>53</sup>. Ketiapin 6,25–50 mg dozlarda önerilir.

## Ziprasidon

Psikoz ve akut ajitasyon durumlarında faydalı olabilir. Bununla birlikte, QT aralığı üzerindeki daha önemli etkileri göz önüne alındığında, COVID-19 deliryum için rutin olarak kullanılması önerilmemektedir<sup>53</sup>.

## Trazodon

5HT<sub>2A</sub> ve  $\alpha$ 1 antagonist olup genellikle hastane ortamında uyku ve davranış bozukluğunun yönetimi için kullanılır. Antipsikotik ajanları tolere edemeyen yaşlı hastalarda özellikle etkili olabilir, bu profil COVID-19 deliryumu yaşayan birçok hastayla uyumludur<sup>35</sup>.

## Klorpromazin

İntravenöz ve intramüsküler özellikle oral alımı bırakan veya reddeden yoksunluk gösteren hastalarda etkili olabilir<sup>54</sup>.

## Antipsikotik ilaçların COVID-19 tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi

COVID-19 hastalarında antipsikotikler, antiviraller veya azitromisin ile kombinasyon halinde kullanıldığında kalp üzerindeki etkileri endişe vericidir. Klorokin, hidroksiklorokin ve azitromisinin antipsikotiklerle birlikte uygulanması uzamış QT aralığı riskinin arttığına işaret etmektedir<sup>55</sup>. Yine de kinidin ve halofantrin hariç antimalaryal ilaçların kardiyotoksitesisi henüz doğrulanmamıştır<sup>55</sup>.

Haloperidol, ziprasidon, klorpromazin gibi antipsikotikler, hidroksiklorokin, klorokin ve azitromisin ile birlikte önerilmez. Olanzapin bu ilaçlarla birlikte reçete edildiğinde daha olumlu bir profile sahiptir<sup>56</sup>. Olanzapin; lopinavir ve ritonavir ile kombine edilebilir. Haloperidol, ketiapin ve ziprasidonun lopinavir ve ritonavir ile birlikte kullanılması tavsiye edilmez. Favipiravir ile ilaç etkileşimleri önemli bir risk bildirmez. Favipiravir aldehit oksidaz tarafından metabolize edilir, ketiapin ve klorpromazinin bu enzimi in vitro inhibe ettiği bilinmektedir. Bununla birlikte, aldehit oksidaz inhibisyonunun klinik önemi henüz belirlenmemiştir. COVID-19 tedavisinde yeri olan Tocilizumab (IL-6 inh), haloperidol ve ketiapin gibi CYP3A4 substratlarının

serum konsantrasyonunu azaltabilir. Remdesivir, baricitinib ve anakinra ilaç etkileşimi riski olmayan (hematolojik durumlar hariç) COVID-19 hastalarında deliryum, ajitasyon veya davranış problemlerini yönetmek için klinisyenler tarafından antipsikotiklerle birlikte kullanılabilir<sup>57,58</sup>. Ekstrapiramidal yan etki nedeniyle ajitasyonun yönetiminde olanzapin, ketiapin ve klorpromazin gibi düşük potensli antipsikotikler tercih edilebilir<sup>59</sup>.

### Valproik asit (VPA)

Valproik asit, GABA/ glutamat, D, NE, 5HT'yi regüle eder, Na kanal blokeridir. Kritik hastalardaki retrospektif bir çalışmada, VPA' nın ajitasyon, deliryum ve eşzamanlı nöroleptik kullanımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir<sup>60</sup>. SARS ve MERS'e benzer şekilde, COVID-19' da da artan felç riski, nöbet ve anormal elektroensefalogram bulguları dahil olmak üzere çeşitli nörolojik bulgular tanımlanmıştır ve bu da VPA'nın bu hastalarda özellikle yararlı olabileceğini düşündürmektedir. VPA' nın dopamin, glutamat, norepinefrin ve serotonin reseptörleri üzerinden etki gösterdiği, CNS oksidatif stresini ve nörotoksitesini azaltabileceği düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında pankreatit ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun izlenmesi özellikle önem ar eder. Mental durum kötüleşir ve hiperamonyemi gelişirse VPA kesilmelidir. Antipsikotiklerle kombine uygulanırsa artmış pnömoni riski vardır<sup>61</sup>.

### Dopamin Agonistleri

Akinetik mutizm veya katatonisi olan hastalarda amantadin ve metilfenidat dahil dopamin agonistleri düşünülmelidir. Amantadin, indirekt D agonisti ve NMDA reseptör antagonistidir ve COVID-19 hastalarında yorgunluğu azaltması ve SSS tarafından hipoksiye yanıtın azalmasını önleyebileceği öne sürülmüştür<sup>62</sup>. COVID-19 pnömonisi olan hastalarda katatonisi tedavisinde özellikle yararlı olabilir. Son dönem böbrek hastalığında kontrendikedir, epilepsi eşiğini düşürebilir.

Metilfenidat, hipoaktif deliryum veya apati durumları olan hastalarda davranışsal aktivasyon için kullanılmıştır. Bununla birlikte tüm dopamin agonistleri, deliryum ve algı bozukluklarını kötüleştirme potansiyeline sahiptir<sup>35,63</sup>.

### Benzodiyazepinler

Potansiyel solunum depresyonu etkileri nedeniyle COVID 19'lu hastalarda benzodiazepin kullanımından kaçınılmalıdır<sup>64</sup>. Ayrıca, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında deliryum riskini artırabilir, o nedenle COVID-19 hastalarında sedasyon için benzodiazepin alternatifleri kullanılmalıdır<sup>65</sup>. Yoksunluk sendromunda epileptik nöbetler varsa, antipsikotikler tolere edilemiyorsa, kullanımının önerilmediği ve kontrendike olduğu durumlarda (Örn; Parkinson hastalığı veya Lewy Body Demans ) uygulanabilirler. Benzodiazepin yoksunluğuna bağlı deliryum meydana gelebilir, bu nedenle yakın zamanda benzodiazepin kullanan hastalarda düşük dozlarda tutulmalıdır. Şiddetli ajitasyonu bulunan COVID-19 hastalarında lorazepamın antipsikotik ajanlarla kombinasyon halinde kullanılması daha fazla sedasyona yol açabilir, ancak ekstrapiramidal semptomların gelişme riski de azalabilir. Opioidlerle birlikte kullanıldığında da solunum depresyonu yapabilirler<sup>66</sup>.

### Vitaminler ve Mikro Besinler

Vitamin veya diğer mikrobesein uygulaması, belirli bir eksikliğin deliryuma yol açtığı düşünülen durumlar haricinde (örneğin, Wernicke ensefalopatisine neden olan tiamin eksikliği) deliryum yönetimi için standart bir tedavi yaklaşımı değildir. Bununla birlikte, C vitamini, D vitamini ve omega-3 yağ asitlerinin COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınasına ve özellikle deliryumla ilişkili nöroinflamasyona karşı sinerjik etki oluşturabileceği gösterilmiştir<sup>35,67</sup>.

Massachusetts General Hospital COVID-19 Çalışma Grubu Psikiyatrisi Konsültasyon ekibinin farmakolojik tedavi yaklaşımı şu şekildedir;<sup>35</sup>

1. Etap; Melatonin: 1800 saatte günde 1-3 mg melatonine başlayınız. Düzenli olarak doz ayarlaması yapınız. Yetersiz bağışıklık yanıtı olan hastalarda tepkisi dikkat ediniz.
2. Etap; Alfa-2 agonistler: YBÜ hastaları için deksmedetomidin kullanmayı düşününüz. Oral klonidin 0,1-0,3mg günde üç kez ajitasyon için kullanılabilir.

3. Etap; Antipsikotikler: Ajitasyonu devam eden hastalarda düşük potensli antipsikotik ajanlar düşününüz. Aripiprazol'ü özellikle algı bozukluğu ile giden hipoaktif deliryumda düşünün EPS, akinezi, mutizm veya katatoni kanıtı varsa dikkat ediniz.
4. Etap; Valproik asit veya Trazodon: Ek ajanlar gerekliyse veya antipsikotik ajanlar nispeten kontrendike ise valproik asit 15mg/kg oral veya IV 3'e bölünmüş dozlar halinde uygulayınız. Veya trazodon 12,5-50 mg gerektiğinde her 6 saatte bir uygulayınız. (etkiye göre titre )
5. Etap; Dopamin agonistleri: Akinetik mutizm veya katatoni kanıtı varsa, günde 100 mg amantadin eklemeyi düşününüz (titre edilerek 3-4 günden fazla günde 600 mg'a kadar). Alternatif olarak metilfenidat günde iki kez 5-10 mg verilebilir. Nöbetler veya kötüleşen psikoz için hastayı izleyiniz<sup>68</sup>.

Deliryum tedavisinde önerilen farmakolojik tedavi stratejilerinden örnekler tablo 3' de sunulmuştur.<sup>69,70</sup>

**Tablo 3. Farmakolojik stratejilere örnekler<sup>70,71</sup>**

	Ajitasyon	Deliryum	Deliryum (disfaji )
Covid-19 hastalarda NICE kılavuzu <sup>70</sup>	Lorazepam oral 0,5-1 mg x4 (max 4 mg) Debil hastada 0,25-0,5 mg x4 (maks. 2 mg) Disfaji varsa 2,5-5 mg sc midazolam her 2-4 saatte GFR <30ml/dk 24 saatte 5 mg	Haloperidol 0,5-1mg oral gece, gerekirse 2 saatte bir mak.10 mg, yaşlıda 5 mg	Levomepromazin 12,5-25 mg SC, gerekirse saatte yapılabilir. Yaşlıda 6,25-12,5 mg Doz yanıtı göre artırılır Anksiyete varsa midazolam veya levomepromazinle kombinasyon düşünülebilir
Sher et al. <sup>71</sup>	Melatonin 10-15 mg enterik, akşam Dex; 0,1-2,4 µg/kg/st Guanfasin enterik 0,5mg x 2- 1mg x 3	Haloperidol i.v 0,5-30 mg, 24 saatte Hipoaktif deliryum ve algı bozukluğu varsa aripiprazolu düşününüz Valproik asit 250-500 mg iv – enterik, günde 2 kez Trazodon 12,5-50 mg her 6 saate bir	Dopamin agonistleri Katatoni veya akinetik mutizm varsa 100 mg /gün Metilfenidat 5-10 mg 2 kez /gün

## Sonuç

COVID-19 hastalarında deliryuma yaklaşım multidisipliner olmalıdır. İzolasyon koşulları, hipoksi, medikasyonlar ve invaziv girişimler hem kişileri yalnızlaştırmakta hem de anksiyete, deliryum ve depresyona eğilimi artırmaktadır. Birincil amaç COVID-19 hastalarında deliryum gelişimini önlemek olmalıdır. İkincil adım ise deliryum gelişen hastaların yönetimini en iyi şekilde düzenlemek olmalıdır.

## Kaynaklar

1. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, Brummel NE, Jackson JC, Patel MB et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018;6:213–22.
2. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369:1306–16.
3. World Health Organization (WHO), Weekly operational update Covid 19. Available from: <http://www.who.int>. Accessed: 10 December 2021.
4. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413:16832.
5. Kotfis K, Marra A, Ely EW. ICU delirium – a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018;50:160–7.
6. Mao L, Wang M, Chen S, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv JAMA Neurol.* 2020;77:683-90.
7. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care.* 2020;24:491.
8. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382:2268-70.

9. Garcez FB, Aliberti MJR, Poco PCE, Hiratsuka M, Takahashi SF, Coelho VA et al. Delirium and adverse outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:2440–46.
10. Mattace-Raso F, Polinder-Bos H, Oosterwijk B, van Bruchem-Visser R, Goudzwaard J, Oudshoorn C, Ziere G et al. Delirium: A Frequent Manifestation in COVID-19 Older Patients. *Clin Interv Aging.* 2020;15:2245-7.
11. Goh KJ, Choong MCM, Cheong EHT, Kalimuddin S, Duu Wen S, Phua GC et al. Rapid progression to acute respiratory distress syndrome: Review of current understanding of critical illness from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Ann Acad Med Singapore.* 2020;49:108–18.
12. Kapp CM, Zaeh S, Niedermeyer S, Punjabi NM, Siddharthan T, Damarla M. The use of analgesia and sedation in mechanically ventilated patients with COVID-19 ARDS. *Anesth Analg.* 2020;131:198–200.
13. Pun BT, Badenes R, La Calle GH, Orun OM, Chen W, Raman R et al. Pratik P Pandharipande, for the COVID-19 Intensive Care International Study Group† Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort Study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:239-50.
14. Dorota Ozga, Sabina Krupa, Pawel Witt, Wioletta Mędrzycka-Dąbrowska, Nursing Interventions to Prevent Delirium in Critically Ill Patients in the Intensive Care Unit during the COVID19 Pandemic-Narrative Overview. *Healthcare.* 2020;8:578.
15. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care.* 2020;24:176.
16. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2009;13.
17. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R 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;29:1370–9.
18. Yaşayacak A, Eker F. Kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda deliryum ve risk faktörlerinin belirlenmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi.* 2012;20:265-74.
19. Hare M, Wynaden D, McGowan S, Landsborough L, Speed G. Questionnaire to determine nurses' knowledge of delirium and its risk factors. *Contemporary Nurse.* 2008;29:23-31.
20. Belanger L, Ducharme F. Patients' and nurses' experiences of delirium: a review of qualitative studies. *Nursing in Critical Care.* 2011;16:303-15.
21. Duggan MC, Vanc J, Ely EW. Delirium Assessment in Critically Ill Older Adults: Considerations During the COVID-19 Pandemic. *Crit Care Clin.* 2021;37:175–90.
22. Han JH, Wilson A, Vasilevskis E, Shintani A, Schnelle JF, Dittus RS et al. Diagnosing Delirium in Older Emergency Department Patients: Validity and Reliability of the Delirium Triage Screen and the Brief Confusion Assessment Method. *Ann Emerg Med.* 2013;62:457-65.
23. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RÁ, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care.* 2012;16:115.
24. Carvalho JPLM, de Almeida ARP, Gusmao-Flores D. Delirium rating scales in critically ill patients: a systematic literature review *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25:148-54.
25. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E et al. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med.* 2008;34:431–6.
26. Marra A, Kotfis K, Hosie A, MacLulich AMJ, Pandharipande PP, Ely EW et al. Delirium monitoring: yes or no? That is the question. *Am J Crit Care.* 2019;28:127–35.
27. Akıncı SB, Şahin A. Yoğun bakımda deliryum. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2005;5:26-35.
28. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46:825-73.
29. LaHue SC, James TC, Newman JC, Esmaili AM, Ormseth CH, Ely W. Collaborative delirium prevention in the age of Covid-19. *Letters to the editor; J Am Geriatr Soc.* 2020;68:947-49.
30. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU liberation collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med.* 2019;47:3–14.
31. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW: Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: Implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients. *Crit Care Med.* 2017;45:171–8.
32. Fischer T, Hosie A, Luckett T Agar M, Phillips J. Strategies for Pain Assessment in Adult Patients with Delirium: A Scoping Review. *J of Pain and Symptom Manage.* 2019;58:487-502.
33. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JWW, Schweickert WD, Pun BT et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:126–34.
34. Ozga D, Krupa S, Witt P, Mędrzycka-Dąbrowska W. Nursing Interventions to Prevent Delirium in Critically Ill Patients in the Intensive Care Unit during the COVID19 Pandemic-Narrative Overview. *Healthcare.* 2020;8:578.
35. Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, Ivkovic A, Luccarelli JW, Madva E et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated with COVID-19. *Psychosomatics.* 2020;61:585–96.
36. Shen Q-H, Li H-F, Zhou X-Y, Yuan X-Z: Dexmedetomidine in the prevention of postoperative delirium in elderly patients following non-cardiac surgery: a systematic review and metaanalysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020;47:1333-41.

37. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:1147-56.
38. Rubino AS, Onorati F, Caroleo S, Galato E, Nucera S, Amantea B et al: Impact of clonidine administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-A aortic dissection: results of a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10:58-62.
39. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:58-62.
40. Hardeland R. Melatonin in aging and disease-multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging Dis.* 2012;3:194-225.
41. Simko F, Reiter R.J, Pechanova O, Paulis L. Experimental models of melatonin-deficient hypertension. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2013;18:616-25.
42. Tutuncu NB, Batur M.K, Yildirir A. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *J Pineal Res.* 2005;39:43-9.
43. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Arroyo-Ucar E, Reiter R.J. Decreased level of melatonin in serum predicts left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *J Pineal Res.* 2012;53:319-23.
44. Zambrelli E, Canevini M, Gambini O, D'Agostino A. Delirium and sleep disturbances in COVID-19: a possible role for melatonin in hospitalized patients? *Sleep Med.* 2020;70:111.
45. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020;250:117583.
46. Bourne RS, Mills GH, Minelli C: Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care.* 2008;12:52.
47. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S et al. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020;250:117583.
48. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Int Rev Immunol.* 2020;29:1-10.
49. Prommer E. Aripiprazole: A New Option in Delirium. *Am J Hosp Palliat Care.* 2017;34:180-5.
50. Martinotti G, Barlati S, Prestia D, Palumbo C, Giordani M, Cuomo A et al. Psychomotor agitation and hyperactive delirium in COVID-19 patients treated with aripiprazole 9.75 mg/1.3 ml immediate release. *Psychopharmacology (Berl).* 2020;21:1-5.
51. Shen Y, Peng K, Zhang J, Meng X, Ji F. Effects of haloperidol on delirium in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Princ Pract.* 2018;27:250-9.
52. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM et al. A SARS-CoV- 2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature.* 2020: 1-13.
53. Özer KB, Ulusoy ZG, Kanlı İ, Tamam L. Deliryum Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi. 2022;1:61-8.
54. Tatlı SZ, Çakar G, Çolak B, Özel-Kızıl ET. COVID-19 pandemisinde psikofarmakolojik tedavi. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2020;23:52-66.
55. Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med.* 2018;16:200.
56. Khorassani F, Saad M. Intravenous olanzapine for the management of agitation: review of the literature. *Ann Pharmacother.* 2019;53:853-9.
57. Beach S, Praschan N, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N et al. Delirium in COVID-19: a case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen. Hosp. Psychiatr.* 2020;65:47-53.
58. Ojeahere MI, de Filippis R, Ransing R, Karaliuniene R, Ullah I, Bytyçi DG et al. Management of psychiatric conditions and delirium during the COVID-19 pandemic across continents: lessons learned and recommendations. *Brain Behav Immun Health.* 2020;9:100147.
59. Plasencia-García BO, Rodríguez-Menéndez G, Rico-Rangel MI, Rubio-García A, Torelló-Iserte J, Crespo-Facorro B. *Psychopharmacology (Berl).* 2021;238:329-40.
60. Gagnon DJ, Fontaine GV, Smith KE, Riker RR, Miller RR, Lerwick PA et al: Valproate for agitation in critically ill patients: a retrospective study. *J Crit Care.* 2017;37:119-25.
61. Yang SY, Liao YT, Liu, HC, Chen WJ, Chen CC, Kuo CJ. Antipsychotic Drugs, Mood Stabilizers, and Risk of Pneumonia in Bipolar Disorder: A Nationwide Case-Control Study. *J Clin Psychiatry.* 2013;74:79-86.
62. Grieb P, Świątkiewicz M, Prus K, Rejdak K. Amantadine for COVID-19. *J Clin Pharmacol.* 2021;61:412-3.
63. Fryml LD, Williams KR, Pelic CG, Fox J, Sahlem G, Robert S et al. The role of amantadine withdrawal in 3 cases of treatment-refractory altered mental status. *J Psychiatr Pract.* 2017;23:191-9.
64. LaHue SC, James TC, Newman JC, Esmaili AM, Ormseth CH, Ely EW. Collaborative Delirium Prevention in the Age of COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:947-9.
65. Khawam E, Khouli H, Pozuelo L. Treating acute anxiety in patients with COVID 19. *Cleve Clin J Med.* 2020; 14. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc0>.
66. Savelloni J, Gunter H, Lee KC, Hsu C, Yi C, Edmonds KP et al. Risk of respiratory depression with opioids and concomitant gabapentinoids. *J Pain Res.* 2017;10:2635-41.
67. Naghibi T, Shafiqh N, Mazloomzadeh S. Role of omega-3 fatty acids in the prevention of delirium in mechanically ventilated patients. *J Res Med Sci.* 2020;25:10.
68. Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S, Rajaratnam T, Ravindran M, Gosse P et al. A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *J Psychosom Res.* 2021;141:110350.

69. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. BMJ. 2020;369:1461.
70. Sher Y, B. Rabkin B, Maldonado JR, Mohabir P. COVID-19–associated hyperactive intensive care unit delirium with proposed pathophysiology and treatment: a case report, Psychosomatics. 2020;61:544-50.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Ebru Biricik  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı  
Adana, Turkey  
e-mail: ebrubiricik01@gmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 10.01.2022**Kabul tarihi/Accepted:** 30.06.2022