

Deliryum Tedavisinde Yeni Bir Yaklaşım: Atipik Antipsikotikler

Dr. Elif ONUR¹, Dr. Can CİMİLLİ²

ÖZET

Duygudurum değişiklikleri, uyku-uyanıklık döngüsünde değişimler gibi çok sayıda belirtiyi içeren yaygın bir klinik sendromdur. Hastaneye yatan tüm hastaların % 10-30'unda görülmektedir. Özellikle tanı koyulmadığı ve tedavi edilmediğinde hastane yatış süresinde uzama, işlevsellikte bozulma, mortalite ve morbidite oranlarında artışa yol açmaktadır.

Deliryum belirtilerinin tedavisi farmakolojik ve destekleyici yaklaşımlardan oluşmaktadır. Yakın döneme dek tedavide yaygın olarak kullanılan tipik antipsikotiklerin ekstrapiramidal ve antikolinergik yan etkileri, benzodiyazepinlerin bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkileri çoğunlukla yaşlı olan ve başka tıbbi sorunları bulunan deliryum hastalarında kullanımlarını güçleştirmektedir.

Atipik antipsikotikler, psikotik belirtilerin tedavisinde etkilidir. Yapılan çalışmalar atipik antipsikotiklerin tedavide etkin ve güvenli oldukları sonucunu vermekle birlikte, örneklemelerin küçük olması, kontrol gruplarının olmaması gibi kısıtlılıkları da içermektedir.

Deliryum belirtilerinin tedavisinde atipik antipsikotik kullanımına ilişkin çalışmalar gözden geçirildiğinde risperidon ve olanzapinin etkinlik ve güvenliğinin çift kör rastgele karşılaştırmalı çalışmalarla gösterildiği, ketiyapinin etkin ve güvenli olduğunu gösteren olgu sunumları, geriye dönük ve açık çalışmalar bulunduğu, QT aralığı üzerine olan yan etkisinin ziprasidonun deliryumda kullanımını sınırladığı görülmüş, deliryum tedavisinde atipik antipsikotik kullanımı konusunda literatür ışığında önerilerde bulunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Deliryum, tedavi, antipsikotikler

SUMMARY: A New Approach to the Treatment of Delirium: Atypical Antipsychotics

Delirium is a common neuropsychiatric syndrome that involves a number of symptoms including diffuse cognitive impairment, delusions, hallucinations, mood lability and disturbances in the sleep-wake cycle. It occurs in 10-30% of hospitalized medically ill patients. Delirium is also associated with a prolonged hospital stay and increased functional decline and morbidity and mortality rates, particularly if it is unrecognized and untreated.

Management of the symptoms of delirium involves non-pharmacological and pharmacological interventions. Until recently, typical antipsychotics and benzodiazepines were commonly used in the pharmacological treatment of delirium. The extrapyramidal and anticholinergic side effects of typical antipsychotics and the negative effects of benzodiazepines on cognitive functions limit their use in delirium patients, who are generally old and who have other medical problems.

Atypical antipsychotics have been shown to be effective in the treatment of psychotic symptoms. Although there are a number of studies showing their efficacy, most studies have some limitations such as small sample size and absence of control groups.

Upon reviewing the studies of the treatment of delirium with atypical antipsychotics, it has been observed that the efficacy and safety of risperidone and olanzapine were shown in randomized trials, and the efficacy and safety of quetiapine were shown in case reports and retrospective studies, and it was shown that the side effect over the QT interval limits the use of ziprasidone in delirium treatment. Suggestions were made in the light of the literature on the use of atypical antipsychotics in the treatment of delirium.

Key Words: Delirium, treatment, antipsychotics

¹Yrd. Doç., ²Prof., Dokuz Eylül Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., İzmir.

GİRİŞ

Deliryum epidemiyolojisi

Deliryum bilinç, algılama, düşünce, uyku-uyanıklık döngüsü değişimlerinin eşlik ettiği, ani başlangıçlı ve dalgalı gidiş gösteren bir klinik sendromdur (Lipowski 1990, Wise ve Trzepacz 1996, Taylor ve Shahj 2001). Epidemiyolojik çalışmalarda hastaneye yatan tüm hastalar için deliryumun nokta yaygınlığı % 10-30 olarak bildirilmektedir. Çalışmalar, yaşlı hastalar başta olmak üzere bazı klinik gruplarda bu oranların çok daha yüksek olduğunu göstermektedir (Kiely Dan ve ark. 2003, Schneider ve ark. 2002, Meagher 2001a, Bucht ve ark. 1999, Parikh ve Chung 1995). Genel tıbbi durumun ileri derecede bozulmuş olduğu kanser hastalarında yapılan çalışmalarda (Gagnon ve ark. 2000) ve demans hastalarında yapılan hastane ve toplum çalışmalarında da deliryumun yaygınlığı yüksek (% 22-89) bulunmaktadır (Fick ve ark. 2002).

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile yaygınlığının yüksek olduğunu gösterilmesine karşın, deliryum tanısı halen yeterli oranda koyulamamaktadır. Deliryum olgularının % 33-66'sına tanı koyulmadığı gibi (Inouye 1994), farklı bir psikiyatrik tanı ile (ör. depresyon) konsültasyon istenmesi de sık görülen bir durumdur (Nicholas ve Lindsey 1995, Armstrong ve ark. 1997). Hayati önem taşıyan acil servis, yoğun bakım servisleri için de durum farklı değildir (Kishi ve ark. 1995, Elie ve ark. 2000, Rincon ve ark. 2001).

Tablonun önemi yalnızca hastanede yatan hastalarda görülme oranının yüksekliği ile sınırlı olmayıp, deliryum tablosunun tıbbi morbidite, hastanede yatış süresi, taburculuk sonrası gidiş üzerine belirgin olarak olumsuz etki gösterdiği bu alanda yapılan çalışmalarda sıklıkla vurgulanmaktadır (Inouye ve ark. 1999). Yakın dönemde Marcantonio ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan ileriye dönük kohort çalışmasında tanıdan bir hafta sonra yalnızca % 14'ünde düzelme olduğu, % 52'sinde halen belirtilerin sürdüğü, belirtilerin kalıcılığının ve şiddetinin işlevsel düzelmenin yetersizliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Deliryum ve prognoz ilişkisini taburcu olma sonrasında değerlendiren iki ayrı kohort çalışmasında Inouye ve arkadaşları (1998), hem hastaneye yatış döneminde hem de taburcu olma sonrası 3 aylık izlemde deliryumu alta yatan etiyolojiden bağımsız olarak olumsuz

işlevsel prognozla ilişkili bulurken, mortalite ile yalnız taburculuk sonrası ilişkisinin bulunduğunu bildirmişlerdir. McCusker ve arkadaşları (2002) ise deliryum ve bir yıllık mortalite ilişkisini değerlendirdikleri izlem çalışmalarında deliryum epizodunun mortaliteyi öngörmeye bağımsız faktör olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca literatürde öyküde bilişsel bozukluk olmaksızın deliryumun demans gelişimini artırdığını gösteren çalışmalar da yer almaktadır (Rockwood ve ark. 1999).

Tabloya yeterli oranda tanı koyulamaması ile birlikte, uygun olmayan tedaviler uygulanmasının da alta yatan etiyolojinin üzerine yeni risk etmenleri ekleyerek mortalite ve morbidite artışına neden olabildiği göz önüne alındığında (Trzepacz 1996, Inouye ve Charpentier 1996) tedavinin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

Deliryum tedavisi

Deliryum tedavisi alta 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, ailenin eğitimi ve katılımının sağlanması, yeterli sıvı ve beslenmenin sağlanması olarak sıralanabilir (Meagher 2001b, Brown ve Boyle 2002, Clary ve Krishnan 2001, Casarret ve Inouye 2001).

Son dönemlerde gündeme gelen risk etmenlerine yönelik "önleme" yaklaşımı ile yapılan çalışmalar arasında deliryum gelişiminin anlamlı oranda azaldığını gösteren (Inouye ve ark. 2003) bir çalışmanın yanı sıra farklılık olmadığını bildiren bir çalışma da vardır (Cole ve ark. 2002).

Psikotik belirtilerin yaygın olarak eşlik ettiği deliryumda belirtileri denetim altına almak amacıyla antipsikotikler yaygın olarak kullanılır (Webster ve Holroyd 2000). Deliryumda tipik antipsikotikler ile yapılmış olan tek çift kör rastgele karşılaştırmalı çalışmada Breitbart ve arkadaşları (1996) klorpromazin, lorazepam ve haloperidol kullanımını karşılaştırmış ve belirti denetiminde hem haloperidol hem de klorpromazinin etkin olduğunu, lorazepamın tek başına etkin olmadığını göstermişlerdir. Haloperidol tedavideki etkinliği, reseptör profili, güvenilirliği, farklı formlarda uygulanabilirliği ile tedavi rehberleri içinde halen birinci seçenek olarak yerini korumaktadır (American Psychiatric Association 1999). Yakın dönemde 28 merkezde yapılan bir çalışmada haloperidolün

halen % 97 oranında, birincil tedavi olarak yerini koruduğu bildirilmiştir (Someya ve ark. 2001).

Benzodiyazepinlerin (BDZ) deliryum tedavisinde tek başına kullanımlarının alkol ve sedatif-hipnotik yoksunluğu deliryumu için etkinliği gösterilmiş (Mayo-Smith 1997), ancak rastgele karşılaştırmalı bir çalışmada genel olarak deliryum tedavisinde tek başına kullanımlarının etkin olmadığı gösterilmiştir (Breitbart ve ark. 1996).

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) deliryum tedavi rehberinde (1999) BDZ'lerin bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkileri olduğu belirtilerek sedatif-hipnotik yoksunluğu deliryumu dışındaki kullanımları, antipsikotiklerin tolerans sorunları nedeniyle uygun dozlarda kullanılmadığı durumlarda tedaviye eklenmeleriyle sınırlandırılmıştır. Tedavi için kısa yarı ömürlü, aktif metaboliti olmayan BDZ'lerin seçilmesi önerilmiştir (American Psychiatric Association 1999).

Literatürde trazodon (Okamoto ve ark. 1999), melatonin (Hanania ve Kitain 2002) ve kolinesteraz inhibitörlerinin (Fischer 2001, Wengel ve ark. 1998, Gleason 2003) tedavide kullanımıyla ilişkili olgu sunumları yer almakla birlikte henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır. Haloperidol tedavide etkin olmakla birlikte, parkinsonizm, geç diskinezi, nöroleptik malin sendrom, intravenöz kullanımda QT uzaması gibi yan etkileri bu ilacın kullanımını kısıtlamaktadır (American Psychiatric Association 1999, Tune 2002).

Yaşın ilerlemesiyle birlikte deliryum için genel etiyolojik etmenler olarak tanımlanan kolinerjik metabolizmanın azalması, farmakodinamik ve farmakokinetik mekanizmalardaki değişimler, yapısal beyin hastalıkları, görsel ve işitsel yetilerde azalma olasılığının artması (Jacobson 1997) tedavi seçiminde yan etkilerin dikkate alınmasını gerektirmektedir.

Tipik antipsikotiklerle yapılan çalışmalarda geç diskinezinin yaşlı nüfusta genç nüfusa oranla 5-6 kat daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (Jeste 2000). Yaşlı hastalarda iletim bozuklukları, bilişsel yetilerde yavaşlama, ortostatik hipotansiyon ve nöroleptik malin sendrom gibi yan etkilere yatkınlık artmaktadır (Masand 2000). Klorpromazin gibi düşük potanslı antipsikotiklerin ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkileri az olmakla birlikte, antikolinerjik yan etkilerinin belirgin olması (Arana 2000), ileri yaşlardaki kolinerjik nöroiletimin azalması da göz önüne alındığında, deliryumda kulla-

nımlarını sınırlamaktadır. Yakın dönemde yapılan bir toplum çalışmasında bilişsel işlevlerde bozulma ile serum antikolinerjik düzeyi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Mulsant ve ark. 2003). Han ve arkadaşları (2001), antikolinerjik tedavinin deliryumun belirtileri ve şiddetiyle belirgin düzeyde ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Kolinerjik nöroiletimin azalması ve dopaminergik iletimin artması, deliryum fizyopatolojisi için geçerli olan nörotransmitter varsayımlarının temelini oluşturmaktadır (Trzepacz 1996, Van der Mast 1996). Sıralanan nedenler deliryum tedavisinde yeni arayışları gündeme getirmiştir.

Atipik antipsikotikler, etkilerini serotonin 5HT₂/dopamin D₂ reseptör antagonizması yoluyla göstermektedir (Richelson 1999, Horacek 2000). Striatum dışı dopamin reseptörleri üzerine seçici etkileri, EPS yan etkisi riskinin olmaması ya da çok az olması (Glazer 2000a, Glazer 2000b) tedavide tipik antipsikotiklere üstünlük oluşturur.

Atipik antipsikotikler şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde etkin olup, iyi tolere edilmektedirler. Risperidon, olanzapin ve klopazapin gibi atipik antipsikotikler, psikotik durumların yanı sıra, psikotik durumlar dışındaki ajitasyon ve agresyonlarda (Buckley 1999) ve demansta görülen psikotik ve davranışsal semptomların tedavisinde de kullanılmaktadır (Street ve ark. 2000).

Literatürde deliryum tedavisinde atipik antipsikotik kullanımı bildiren olgu sunumlarını, bu konudaki araştırmalar izlemeye başlamıştır. Bu makalede deliryum tedavisinde yeni bir yaklaşım olan atipik antipsikotiklerle ilişkili bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Pub Med veritabanında (National Library of Medicine, 1960-2004) deliryum tedavisinde tipik ve atipik antipsikotik kullanımı ile ilgili yayınlar gözden geçirildi. Yayın taraması için deliryum, tedavi, antipsikotikler, atipik antipsikotikler anahtar kelimeleri kullanıldı. Deliryum tedavisinde tipik antipsikotikler ve atipik antipsikotiklerle yapılmış olan yalnız birer çift kör rastgele karşılaştırmalı desende çalışma bulundu. Rastgele karşılaştırmalı olan bu çalışmalarla birlikte, olgu sunumları ve açık çalışmalar, risperidon, olanzapin, ketiyapin ve ziprasidon alt başlıkları altında toplanarak gözden geçirildi.

BULGULAR

Risperidon

Genel tıbbi durumlarda görülen psikotik bozuklukların tedavisinde risperidon kullanımının etkin olduğunu gösteren olgu serileri olmakla birlikte (Furmaga ve ark. 1997), deliryum tedavisinde risperidon kullanımı ilk olarak Sipahimalani ve Masand (1997) tarafından yapılan iki olgu sunumu ile yayınlarda yer almıştır. Kalp durması ve hipoksik beyin hasarı sonrasında deliryum tablosuna giren iki hasta risperidonun 0.5-1 mg dozunda günde iki defa kullanılması ile etkin olarak tedavi edilmiş olup, her iki olgunun da 10 gün içinde düzeldiği bildirilmiştir (Sipahimalani ve Masand 1997).

Yine çoğul etiyolojiye bağlı deliryum tanısı olan 11 hastada geriye dönük olarak yapılan çalışmada tedavide risperidon kullanımının etkinliği gösterilmiştir (Sipahimalani ve ark. 1997). Bu çalışmada Klinik Global İzlenim Ölçeği ile yapılan değerlendirmede altı hastada belirgin düzelme, bir hastada orta derecede düzelme olduğu, üç hastada ise düzelme olmadığı bildirilmiştir. Ortalama risperidon dozu 1.59 ± 0.8 mg/gün olup, en iyi yanıt 5.1 ± 4.3 üçüncü günlerde alınmıştır. Yakın dönemde yapılan diğer bir çalışma ise önceki çalışmalardan farklı olarak ileriye dönük açık çalışma biçiminde yapılmıştır. DSM-IV tanı ölçütlerine göre deliryum tanısı alan 10 hasta çalışmaya alınmış ve izlemde Deliryum Değerlendirme Ölçeği kullanılmıştır. Ortalama 19.4 günlük izlem süresi içinde risperidonun en fazla kullanım dozu 1.7 mg/gün (0.5-3 mg/gün) olup, sekiz hastada (% 80) orta ve belirgin derecede düzelme sağlanmıştır. Herhangi bir ciddi yan etkinin bildirilmediği bu çalışmada yalnızca bir hastada ilaç kullanımına bağlı olarak hafif derecede parkinsonizm gelişmiştir (Horikowa ve ark. 2003). Bu çalışma sonucunda risperidonun yan etkilerinin azlığı ve hızlı başlangıçlı etkin tedavi sağlaması deliryum tedavisinde kullanımı için bir avantaj olarak ortaya çıkmıştır.

Çok yakın dönemde risperidonun deliryum tedavisinde kullanımı ile ilgili rastgele karşılaştırmalı çift kör desende bir çalışma yayımlanmıştır (Han ve Kim 2004). Çalışma onkoloji ve yoğun bakım servislerinde deliryum tanısı alan hastalar ile yapılmış olup risperidonun etkinliği, altın standart olarak kabul edilen haloperidol ile karşılaştırılmıştır. Toplam 24 hasta ile tamamlanan çalışmada

haloperidolün başlangıç dozu 0.75 mg, risperidonun başlangıç dozu 0.5 mg olup esnek doz artımı yapılmıştır. Çalışma sonunda her iki ilaç arasında etkinlik açısından anlamlı fark bulunmayıp, haloperidol alan bir hastada oluşan akatizi dışında her iki ilaç ile ilgili yan etki ortaya çıkmadığı bildirilmiştir. Çalışmaya alınan hasta sayısının yetersiz olması ve atipik antipsikotiklerin deliryum tedavisinde etkin dozu hakkında halen yeterli görüş birliği olmaması ise çalışmanın kısıtlılıkları olarak ele alınabilir.

Olanzapin

Yapmış olduğumuz gözden geçirmede atipik antipsikotiklerin deliryum tedavisinde kullanımı içinde olanzapin ile ilgili çalışmaların ağırlıkta olduğu görüldü. Olanzapinin tedavide kullanımına ilişkin yayınlar olgu sunumları ile başlamıştır.

Lösemi ve etiyolojisi bilinmeyen ağrı tanısı olan bir hastada gelişen deliryumda tedavide haloperidol kullanımı ile ciddi EPS yan etkisi ortaya çıkması sonrasında, haloperidol tedavisi sonlandırılarak 5 mg/gün olanzapin tedavisi başlanmıştır. Olanzapin tedavisi başladıktan sonraki ilk gün içinde düzelme başlamış, doz 10 mg/gün'e yükseltilmiş ve ruhsal durumun üçüncü günde tamamen normale döndüğü bildirilmiştir. Çoklu ilaç tedavisi alan bu hastada olanzapin kullanımı ile ilişkili olarak EPS dahil hiçbir yan etki oluşmamıştır (Passik ve Cooper 1999).

Deliryum tedavisinde geriye dönük olarak yapılan kohort çalışmasında olanzapin ve haloperidol karşılaştırılmış ve olanzapinin tedavide etkin olduğu bildirilmiştir. Deliryum tanısı koyulan yaşlı hastalar (olanzapin grubu: $s=11$, yaş: 63.5 ± 23.2 , haloperidol grubu: $s=11$, yaş: 64.5 ± 18.3) ile yapılan çalışmada düzelme, Deliryum Değerlendirme Ölçeği (DDÖ) kullanılarak tanımlanmıştır. Haloperidol alan 11 hastada ortalama doz 5.1 ± 3.5 mg/gün olup hastaların altısının DDÖ puanlarında % 50'den fazla azalma olmuştur. Olanzapin alan 11 hastada ise ortalama doz 8.2 ± 3.4 mg/gün olup, benzer şekilde hastaların beşinin DDÖ puanlarında % 50'den fazla azalma elde edilmiştir. Her iki ilaç da etkinlik ve klinik yanıt zamanı açısından benzerlik göstermiştir (olanzapin grubu: 6.8 ± 3.5 gün, haloperidol grubu: 7.2 ± 4.9 gün). Olanzapin alan grupta yan etki oluşmazken, haloperidol alan grupta üç hastada EPS yan etkisi ve bir hastada aşırı sedasyon olduğu bildirilmiştir (Sipahimalani ve Masand 1998). Bu çalışmada olanzapinin tedavi-

de etkin olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmekle birlikte, tedavide eşzamanlı olarak diğer bir antipsikotik (olanzapin alan grupta iki hastada haloperidol, bir hastada flufenazin; haloperidol alan grupta bir hastada risperidon) kullanılmış olmasının ve tedavide kullanılmış olan önceki antipsikotiklerin tedavi yanıtını etkilemiş olması olasılığı vardır.

Deliryum tedavisinde 20 hastada olanzapin kullanılarak yapılan açık bir pilot çalışma, olanzapinin tedavideki etkinliğini desteklemiştir (Kim ve ark. 2001). Çalışma, çoğul tıbbi-cerrahi nedenlere bağlı olarak gelişen deliryum tanılı hastalar ile yapılmıştır. DDÖ kullanılarak yapılan değerlendirmede hastaların 14'ünde (% 70) ölçek puanlarında yarıdan fazla azalma olduğu görülmüştür. Olanzapin ortalama 5.9 ± 1.5 mg/gün dozunda kullanılmış ve en iyi yanıt 3.8 ± 1.7 günde elde edilmiştir. Tedavi süresi içinde (ort: 6.6 ± 1.7 gün) hiçbir hastada ciddi yan etki oluşmamıştır. Çalışma sonuçları deliryum tedavisinde olanzapin kullanımını desteklemekle birlikte, çalışma grubu hastalarının tıbbi tanılarının çeşitlilik göstermesi ve kontrol grubunun olmaması, çalışmanın kısıtlı tarafları olarak görülmektedir.

Breitbart ve arkadaşları (2002) tarafından açık desende ileriye dönük olarak yapılan çalışma ise gerek yöntem ve gerek hasta sayısı olarak olanzapinin tedavideki yeri ile ilgili bilgilerin daha nesnel hale gelmesine yardımcı olmuştur. Çalışma, DSM-IV ölçütlerine göre deliryum tanısı alan, kanser nedeni ile tedavi gören 79 hasta ile tamamlanmıştır. Çalışmada Memorial Deliryum Değerlendirme Ölçeği kullanılarak başlangıçta, 2.3. günde ve 4.7. günde olmak üzere üç değerlendirme yapılmıştır. Hastaların 57'sinde (% 76) düzelme elde edilmiştir. Hiçbir hastada EPS yan etkisi oluşmamış olup, tedavinin kesilmesine neden olacak düzeye ulaşmayan sedasyon bildirilmiştir. Olanzapinin ortalama kullanım dozu başlangıçta 3 mg (SS: 0.14, aralık: 2.5-10 mg), ikinci değerlendirmede 4.6 mg (SS: 0.27, aralık: 2.5-15 mg), üçüncü değerlendirmede 6.3 mg (SS: 0.52, aralık: 2.5-20 mg) olup, en iyi yanıt tedavinin ilk üç günü içinde gözlenmiştir (Breitbart ve ark. 2002). Çalışmada etkinlik ve güvenliğin gösterilmesinin yanı sıra, hastalarda demans, ileri yaş, merkezi sinir sistemi yayılımı gösteren kanser varlığının ve hipoaktif deliryum alt tipinin tedaviye yanıt üzerine olumsuz etki gösterdiğinin ortaya çıkmasının da ilgi çekici bulgular olduğu söylenebilir.

Deliryum belirtilerinin tedavisinde atipik antipsikotiklerin kullanımına ilişkin bu yayınlar yakın dönemde yapılan ileriye dönük rastgele karşılaştırmalı bir çalışma ile desteklenmiştir. Bu çalışmada olanzapin, etkinliği altın standart olarak kabul edilen haloperidol ile karşılaştırılmıştır. Yoğun bakım servisinde deliryum tanısı alan 214 hastadan çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan 73 hasta ile tamamlanan bu çalışmada gruplar olanzapin (s=28) ve haloperidolün (s=45) tedavide kullanımını için rastgele olarak oluşturulmuştur. Olanzapinin başlangıç dozu 5 mg, haloperidolün ise 2.5-5 mg olarak, 60 yaşın üzerinde olan hastalar için ise olanzapin 2.5 mg, haloperidol 0.5-1 mg olarak belirlenmiştir. Deliryum belirtilerinin ve şiddetinin değerlendirilmesinde deliryum endeksi kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan ortalama olanzapin dozu 4.54 mg (2.5-13.5 mg), haloperidol dozu 6.5 mg (1-28 mg) olup, çalışma sonunda her iki grupta da düzelme olduğu, gruplar arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir. Ekstrapiramidal yan etkiler açısından ise haloperidol alan grupta hafif-orta şiddette yan etki gelişirken, olanzapin alan grupta ekstrapiramidal yan etki oluşmamıştır. Bu çalışma ile olanzapinin etkinliği ve güvenliği ile haloperidole seçenek olabileceği gösterilmiştir (Skrobik ve ark. 2003).

Bu çalışmanın hem desen olarak önceki çalışmaların kısıtlılıklarını içermemesi, hem de deliryum belirtilerinin tedavisinde atipik antipsikotiklerin kullanımı ile ilgili ileriye dönük ilk rastgele karşılaştırmalı çalışma olması nedeniyle belirgin önem taşıdığını düşünüyoruz.

Ziprasidon

Ziprasidonun, QT aralığı üzerine olan yan etkisi (Glassman ve Bigger 2001) nedeniyle deliryum tedavisinde kullanımına ilişkin olarak yayınlar arasında henüz tek bir olgu sunumu bulunmadır. HIV enfeksiyonu ve kriptokokal menenjit tanısı bulunan bir hastada ziprasidon 20 mg/gün başlanarak doz 100 mg/gün'e kadar yükseltilmiş ve Deliryum Değerlendirme Ölçeği ile belirgin düzelme olduğu (başlangıç: 24, tedavi sonrası: 14) görülmüştür. Ancak tedavi sırasında görülen % 8.4 oranındaki QT uzaması nedeni ile tedavi sonlandırılmıştır (Leso ve Schwartz 2002). Bu olguda eş zamanlı uygulanan yerine koyma tedavisine karşın potasyum ve magnezyum dengesizliğinin devam ediyor olması, QT'deki uzamanın yalnız ziprasidon ile ilişkili olmadığını düşündürmekle birlikte, genel tıbbi durumu bozulmuş olan hastalarda

elektrolit dengesizliklerinin varlığı bu yan etkinin önemini belirginleştirmektedir.

Ketiypapın

Ketiypapının tedavideki yeriyle ilgili olarak olgu sunumları ve geriye dönük bir çalışma ve açık etiketli bir çalışma dışında henüz çalışma yapılmamıştır. Ketiypapın, larinks kanseri tanısı olan bir hastada operasyon sonrasında gelişen ve travma sonrası beyin zedelenmesi nedeniyle cerrahi servisinde tedavi gören bir hastada gelişen deliryum olgularında kullanılmıştır. Her iki olguda da ketiypapın 25 mg/gün kullanılmış ve herhangi bir yan etki gözlenmediği bildirilmiştir (Torres ve ark. 2001). Ketiypapın, deliryum tedavisinde yakın dönemde haloperidol ve risperidon kullanımına yanıt alınamayan iki hastada etkin olarak kullanılmıştır. Hastalardan birinde tedaviye 50 mg/gün dozunda başlanarak 300 mg/gün'e kadar artırılmış, diğer hastada ise başlangıç dozu 200 mg/gün olup, 400 mg/gün'e kadar artırılmıştır. Her iki hastada da ketiypapın iyi tolere edilmiştir (Al-Samarai ve ark. 2003).

Schwartz ve Masand (2000), 22 hastada ketiypapın (s=11) ve haloperidolün (s=11) tedavide kullanımını karşılaştırdıkları geriye dönük çalışmada her iki tedavi ile de Deliryum Değerlendirme Ölçeği puanlarında % 50'den fazla düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada kullanılan ortalama ketiypapın dozu 211.4 mg/gün olup, bir hastada aşırı sedasyon nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.

Yakın dönemde ketiypapının deliryum belirtilerinin tedavisindeki yeri ile ilgili olarak açık etiketli ve esnek doz kullanılarak yapılan bir çalışmada 12 hastada ketiypapın kullanılmıştır. Bu hastalardan sekizi daha önce deliryuma yönelik tedavi almış olup, yeterli yararlanma olmadığı sonucuna varıldığı (4 hastada benzodiyazepin, 3 hastada antipsikotik, bir hastada antipsikotik ve benzodiyazepin) ve ketiypapın ile tedaviye geçildiği belirtilmiştir. Tedaviye 25-50 mg'lık ikiye bölünmüş dozlarla başlanarak, düzelme sağlanıncaya kadar doz artırılmıştır. Deliryum şiddeti Deliryum Değerlendirme Ölçeği'nin Japonca versiyonu kullanılarak değerlendirilmiştir. Ortalama ketiypapın dozu 44.9±3.1 mg/gün olup, ortalama düzelme süresi 4.8±3.5 gün olarak bildirilmiştir. Hiçbir hastada antikolinergik ve ekstrapiramidal yan etki gelişmediği belirtilerek, ketiypapının hızlı emilimi ve kısa yarı ömrü ile deliryum belirtilerinin tedavisinde seçenek olabileceği vurgulanmıştır (Sasaki ve ark. 2003).

Bir diğer çalışmada ise deliryum tanısı olan 24 hastada ketiypapın 25-125 mg gün dozlarında kullanılmış, tedaviye yanıt Deliryum Değerlendirme Ölçeği (DDÖ) ile değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan ortalama doz 54.4 mg olup hastaların % 83.3'ünde (s=20) DDÖ skorları kesim noktası olan 12'nin altına inmiştir. Çalışmada üç hastada gelişen somnolans dışında yan etki bildirilmemiştir (Omura ve Amano 2003). Yine 12 hastada yapılan bir çalışmada ketiypapın 93.75±23.31 mg/gün dozunda kullanılmış ve tedaviye olumlu yanıt alınmıştır. Hiçbir hastada yan etki bildirilmemiştir (Kim ve ark. 2003).

Son dönemde yapılan bir esnek doz çalışmasında ise 22 hastada Deliryum Değerlendirme Ölçeği Yenilenmiş Versiyonu kullanılarak yapılan değerlendirmelerde ketiypapının tedavide tipik antipsikotiklere alternatif olabileceği vurgulanmıştır (Pae ve ark. 2004). Özellikle son dönemde artış gösteren ketiypapın ile yapılan çalışmalarda elde edilen verilerin karşılaştırmalı bir çalışma için yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Deliryum tedavisi, hem altta yatan tıbbi durum ile nedensel ilişkisi, hem de genel tıbbi durumla ilişkili karaciğer, böbrek fonksiyonlarında bozulma, metabolik değişimler, kardiyak iletim bozukluklarına yatkınlık gibi etmenlerin varlığı nedeniyle bütüncül bir yaklaşım gerektirmektedir.

Deliryumun tedavi edilmesi, mortalitenin (Curyto ve ark. 2001) yanısıra, bilişsel işlevler ve genel işlevsellik üzerine de olumlu etki göstermektedir (McCusker ve ark. 2001). McCusker ve arkadaşları (2003) tarafından 65 yaş ve üzerindeki deliryum tanılı 193 hastada yapılan çalışmada hızlı klinik düzelmenin bilişsel ve işlevsel yönden olumluya gidişle ilişkisinin gösterilmesi, tedavide doğru yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.

Tedavinin temellerini oluşturan psikososyal ve farmakolojik tedavilerin yanında "önleme" olarak tanımlanan risk etmenlerine yönelik yaklaşımlar da yayınlarda yer almaktadır. Ancak bilinç, algılama, düşünce bozuklukları başta olmak üzere birçok alanda yaygın bozulmayı içeren bu akut başlangıçlı tablonun tedavisinde risk etmenlerine yönelik yaklaşımların tek başına yeterli olamayacağı görüşündeyiz. Bu konuda yapılan çalışmalarda yüksek riskli hastalar için "önleme"nin etkili olmadığını saptayanların (Rizzo ve ark. 2001,

Cole ve ark. 2002) yanısıra, uzun dönemde taburcu olma sonrası prognoz üzerine de etkili bulunmadığını bildirenlerin (Bogardus ve ark. 2003) varlığı görüşümüzü desteklemektedir.

Tedavi rehberlerinde deliryum tedavisinin temel kuralları açıklanmakla birlikte, yakın dönemde yapılan çalışmalarda tedavi rehberlerine uymayan uygulamaların olması (ör. haloperidolün yüksek dozda kullanımı, benzodiyazepinlerin yaygın kullanımı) dikkat çekicidir (Carnes ve ark. 2003).

Atipik antipsikotiklerin tedavide kullanılması ile ilgili giderek artan sayıda çalışma yayımlanmaktadır. Psikotik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir atipik antipsikotik olan klopazin, antikolinerjik etkisiyle deliryumu tetiklediğini düşündüren olguların bulunması nedeni ile deliryum tedavisinde kullanılmamaktadır. Yayımlanan olgularda klopazin kullanımı sırasında da (Szymanski ve ark. 1991, Wilkins ve Hollander 1997), klopazinin kesilmesiyle de (Stanilla ve ark. 1997) deliryum olduğu bildirilmiştir. Yakın dönemde yapılan, klopazin kullanımında gelişen deliryum insidansı ve ilişkili risk etmenlerinin tanımlanmasını hedef alan çalışmada deliryum insidansı % 10 olarak bildirilmiş olup, özellikle eşzamanlı diğer antikolinerjik tedavilerin kullanılması riskli olarak tanımlanmıştır (Centorrino ve ark. 2003). Yapılan yayın taramasında klopazin ve risperidon dışında diğer atipik antipsikotiklerin kullanımına bağlı deliryum olgusu bildirimi saptanmamıştır. Risperidon kullanan hastalarda deliryum geliştiği bildirilen olgu sunumlarında (Chen ve Cardasis 1996, Tavcar ve Drnovsek 1998, Ravona-Springer ve ark. 1998, Morikowa ve Kishimoto 2002) ise deliryumun doğrudan risperidon kullanımı ile ilişkili olmak yerine çoğul nedenlerden kaynaklandığı görüşündeyiz; çünkü bu hastalarda deliryum oluşmasında kombine lityum kullanımının, önceki antipsikotik tedavilerin, altta yatan nedenlerin katkısı yeterince dışlanmamıştır. Yaşlı hastalarda an-

tipsikotik yan etkilerine yatkınlık yaratan koşulları (Masand 2000) dikkate alarak antipsikotiklerin deliryum tedavisinde düşük dozlarda kullanımının yararlı olacağını düşünüyoruz. Yapılan çalışmalara dayanarak risperidonun günde iki kez 0.25-0.5 mg dozunda başlanıp, klinik duruma göre 4 mg/gün'e dek artırılması önerilebilir. Benzer biçimde olanzapin, akşam tek dozda 2.5-5 mg başlanarak 20 mg/gün'e dek artırılabilir. Ketiyapin günde iki kez 25-50 mg dozunda başlanıp, belirtiler izlenerek 600 mg/gün'e dek artırılabilir. Her üç antipsikotik ilaçla tedavide de klinik yanıt zamanının benzerliği göz önüne alınarak, belirtiler denetim altına alındıktan sonra tedavinin 7-10 gün sürdürülmesi önerilebilir. Ziprasidona ilişkin olarak yayınlarda yer alan tek olgu sunumunda QT uzamasının görülmüş olması (Leso ve Schwartz 2002) ve kardiyak yan etki profili (Glassman ve Bigger 2001) nedeniyle ziprasidonun deliryum tedavisinde kullanımı için henüz yeterli veri olmadığı görüşündeyiz.

Gözden geçirdiğimiz yayınlarda atipik antipsikotiklerin; deliryum tedavisindeki yeri ile ilgili olarak yapılmış olan rastgele karşılaştırmalı çalışmaların sınırlı sayıda olması, deliryum tedavisinde etkin dozun henüz net belirlenememiş olması ve uygulama yollarının sınırlı olması tedavide kullanımlarını kısıtlamaktadır. Deliryum tedavisi çok yönlü bir yaklaşımı ve ekip çalışmasını gerektirmektedir. Tedavi rehberlerinin yeri önemli olmakla birlikte, bunların kullanılabilmesi için deliryumun sağlık çalışanları tarafından yeterince tanınması öncelik taşır. Bu alanda yapılan bir çalışmada eğitim olmaksızın tedavi rehberlerinin tek başına yeterli olmadığı bildirilmiştir (Young ve George 2003). Atipik antipsikotiklerin deliryum tedavisinde dikkate değer bir seçenek olarak ortaya çıktıkları görülmektedir. Bu konuda yapılacak olan rastgele karşılaştırmalı çalışmaların artması ile kullanımın daha sağlam temellere dayanacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- Al-Samarai S, Dunn J, Newmark T ve ark. (2003) Quetiapine for treatment resistant delirium (letter). *Psychosomatics*, 44: 350-351.
- American Psychiatric Association (1999) Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry*, 156 (suppl 5): 1-20.
- Arana GW (2000) An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 61(suppl 8): 5-11.
- Armstrong SC, Cozza KL, Watanabe KS (1997) The misdiagnosis of delirium. *Psychosomatics*, 38: 433-439.

- Bogardus ST, Desai MD, Williams CS ve ark. (2003) The effects of a targeted multicomponent intervention on postdischarge outcomes for hospitalized older adults. *Am J Med*, 114: 383-390.

- Breitbart W, Marrota R, Platt MM ve ark. (1996) A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry*, 153: 231-237.

- Breitbart W, Tremblay A, Gibson C (2002) An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics*, 43: 175-182.

- Brown T, Boyle MF (2002) Delirium. *BMJ*, 325: 644-647.
- Bucht G, Gustafson Y, Sandberg O (1999) Epidemiology of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10: 315-318.
- Buckley PF (1999) The role of typical and atypical antipsychotic medications in the management of agitation and aggression. *J Clin Psychiatry*, 60 (suppl 10): 52-60.
- Carnes M, Howell T, Rosenberg M ve ark. (2003) Physicians vary in approaches to the clinical management of delirium. *J Am Geriatr Soc*, 51: 234-239.
- Casarett DJ, Inouye SK (2001) Diagnosis and management of delirium and of the life. *Ann Intern Med*, 135: 32-40.
- Centorino F, Albert MJ, Drago-Fernante G ve ark. (2003) Delirium during clozapine treatment: incidence and associated risk factors. *Pharmacopsychiatry*, 36: 156-160.
- Chen B, Cardasis W (1996) Delirium induced by lithium and risperidone combination (letter). *Am J Psychiatry*, 153: 1233-1234.
- Clary GL, Krishnan KR (2001) Delirium: Diagnosis, neuropathogenesis and treatment. *J Psychiatr Pract*, 7:310-322.
- Cole MG, McCusker J, Bellavance F ve ark. (2002) Systematic detection and multidisciplinary care of delirium in older medical inpatients: A randomized trial. *CMAJ*, 167: 753-759.
- Curyto KJ, Johnson J, Tenhave T ve ark. (2001) Survival of hospitalized elderly patients with delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*, 9: 141-147.
- Elie M, Rousseau F, Cole M ve ark. (2000) Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department patients. *CMAJ*, 163: 977-981.
- Fick DM, Agostini JV, Inouye SK (2002) Delirium superimposed on dementia: A systematic review. *J Am Geriatr Soc*, 50: 1723-1732.
- Fischer P (2001) Successful treatment of nonanticholinergic delirium with a cholinesterase inhibitor (letter). *J Clin Psychopharmacol*, 21: 118.
- Furmaga KM, DeLeon OA, Sinha SB ve ark. (1997) Psychosis in medical conditions: Response to risperidone. *Gen Hosp Psychiatry*, 19: 223-228.
- Gagnon P, Allard P, Masse B ve ark. (2000) Delirium in terminal cancer: A prospective study using daily screening, early diagnosis and continuous monitoring. *J Pain Symptom Manage*, 19: 412-426.
- Glassman AH, Bigger JT (2001) Antipsychotics drugs: Prolonged QTc interval, torsades de pointes and sudden death. *Am J Psychiatry*, 158: 1774-1782.
- Glazer WM (2000a) Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia and the concept of atypicality. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl. 3): 16-21.
- Glazer WM (2000b) Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl. 4): 21-25.
- Gleason OC (2003) Donepezil for postoperative delirium. *Psychosomatics*, 44: 437-438.
- Han CS, Kim YK (2004) A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics*, 45:297-301.
- Han L, McCusker J, Cole M ve ark. (2001) Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*, 161: 1099-1105.
- Hanania M, Kitain E (2002) Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium (letter). *Anesth Analg*, 94: 338-339.
- Horacek J (2000) Novel antipsychotics and extrapyramidal side effects. Theory and reality. *Pharmacopsychiatry*, 33(suppl 1): 34-42.
- Horikawa N, Yamazaki T, Miyamoto K ve ark. (2003) Treatment of delirium with risperidone: Results of a prospective open trial with 10 patients. *Gen Hosp Psychiatry*, 25: 289-292.
- Inouye SK (1994) The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med*, 97: 278-88.
- Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA ve ark. (2003) A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*, 340: 669-676.
- Inouye SK, Charpentier PA (1996) Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. *JAMA*, 275: 252-257.
- Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD ve ark. (1998) Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three site epidemiologic study. *J Gen Intern Med*, 13: 234-242.
- Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ (1999) Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. *Am J Med*, 106: 565-573.
- Jacobson SA (1997) Delirium in the elderly. *Psychiatr Clin North Am*, 20: 91-110.
- Jeste DV (2000) Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl. 4): 27-32.
- Kiely Dan K, Bergmann MA, Murphy KM ve ark. (2003) Delirium among newly admitted postacute facility patients: Prevalence, symptoms, and severity. *J Gerontol Med Sci*, 58A: 441-445.
- Kim KY, Bader KM, Kotlyar V ve ark. (2003) Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 16: 29-31.
- Kim KS, Pae CU, Chae JH ve ark. (2001) An open trial of olanzapine for delirium in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci*, 55: 515-519.
- Kishi Y, Iwasaki Y, Takezawa K ve ark. (1995) Delirium in critical care unit patients admitted through an emergency room. *Gen Hospital Psychiatry*, 17: 371-379.
- Leso L, Schwartz TL (2002) Ziprasidone treatment of delirium. *Psychosomatics*, 43: 61-62.
- Lipowski ZJ (1990) Delirium: Acute confusional states. Oxford University Press, New York, s. 47-53.
- Marcantonio ER, Simon SE, Bergman MS ve ark. (2003) Delirium symptoms in post- acute care: Prevalent, persistent, and associated with poor functional recovery. *J Am Geriatric Soc*, 51: 4-9.
- Masand PS (2000) Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry*, Suppl(8):43-49.
- Mayo-Smith MF (1997) Pharmacological management of alcohol withdrawal: A meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA*, 278: 144-151.
- McCusker J, Cole M, Abrahamowicz ve ark. (2002) Delirium predicts 12 month mortality. *Arch Intern Med*, 162: 457-463.
- McCusker J, Cole MG, Dendukuri N ve ark. (2001) Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: A prospective study. *CMAJ*, 165: 575-583.
- McCusker J, Cole MG, Dendukuri N ve ark. (2003) The course of delirium in older medical inpatients a prospective study. *J Gen Intern Med*, 18: 696-704.
- Meagher DJ (2001a) Delirium: The role of psychiatry Advances in Psychiatric Treatment, 7: 433-443.
- Meagher DJ (2001b) Delirium: optimising management. *BMJ*, 322: 144-149.
- Morikawa M, Kishimoto T (2002) Probable dementia with Lewy bodies and risperidone induced delirium (letter). *Can J Psychiatry*, 47: 976.
- Mulsant BH, Pollock BG, Kirshmer M ve ark. (2003) Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults. Relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*, 60: 198-203.

- Nicholas LM, Lindsey BA (1995) Delirium presenting with symptoms of depression. *Psychosomatics*, 36: 471-479.
- Okamoto Y, Matsuoka Y, Sasaki T ve ark. (1999) Trazodone in the treatment of delirium. (letter). *J Clin Psychopharmacol*, 19: 280-282.
- Omura K ve Amano N (2003) Clinical experience of quetiapine in 24 elderly patients with delirium. *Psychogeriatrics* 3: 69-72.
- Pae CU, Lee SC, Lee CU ve ark. (2004) A pilot trial of quetiapine for the treatment of patients with delirium. *Hum Psychopharmacol*. 19:125-127.
- Parikh SS, Chung F (1995) Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg*, 80: 1223-1232.
- Pasik SD, Cooper M (1999) Complicated delirium in a cancer patient successfully treated with olanzapine. *J Pain Symptom Manage*, 17: 219-223.
- Ravona-Springer R, Ornan TD, Schumel H ve ark. (1998) Delirium in elderly patients treated with risperidone : A report of three cases (letter). *J Clin Psychopharmacol*, 18: 171-172.
- Richelson E (1999) Receptor pharmacology of neuroleptics: Relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry*, 60(suppl 10): 5-14.
- Rincon HG, Granados M, Unutzer J ve ark. (2001) Prevalence, detection and treatment of anxiety, depression and delirium in the adult critical care unit. *Psychosomatics*, 42: 391-396.
- Rizzo JA, Bogardus ST, Leo-Summers L ve ark. (2001) Multicomponent targeted intervention to prevent delirium in hospitalized patients: What is economic value? *Med Care*, 39: 740-752.
- Rockwood K, Cosway J, Carver C ve ark. (1999) The risk of dementia and death after delirium. *Age and Ageing*, 28: 551-556.
- Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S ve ark. (2003) A prospective, open-label, flexible dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry*, 64:1316-1321.
- Schneider F, Böhner H, Habel U ve ark. (2002) Risk factors for postoperative delirium in vascular surgery. *Gen Hosp Psychiatry*, 24: 28-34.
- Schwartz TL, Masand PS (2000) Treatment of delirium with quetiapine. *J Clin Psychiatry*, 2:10-12.
- Sipahimalani A, Masand PS (1997) Use of risperidone in delirium: Case reports. *Ann Clin Psychiatry*, 9: 105-107.
- Sipahimalani A, Masand PS (1998) Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics*, 39: 422-430.
- Sipahimalani A, Sime R, Masand PS (1997) Treatment of delirium with risperidone. *Int J Geriatr Psychopharmacol*, 1: 24-26.
- Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M ve ark. (2004) Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med*, 30:1501.
- Someya T, Endo T, Hara T ve ark. (2001) A survey on the drug therapy for delirium. *Psychiatry and Clin Neurosci*, 55: 397-401.
- Stanilla JK, Leon J, Simpson GM (1997) Clozapine withdrawal resulting in delirium with psychosis : A report of three cases. *J Clin Psychiatry*, 58: 252-255.
- Street JS, Clarck S, Gannon SK ve ark. (2000) Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 968-976.
- Szymanski S, Jody D, Leipzig R (1991) Anticholinergic delirium caused by retreatment with clozapine (letter). *Am J Psychiatry*, 148: 1752.
- Tavcar R, Dernovsek MD (1998) Risperidone induced delirium (letter). *Can J Psychiatry*, 43: 194.
- Taylor DG, Shahj AK (2001) Organic mental disorders. *Geriatric Consultation Liaison Psychiatry* de, Melding P, Draper B (ed), Oxford University Press, New York. s. 215-244.
- Torres R, Mittal D, Kennedy R (2001) Use of quetiapine in delirium. *Psychosomatics*, 42: 347-349.
- Trzepacz PT (1996) Delirium: Advances in diagnosis, pathophysiology and treatment. *Psychiatr Clin North Am*, 19: 429-448.
- Tune L (2002) The role of antipsychotics in treating delirium. *Curr Psychiatry Rep*, 4: 209-212.
- Van der Mast RC (1996) Delirium: The underlying pathophysiological mechanisms and the need for clinical research. *J Psychosom Res*, 41: 109-113.
- Webster R, Holroyd S (2000) Prevalence of psychotic symptoms in delirium. *Psychosomatics*, 41: 519-522.
- Wengel SP, Roccaforte WH, Burke WJ (1998) Donepezil improves symptoms of delirium in dementia: Implication for clinical research. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 11: 159-161.
- Wilkins-Ho M, Hollander Y (1997) Toxic delirium with low-dose clozapine (letter). *Can J Psychiatry*, 42: 429-430.
- Wise MG, Trzepacz PT (1996) Delirium (confusional states). *Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry*, Cilt 2 Rundell JR, Wise MG (ed), Washington DC, The American Psychiatric Press, s. 259-274.
- Young LJ, George J (2003) Do guidelines improve the process and outcomes of care in delirium? *Age and Ageing*, 32: 525-528.