



“Enfeksiyon Bulgusu Olarak Deliryum”

Patogenezi



Arzu ALTUNÇEKİÇ YILDIRIM

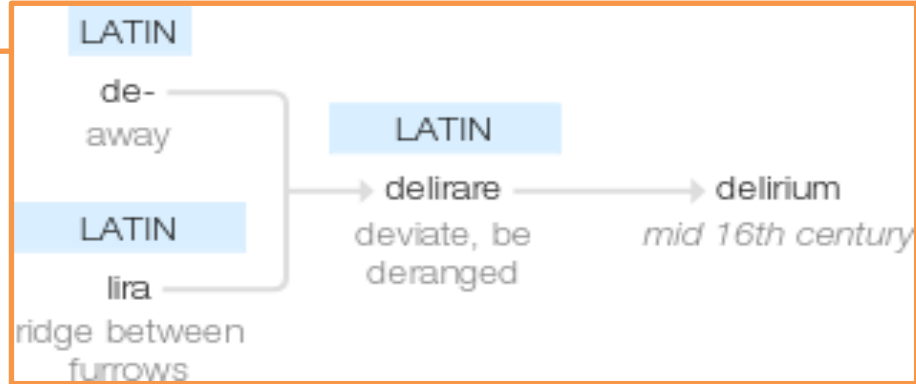
“...Dünyalılar Delirdi...”



Deli: Latince değil, Türkçe kökenlidir. İlk kez MS 1.yy'da Cornelius Celsus tarafından "delirium" olarak kullanıldı. Avrupa dillerinde ise sadece akademi çevresinde 16.yy'dan itibaren görülür, halk arasında kullanımı yoktur. Tarihimiz içinde birçok kahraman Deli lakabını taşır bunlardan biri de Deli DüNDAR/Tundar'dır. Turovalı Elene'nin babasının adı da Tyndareus, yani < Tundar(-eus) olarak geçer ki -eus eki bile Yunanca değildir... ;)

Deliryuma genel bakış

- Deliryum terimi;
 - ✓ Latince "de lira" kelimesinden türemiştir
 - ✓ Çizgi dışı veya yoldan çıkmış



1590'lar; "sıklıkla ateş veya hastalık sırasında ortaya çıkan, zihnin düzensiz, az ya da çok geçici bir durumu"

Deliryuma genel bakış

- **Beyin fonksiyonlarında ani ve şiddetli değişiklik**
 - Kişinin kafası karışmış veya yönünü şaşırılmış gibi görünmesi
 - Odağını sürdürmemesi
 - Net bir şekilde düşünmekte ve son olayları hatırlamakta güçlük çekmesi
- **Organik beyin sendromu**

Organik beyin sendromu

- **Deliryum (Akut beyin sendromu)**
 - Akut beyin yetmezliği
- Demans (kronik beyin sendromu)
- Amnestik (organik olabilir veya olmayabilir)

Deliryuma genel bakış

- **Sistemik bozukluklara** bağılı olarak normal nöronal aktivitenin geçici olarak bozulmasının neden olduğu nörodavranışsal sendrom
- Hastane ortamında en sık görülen nöropsikiyatrik sendromdur
 - Genel insidans %10
 - Kanser hastalarında ve yoğun bakım ünitelerinde %85' e kadar yükselebilir

Deliryuma genel bakış

- Hastalara, ailelere ve tıbbi bakım verenler açısından sıkıntı verici
- Artan;
 - Morbidite, mortalite ve bakım maliyeti
 - Hastane kaynaklı komplikasyonlar
- Uzamış hastane yatış süresi
- Zayıf fonksiyonel ve bilişsel iyileşme
- Düşük yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir

Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, (DSM-5)

- Farklı belirti ve semptomları, özellikle dikkat ve farkındalık bozukluklarını kapsayan bir nöropsikiyatrik sendrom
- **Bu belirti ve semptomlar dizisi, akut tıbbi durumlar sırasında SSS'nin değişen tepkisini ve işleyişini temsil eder**
- Deliryum **tek bir neden** tarafından tetiklenebilir
- Ancak çoğu durumda **predispozan** ve **hızlandırıcı** faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan çok faktörlü bir klinik tablodur
- **Predispozan faktörlerin yükü ne kadar fazla olursa, deliryuma neden olmak için gereken tetikleyici faktörlerin büyüklüğü o kadar düşük olur**

*Amerikan Psikiyatri Birliği (2013). *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı*. Washington, DC: APA

* [Inouye ve Charpentier, 1996](#) ; [Inouye ve diğerleri, 2014](#).

A Systematic Review of Risk Factors for Delirium in the ICU*

Irene J. Zaal, MD¹; John W. Devlin, PharmD²; Linda M. Peelen, MSc, PhD^{1,3}; Arjen J. C. Slooter, MD, PhD¹

Variables	Multivariable Analysis			Univariable Analysis		Level of Evidence
	High Quality + Association	Positive Association	Negative Association	No Association	No Association	
Predisposing variables						
Patient characteristics						
Age	(16, 18, 31, 32, 37–39, 45, 47)	(19, 33, 36)		(25, 29, 44)	(17, 20, 22, 27, 35)	Strong
Gender				(19, 32)	(16, 20, 22, 25, 27, 31, 33, 35, 38, 39)	No evidence
Alcohol use	(25)	(22, 35)		(20, 27, 29)	(18, 23, 33, 37)	Inconclusive
Nicotine use	(20)	(36)		(25, 35)	(27, 33, 35)	Inconclusive
Chronic pathology						
Dementia	(24, 27)	(35)			(20, 31, 37)	Strong
Hypertension	(20, 25)				(17, 22, 23, 33, 37)	Strong
ASA physical status	(38)			(16, 33)		Inconclusive
Cardiac disease	(16)			(19, 32)	(17, 20, 22, 23, 33, 35)	Inconclusive
Precipitating variables						
Acute illness						
Coma	(18, 25, 31, 37, 41)			(19)	(20)	Strong
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II	(37, 39, 44, 45, 47)	(22, 33)		(27, 32)	(20, 31, 35)	Strong
Delirium previous day	(41, 47)					Strong
Emergency surgery	(16, 31, 38)					Strong
Mechanical ventilation	(21, 39)	(35)		(18)	(20, 33)	Strong
Acute respiratory disease		(17, 22)		(19, 32, 37)	(31, 33)	Inconclusive
Kidney function/failure	(27)			(19)	(20, 22, 23)	Inconclusive
Medical admission	(37)	(35)		(19)		Inconclusive
Organ failure	(18)	(22, 36)				Moderate
(Poly)trauma	(18, 31, 37)	(22)		(19)		Strong
Temperature/fever		(17)		(27, 37)	(16, 20, 31, 35, 38)	Inconclusive



A Systematic Review of Risk Factors for Delirium in the ICU*

Irene J. Zaal, MD¹; John W. Devlin, PharmD²; Linda M. Peelen, MSc, PhD^{1,3}; Arjen J. C. Slooter, MD, PhD¹

Medication						
Analgosedatives		(19, 35)			Inconclusive	
Benzodiazepines	(31, 37, 41, 45–48)		(34)	(19, 20, 25, 33)	(23, 37)	Inconclusive
Epidural analgesia	(20)		(39)	(25)	(33, 37)	Inconclusive
Opiates	(20, 37, 46)	(34)	(41, 46)	(25)	(20, 31)	Inconclusive
Propofol	(48)	(34)		(25, 45)		Inconclusive
Other						
Metabolic acidosis	(27, 37)	(17)				Strong
Anemia	(29)	(17)		(18, 37)	(25, 27)	Inconclusive
Bilirubine	(20)	(17)		(37)	(23, 25, 27)	Inconclusive
Urea	(37)	(17)			(20)	Inconclusive
Hypo/hyponatremia		(17)		(20, 27)	(23, 29, 37)	Inconclusive
Room without daylight	(35)			(20, 40)		Inconclusive
Variables associated with reduced delirium occurrence						
Dexmedetomidine	(26, 28, 32)	(30)				Strong

Özellikle 11 varsayılan risk faktörü açısından orta veya güçlü düzeyde kanıt mevcut

The Journal of
**Trauma and
Acute Care
Surgery**

American Association for the Surgery of Trauma
Australasian and New Zealand Association for the Surgery of Trauma
Eastern Association for the Surgery of Trauma
Trauma Association of Canada/Association Canadienne de Traumatologie
Western Trauma Association

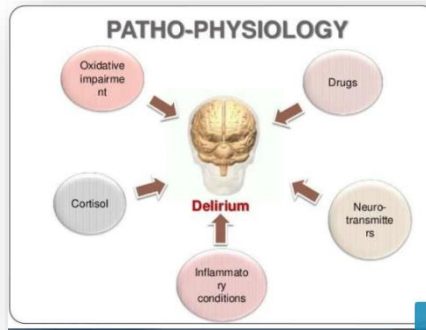


- Pressure, Perfusion and Compartments: Challenges for the Acute Care Surgeon
- Delayed Hemorrhage: Complications in the Non-Operative Management of Blunt Spinal Trauma: Early Screening Leads to a Decrease in Failure Rate
- The Role of Endoscopic Retrograde Percutaneous Drainage in Pancreatic Trauma: A Critical Appraisal of All Patients Treated At a Tertiary Institution
- Risk of Non-Operative Management Exceeding Three Days are Associated with Increased Morbidity in Patients Undergoing Surgery for Uncomplicated Adhesive Small Bowel Obstruction
- Do All Trauma Patients Benefit From Transmucic Acid?
- Management of Lower Extremity Vascular Injuries in Pediatric Trauma Patients: A Single Level 1 Trauma Center Experience

Risk factors for delirium in older trauma patients admitted to the surgical intensive care unit

Sarah B. Bryczkowski, MD, Maeve C. Lopreiato, RN, MPH, Peter P. Yonclas, MD, James J. Sacca, and Anne C. Mosenthal, MD, Newark, New Jersey

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen yaşlı travma hastalarında sık görülür ve 50 yaş üstü her yıl için deliryum olasılığı %10 artar



Patofizyoloji

- Deliryumun patofizyolojisi hala spekülatiftir
- Çeşitli patofizyolojik süreçlerin BİRLİKTELİĞİ..
- Tarihsel perspektif;
 - çeşitli nörotransmitterlerin bozukluğu

Patofizyoloji; daha karmaşıktır

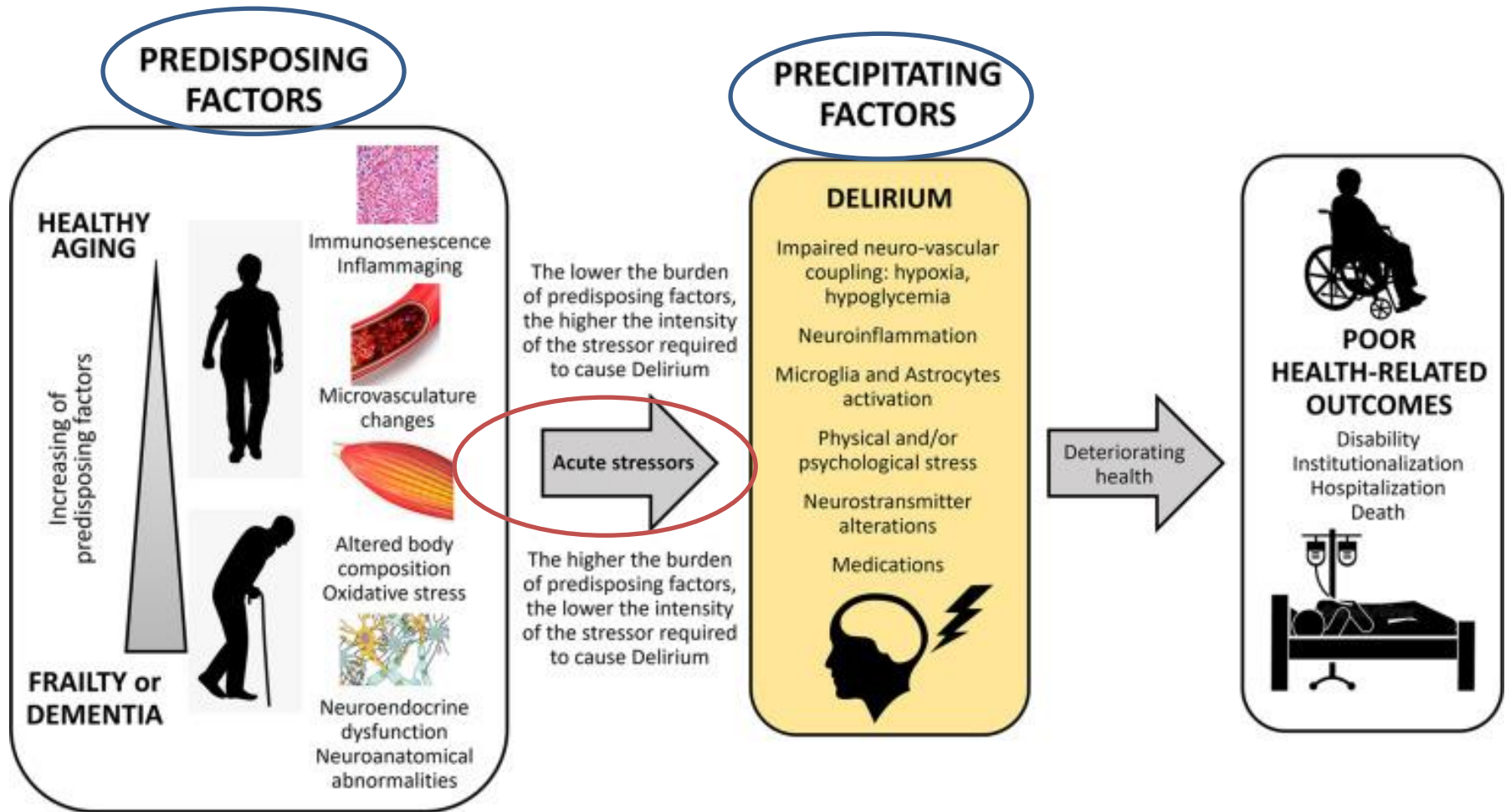


Delirium: A Marker of Vulnerability in Older People

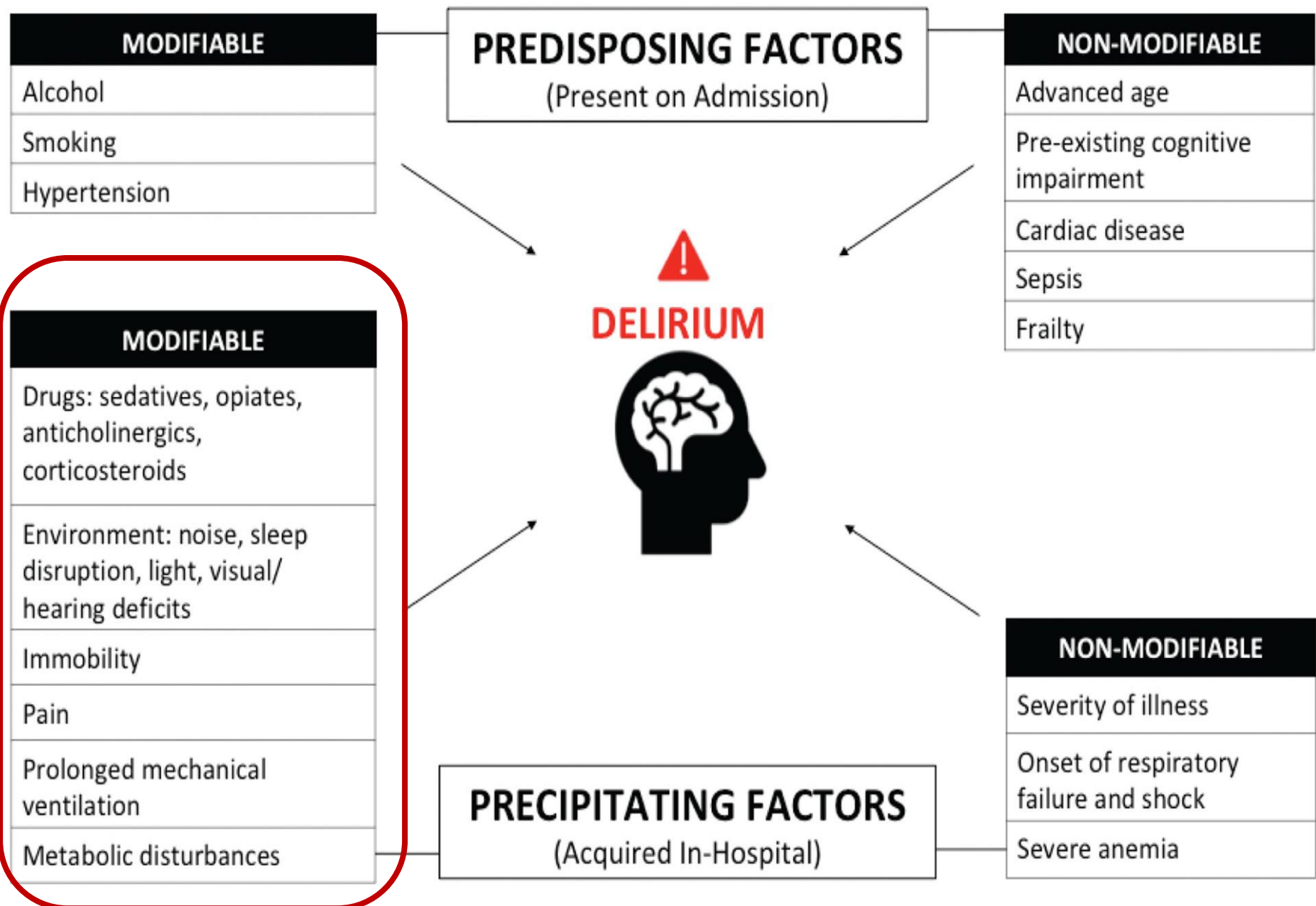
Giuseppe Bellelli^{1,2*}, Justin S. Brathwaite³ and Paolo Mazzola^{1,2}

¹ School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy, ² Acute Geriatrics Unit, San Gerardo Hospital ASST Monza, Monza, Italy, ³ Department of Emergency Medicine, Boston University, Boston, MA, United States





Deliryuma yol açan hazırlayıcı ve hızlandırıcı faktörler arasındaki etkileşim





TEORİ

Sistem Entegrasyon başarısızlığı

- Nörotransmisyonadaki bozukluklar
- Duyusal sinyallerin ve motor efektörlerin bütünleştirilmesi ve işlenmesinde başarısızlık
- **Serebral ağ bağlantısında bozulma**

KOMBİNASYONUNUN SONUCUDUR

Nörotransmitter disregülasyonu

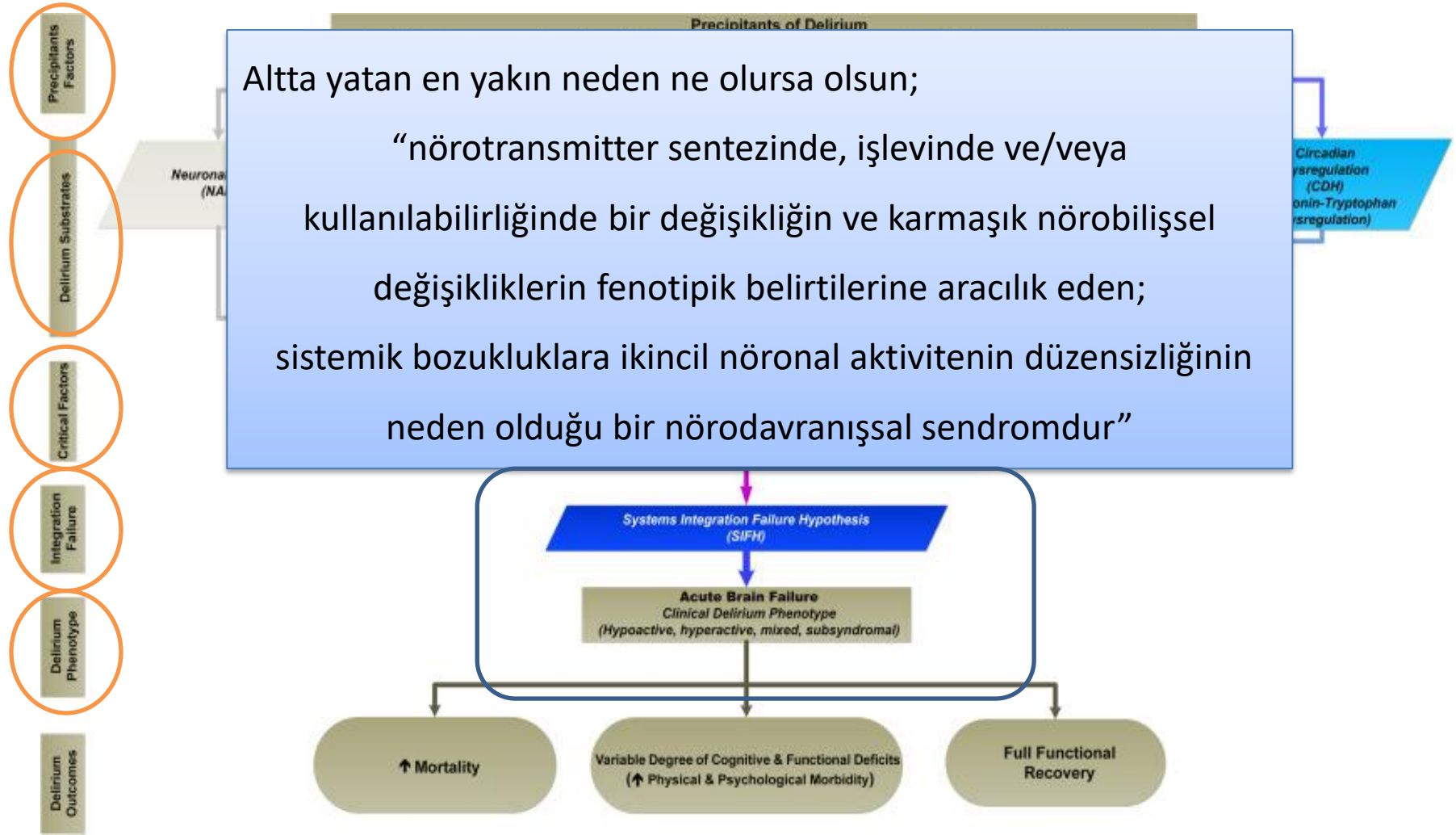
- Asetilkolin ve/veya melatonin eksikliği
- Dopamin, norepinefrin ve/veya glutamat salınımında fazlalık
- 5-hidroksitriptamin veya serotonin, histamin ve/veya gama-amino butirik asitte (GABA) değişken değişiklikler (azalmış veya artmış aktivite)



Doğrulanmış veya şüphelenilen nörotransmitter değişiklikleri

Delirium Source	ACH	DA	GLU	GABA	5HT	NE	Trp	Mel	Phe	His	Cytok	HPA axis	Cort	NMDA activity	RBF Δ	Inflam	EEG
Anoxia/hypoxia	↓	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↓	↑	↑, ↓	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓
Aging	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑↑	↑	↑	↓	↑	↑	↓
TBI	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑↑	↓
CVA	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑↑	↓
Hepatic Encephalopathy	↔	↓	↑	↑↑	↑	↓	↑	↓	↑	↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓
Sleep deprivation	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↓	↓↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑↑	↓
Trauma, Sx, & Post-op	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓
ETOH & CNS-Dep Withdrawal	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↑	↑↑	↑	↑	↓	↑	↑
Infection/Sepsis	↓	↓	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑	↓
Dehydration & Electrolyte Imbalance	↔	↑	↑	↑	↓	↑	?	↓	?	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑↑	↑
Medical Illness	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↑	↑	↑

Abbreviations: ↑, likely to be increased or activated; ↓, likely to be decreased; ↔, no significant changes; (), likely a contributor, exact mechanism is unclear; (-), likely not to be a contributing factor; ACH, acetylcholine; CNS-Dep, central nervous system depressant agent; Cort, Cortisol; CVA, cerebrovascular accident; Cytok, cytokines; DA, dopamine; EEG, electroencephalograph; Etoh, alcohol; 5HT, 5-hydroxytryptamine or serotonin; GABA, gamma-aminobutyric acid; GLU, glutamate; His, histamine; HPA axis, hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Inflam, inflammation; Mel, melatonin; NE, norepinephrine; NMDA, N-methyl-D-aspartic acid; Phe, phenylalanine; Trp, tryptophan; RBF, regional blood flow; Sx, surgery.



Pathophysiology of delirium.

(Data from Maldonado J. Delirium pathophysiology: current understanding of the neurobiology of acute brain failure. Int J Geriatr Psychiatry, in press.)

Sistem Entegrasyon başarısızlığı teorisine göre deliryum; stresörleri telafi edemeyen beyin ağının etkinliğinin bozulmasının sonucudur

DESTEKLEYEN ÇALIŞMALAR....

- Amigdala atrofisi ve bazı beyin bölgelerinde gri madde hacimlerinde azalma (Rolandi et al,2018)
- Korpus kallozum ve gri cevherde düşük difüzyon saptanan bireylerde deliryum süresinde artış (Morandi et al, 2012)
- Hipokampus, talamus, bazal ön beyin ve serebellumdaki anormallikler deliryum insidansı ve şiddeti ile ilişkili (Cavallari et al, 2016)

Çerçeveleme deliryum patogenezi araştırması

- Tek bir nedensel faktörün olduğu çalışmalarda gösterilmiştir
 - Hipoksi, hipoglisemi, kolinerjik antagonizma gb
- Genellikle etiyolojide pek çok farklı neden rol oynar
 - Patogenezi farklı nörobiyolojik mekanizmalar veya kombinasyonlarının rol oynadığı sonucunu çıkarabiliriz
 - Farklı hasta gruplarında ve farklı klinik tablolarında çözülmesi gerekir
- **Potansiyel biyolojik mekanizmalara odaklanarak farklı etyolojiler /tetikleyiciler ile gelişen deliryum tablolarında örtüşen moleküler yolları keşfetmek lazım..**



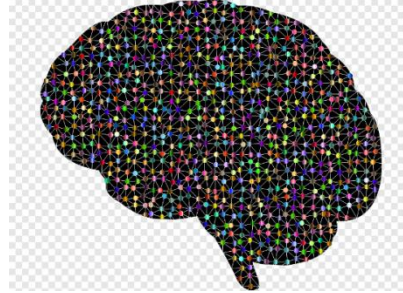
Dejenere beyin güvenlik açığı

TEORİ

Altta yatan bir yatkınlık ile üst üste binmiş akut stresler arasındaki etkileşim, deliryum patofizyolojisinin anahtarıdır

Hazırlayıcı faktörler

Yaşlılık, bozuk bilişsel fonksiyonlar..



Tetikleyici faktörler

Travma, SVO, Septik şok gb büyük stresler

- ✓ Bilişsel bozulma ile deliryum riski doğrusal ilişkili
- ✓ Daha az şiddetli stresörler ile deliryum gelişebilir

Yüksek riskli bireylerde hassas beyin akut stres etkenine direnç gösteremez

- **Anahtar süreçler;**
 - Beyin bağlantısındaki değişiklikler
 - Nöroinflamatuvar ve glial hücre değişiklikleri
 - Vasküler değişiklikler





Beyin bağlantısındaki değişiklikler

- Yaşlanma ve nörodejenerasyon ile ağ bağlantısında bozulma
- Kolinergik ve noradrenergik nöronal popülasyonlarda artan yaş ve demans ile birlikte dejenerasyon



Nöroinflamatuvar ve glial hücre değişiklikleri

- **Nörodejenerasyon;**
 - Mikroglia ve astrositlerin abartılı pro- inflamatuvar yanıt vermesine neden olur
 - Nörodejenerasyon ile savunmasız hale gelen alanlarda şiddetli inflamasyon
 - Astrositler sağlıklı nöronlar ile etkileşimini kaybeder ve metabolik olarak bozular



Vasküler değişiklikler

- Yaşlanma ve nörodejenerasyon ile beyin damar yapısında gelişen değişiklikler sonucu;
 - Beyin perfüzyonu ve vasküler reaktivasyonda bozulma
 - Önemli plazma proteinlerinin beyine taşınmasının bozulması
 - Kan beyin bariyerinde sızıntı



HIZLANDIRICI MEKANİZMALAR

Enerji ve oksijen kaynağının bozulması ve dolaşımdaki inflamatuvar moleküllerin etkisine karşı daha savunmasız bir beyin

Deliryumu hızlandıran mekanizmalar

Beyin biyoenerji yetersizliđi

- Nöronlar ve astrositler, glikoliz yoluyla ATP üretmek için mikrovasküler sistem tarafından sağlanan büyük miktarda **glikoza** ihtiyaç duyar
- Bazı akut hastalıklar beyin glikoz tedarikini bozabilir



HİPOKSi;

yetersiz O₂; bozulmuş oksidatif fosforilasyon; yetersiz ATP; artmış laktat

SEPTİK ŞOK;

azalan kan akımı; hipoksi; bozulmuş glikoz kaynağı

HİPOGLİSEMİ

BOZULAN NÖROVASKÜLER BAĞLANTI

- TCA cycle
- Mitochondrial OXPHOS

GLUT3

G6P

Glycolysis

G6P

Glycolysis

Florodeoksiglukoz – Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET) çalışmaları;

glikoz alımının sepsis ile önemli ölçüde azaldığını ve deliryum sırasında genel glikoz metabolizmasının bozulduğunu göstermiştir

(Semmler et al, 2008; Hölscher, 2019)

Neuron

Astrocyte

Lac

Lac

- TCA cycle
- Mitochondrial OXPHOS

MİKROKAPİLLER DİSFONKSİYON;
Hipoksi;
nöroglikopeni

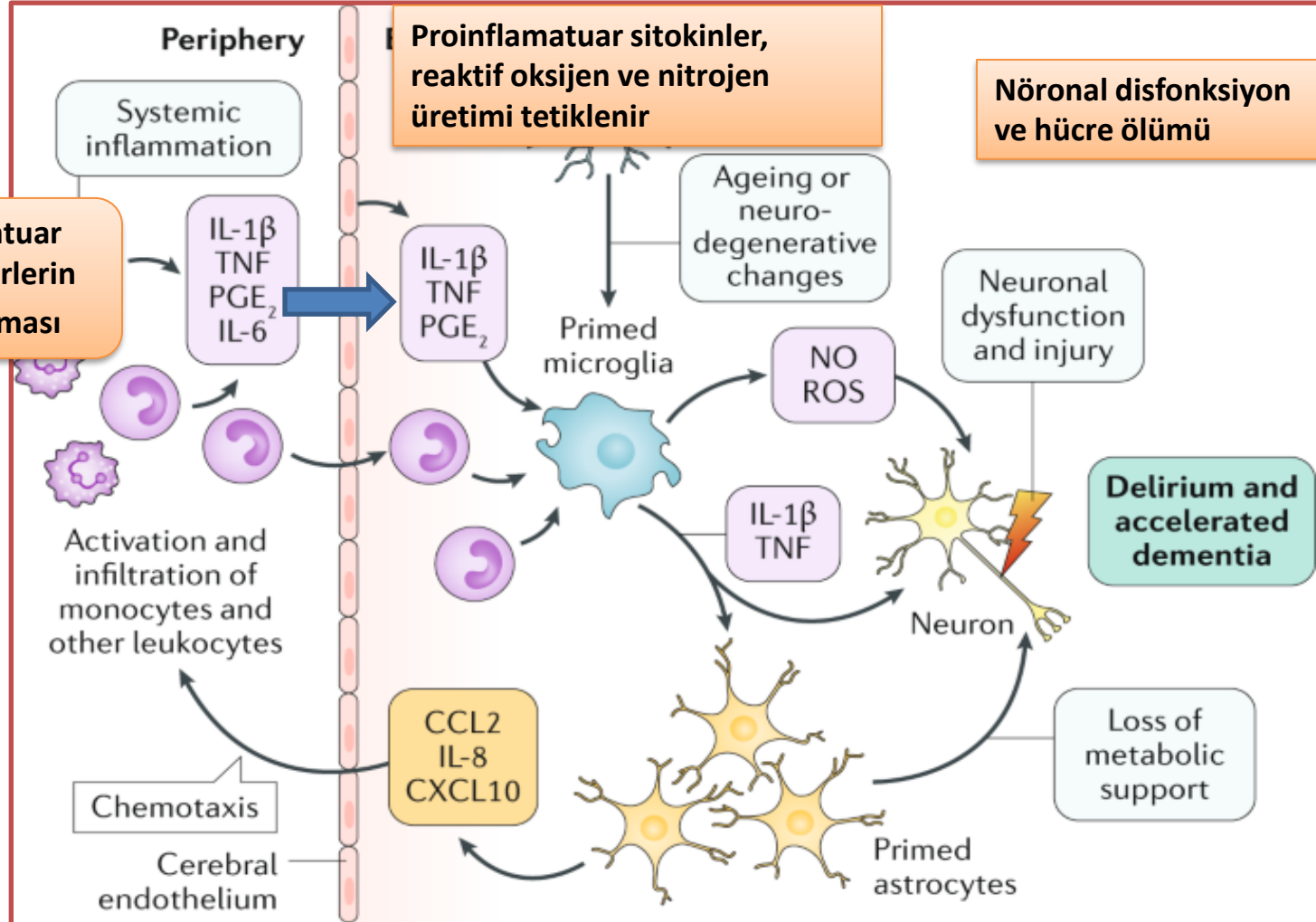
GLİKOZ TAŞIYICILARININ DEĞİŞEN EKSPRESYONU
(GLU1-3)

ASTROSİT FONKSİYON BOZUKLUĞU

et al, 2022
plan et al, 2010
Kealv et al, 2020
Semmler et al, 2008
Hölscher, 2019

Deliryumu hızlandıran mekanizmalar

İnflamasyon



İnflamatuvar travma, cerrahi, enfeksiyon ve sepsis deliryumu tetikleyebilir

Nöroinflamasyon mu?/İnflamasyon mu?

- Şiddetli sistemik inflamasyon; yüksek **IL-6**, **TNF** ve **MCP1** ve **CRP** yüksekliği artan deliryum riski ile ilişkilidir (Van den Boogaard M. et al,2011)
 - Gerçek bir tetikleyici mi???
- Mikroglial aktivasyon deliryum ile ilişkilendirilmiştir
 - Nörodejenerasyon varlığında inflamasyona bağlı abartılı **IL-1** yanıtı
 - Deneysel olarak; LPS aracılı sepsis, E coli sepsis modellerinde **IL-1** aracılı davranışsal bozulma
 - Deneysel **IL-1 β** uygulaması ile dejenere beyin dokusunda seçici olarak nöronal fonksiyon bozukluğu
 - Sepsisli hastalarda yüksek plazma **IL-1** ensefalopati ile ilişkili

Nöroinflamasyon mu?/İnflamasyon mu?

- **IL-1** birçok beyin hücre tipine doğrudan etki eder
- **IL-1 β** ve **TNF**'nin akut uygulaması, astrositleri kemokinler (CCL2, CXCL1 ve CXCL10 gibi) üretmek için aktive eder; nörodejenerasyon varlığında abartılı üretim; aktive lökositlerin beyne yönlendirilmesi kolaylaşır
- **IL-8** ve **CCL2** dahil olmak üzere birçok kemokinin artan dolaşım veya BOS seviyeleri, insan deliryumu ile ilişkilidir

Çeşitli nöronal populasyonlara direkt etkili bu moleküllerin nöronal ağlarda fonksiyonel bağlantıyı bozmaya olan katkıları araştırmayı hak eder

Nöroinflamasyon mu?/İnflamasyon mu?

- **İnflamasyon;** sepsis ve SARS-CoV enfeksiyonlarında
 - Koagülasyonu teşvik ederek deliryuma katkıda bulunabilir
 - Hiperkoagülasyon;azalmış aktive protein C, D dimer artışı
 - Serebral oto-regülasyonda bozulma, iskemi, tromboz..

Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study



Brenda T Pun*, Rafael Badenes*, Gabriel Heras La Calle, Onur M Orun, Wencong Chen, Rameela Raman, Beata-Gabriela K Simpson, Stephanie Wilson-Linville, Borja Hinojal Olmedillo, Ana Vallejo de la Cueva, Mathieu van der Jagt, Rosalía Navarro Casado, Pilar Leal Sanz, Günseli Orhun, Carolina Ferrer Gómez, Karla Núñez Vázquez, Patricia Piñeiro Otero, Fabio Silvio Taccone, Elena Gallego Curto, Anselmo Caricato, Hilde Woien, Guillaume Lacave, Hollis R O'Neal Jr, Sarah J Peterson, Nathan E Brummel, Timothy D Girard, E Wesley Ely, Pratik P Pandharipande, for the COVID-19 Intensive Care International Study Group†

Summary

Background To date, 750 000 patients with COVID-19 worldwide have required mechanical ventilation and thus are at high risk of acute brain dysfunction (coma and delirium). We aimed to investigate the prevalence of delirium and coma, and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19, to aid the development of strategies to mitigate delirium and associated sequelae.

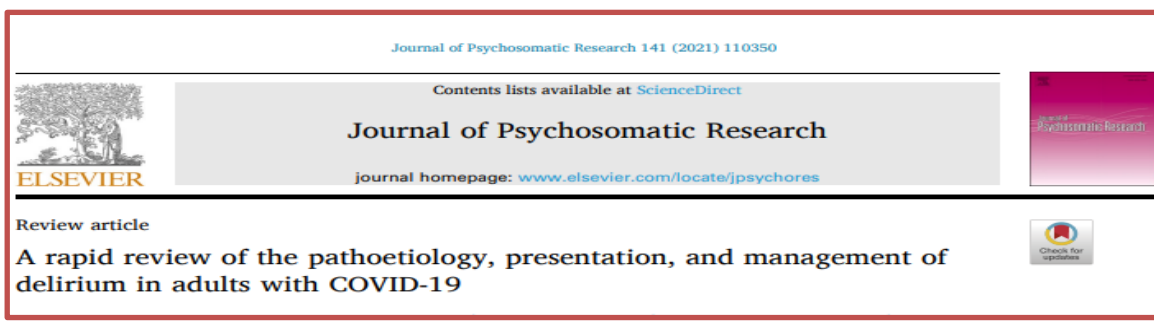
Lancet Respir Med 2021;
9: 239–50

Published Online
January 8, 2021

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00061-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00061-1)

- Mekanizması
- Benzodiazepinler
- Kısıtlanmış hareketlilik
 - ✓ SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıçta doğrudan nörolojik semptomlara katkıda bulunduğu varsayılmış olsa da nörolojik etkilerin;
 - ✓ hipoksi, sitokin fırtınası
 - ✓ koagülopati
 - ✓ sedatif ve analjezik ilaçlara maruz kalma
 - ✓ izolasyon ve hareketsizlik gibi faktörlerden kaynaklanması daha olası...

himi



- **229 çalışma; 89'u patoetioloji araştırması**

Bilinen risk faktörleri (pnömoni, ARDS ve metabolik bozukluklar gb)✓

➤ **Virüsten bağımsız olarak sistemik inflamasyonun rolü**

- ✓ Akut nekrotizan ensefalopati vakası (**Poyiadji N,2020**)
- ✓ Encefalitli COVID-19 hastalarında viral RNA yokluğunda BOS inflamasyonu belirtileri (**Kremer S, 2020**)

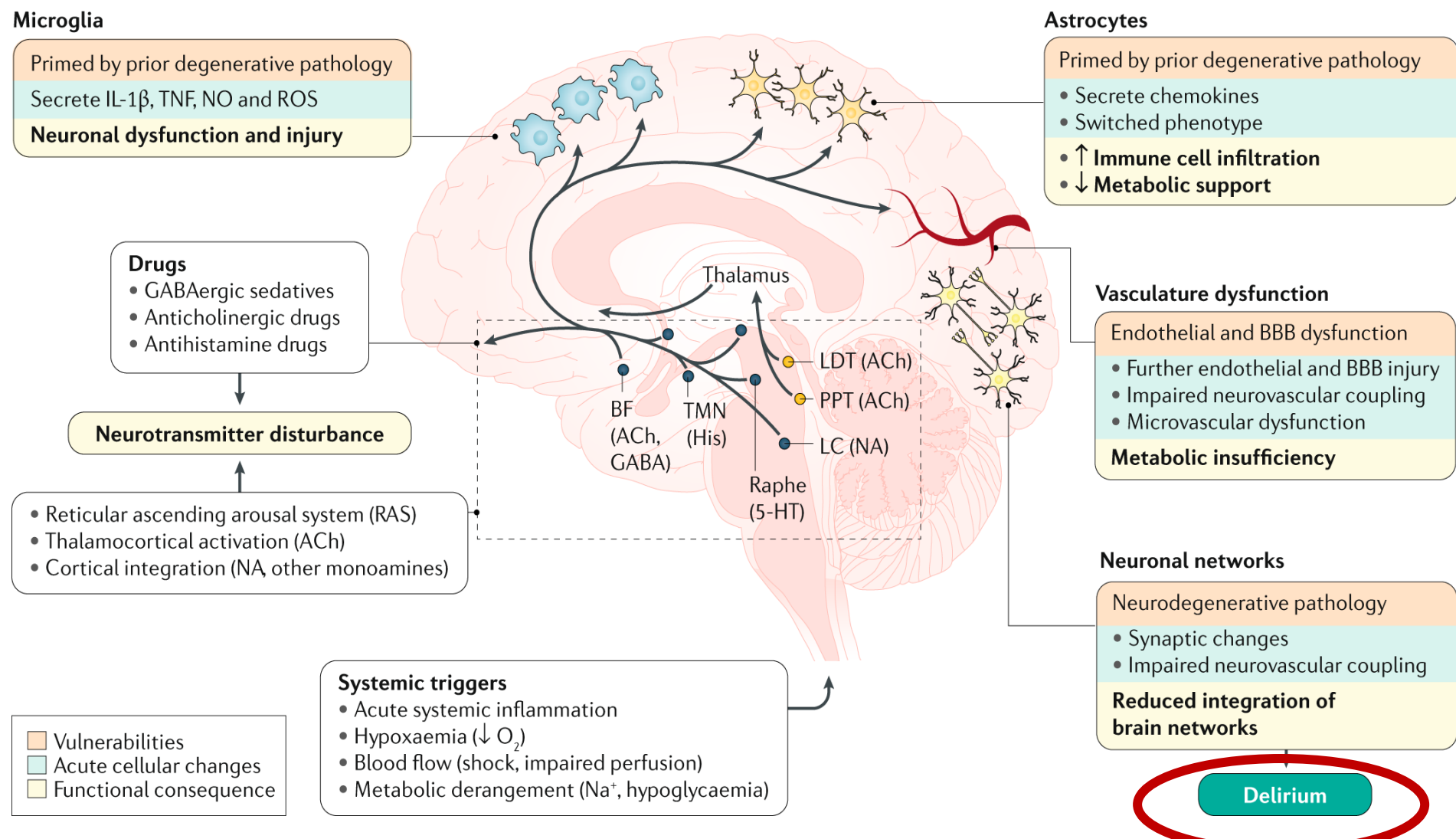
➤ **SARS-CoV-2'nin SSS' yi doğrudan etkileyebileceği potansiyel mekanizmalar**

- ✓ Transsinaptik veya hematojen giriş, kribriform plate (**Natoli S,2020**)
- ✓ ACE-2 transgenik farelerde dopaminerjik nöronları enfekte edebilir (**Song E, 2020**)
- ✓ Postmortem bir hastada frontal lob dokusunda viral yapıların varlığı (**Paniz-Mondolfi A,2020**)



ÖZETLE...

- Güvenlik açıkları ★
- Akut hücresel değişiklikler ★
- Fonksiyonel sonuç ★





Bir Avuç Fındık

BEYİN SAĞLIĞINI KORUR

Fındık içerisinde *proantosiyanidinler*, *kuersetin* ve *kaempferol* gibi fitokimyasal maddeler bulunur. Bu proantosiyanidinler "*flavonoidler*" olarak adlandırılan bir gruba aittir. Flavonoidler beyin sağlığını destekler. Ayrıca *triptofan* ve *izolösin* amino asitlerinden zengin olduğundan *zihinsel ve psikolojik olarak kişinin kendisini daha iyi hissetmesini sağlar.*



 hemen sipariş ver

Saat **16.00'**dan önce verilen siparişler **aynı gün kargoda**

Teşekkür ederim....