



Bölüm 11

Alkol Yoksunluğu ve Delirium Tremens Tedavisi

Doç. Dr. Gökhan UMUT

Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

AMATEM Kliniği, İstanbul

dr gokhanumut@gmail.com

Doç. Dr. Cüneyt EVREN

Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

AMATEM Kliniği, İstanbul

cuneytevren@yahoo.com

Alkol Yoksunluğu Sendromu

Kronik alkol kullanımı, alkol kullanım bozukluğu (AKB) ile sonuçlanabilir ve AKB'si olan kişilerin yaklaşık %50'si, alkol tüketimini azalttıkları veya bıraktıkları zaman alkol yoksunluğu sendromu (AYS) yaşayabilir (Caputo ve ark. 2018). Bunun yanında içilen içkinin değiştirilmesi ve yeni içkide dozun ayarlanamaması da yoksunluk bulgularının ortaya çıkmasına neden olabilir. Toleransın hızlı geliştiği hastalarda ve gençlerde yoksunluk döneminin daha kısa sürmesi beklenir. Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi başka hastalığı bulunan ve benzodiazepin gibi diğer maddeleri kötüye kullanan hastalar daha şiddetli yoksunluk belirtileri yaşayabilir ve monitorize edilmeleri gerekebilir (Evren 2012). AYS gelişenlerin ise %3-5'inde yaşamı tehdit eden komplikasyonlar olan konvülsiyon ve delirium tremens (DT) ortaya çıkabilir (Caputo ve ark. 2018). Alkolün uzun süre yoğun miktarlarda (iki haftadan fazla) kullanımından sonra aniden kesilmesi durumunda yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması olasıdır. AYS belirtileri bireysel farklılıklara bağlı olarak son alkol alımından 6 ila 24 saat sonra başlar. Alkol yoksunluğu merkezi sinir sistemini, otonom sinir sistemini ve kognitif işlevleri etkilemektedir. Alkol kullanımının azaltılmasından veya kesilmesinden sonra, aşağıdaki belirtilerden ikisinin mevcut olması durumunda AYS geliştiği düşünülür:

Umut G, Evren C (2019) Alkol yoksunluğu ve delirium tremens tedavi. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı'nda (Yayına hazırlayan: Cüneyt Evren), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.

Otonomik hiperaktivite (terleme, taşikardi); artan el titremesi; uykusuzluk; mide bulantısı ya da kusma; geçici görsel, dokunsal, işitsel varsanılar (halüsinasyonlar) veya yanılsamalar; psikomotor ajitasyon; anksiyete; veya tonik-klonik nöbetler. Eğer AYS tedavi edilmezse ya da uygun tedavi edilmezse DT oluşabilir. Bu durum, yönelim bozukluğu, dikkat ve bilinç bozukluğu, görsel ve/veya işitsel varsanılar ile karakterize olan şiddetli bir hiperadrenerjik durumdur (örn., hipertermi, diyaforez, taşipne, taşikardi). AYS’de bulguların hepsi aynı anda ortaya çıkmamaktadır. Bazı bulgular erken bazı bulgular da geç ortaya çıkar ve AYS belirtileri zaman geçtikçe şiddetlenir (Muncie ve ark. 2013). AYS şiddeti dört evrede sınıflandırılabilir. Ancak klinisyenler evreleme sistemlerinin esnek olduğunu unutmamalıdır, çünkü bazı hastalar evrelerde aşamalı olarak ilerlemeyebilir ve yine hastalar çeşitli evrelerde örtüşen belirtilerle başvurabilirler. Bununla birlikte, zaman içinde ortaya çıkması beklenen belirtiler için genel bir referans sağlaması açısından önemlidir (Tablo 1) (Perry 2014).

Tablo 1. Alkol Yoksunluğu Sendromunun Aşamaları		
Evre	Son kullanımdan sonra çıkış süresi	Belirti ve bulgular
1	6-8 saat	Anksiyete, tremor, mide bulantısı, taşikardi
2	10-30 saat	Hiperaktivite, uykusuzluk, varsanılar (görsel, dokunsal veya işitsel)
3	12-48 saat	Hastaların %3-5’i evre 3’e ilerler. Tonik-klonik nöbetlerle evre 2 belirtileri bulunur. Bu evredeki hastaların üçte biri, tedavi edilmezse evre 4’e ilerleyecektir.
4	3-5 gün	DT-yönelim bozukluğu, ajitasyon, hiperaktivite, varsanılar, diyaforez, hipertansiyon, taşikardi

Uykusuzluk, tedirginlik, anksiyete, bulantı, baş ağrısı, diyaforez ve çarpıntı gibi minör yoksunluk belirtileri, yüksek kan alkol düzeylerinin varlığında bile, alkol kesildikten sonraki ilk birkaç saat içinde başlayabilir. Eğer çekilme ilerlemezse veya etkin bir şekilde önlenirse, bu belirtiler son alkol kullanımından 24-48 saat sonra düzelir (Perry 2014).

Alkol Yoksunluk Sendromunda Belirtilerin Özellikleri (Brust 2014)

1. Tremor: Distal, kaba, hareket ile kötüleşen, genellikle alkol alımı ile hemen rahatlayan tremor
2. Varsanılar: Normal uyanıklık durumunda dikkatte bozulma olmaksızın ve değişken içgörü varlığında ortaya çıkan görsel, işitsel, dokunsal (vücudunda böcekler geziniyor gibi vs.) veya koku varsanıları
3. Nöbetler: Genellikle yaygın ve tek veya kümelenmiş nöbetler
4. Deliryum: Dikkatte bozulma ve genellikle ajitasyonla birlikte olan, varsanıların eşlik ettiği, dalgalı seyirli, genellikle kaba tremorun bulunduğu deliryum
5. Otonom düzensizlik: Taşikardi, hipertansiyon, ateş, hipotermi, terleme, kızarma
6. Hareket bozuklukları: Parkinsonizm, kore, distoni, miyoklonus, katatoni

Alkol Yoksunluğunun Değerlendirilmesi

Bir hastada AYS tanısı konduktan sonra uygun tedaviyi seçmek için başlangıçta belirtili şiddetini değerlendirmek gereklidir. Bunun için geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılan ölçeklere gerek vardır ve Alkol Yoksunluğu Değerlendirme Ölçeği (CIWA-Ar) AYS şiddetinin nesnel bir şekilde değerlendirilmesi için kullanılan onaylanmış bir araçtır (Perry 2014).

Alkol Yoksunluğu Değerlendirme Ölçeği (CIWA-Ar)

CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised) alkol yoksunluğunda ilk değerlendirme ve sonrasındaki izlem için yararlanılacak kullanışlı bir ölçektir (Schuckit 2014). CIWA-Ar 2-5 dakika gibi kısa bir sürede uygulanır. En yüksek puan 67'dir. Ölçeğin 1 ile 2 saatte bir tekrarlanmasıyla hastanın durumundaki değişim saptanabilir. İzlemede puan artarsa ek tedavi verilmelidir. CIWA-Ar puanı 8'den düşük olduğunda ise genellikle yoksunluk tedavisi için ilaç verilmesine gerek yoktur. CIWA-Ar puanı 8'den küçük ise hafif, 9-15 arasında ise orta ve 15'in üzerinde ise şiddetli AYS varlığını ve tedavi edilmediği takdirde hastanın önemli komplikasyonlar için risk altında olduğunu gösterir (Schuckit 2014). Bunun yanında kesme noktasının 10 puan, şiddetli yoksunluğun 10-18 puan ve tedavi edilmediği takdirde komplikasyon riski için de 18 puanın üzerindeki değerlerin kabul edilebileceği de bildirilmiştir (Carlson ve ark. 2012). Bu ölçek ve ölçekle ilgili bilgi bu kitabın

Umut G, Evren C (2019) Alkol yoksunluğu ve deliryum tedavisi. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı'nda (Yayına hazırlayan: Cüneyt Evren), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.

“Alkol ve Madde Kullanım Bozukluklarında Kullanılabilecek Ölçekler” bölümünde ayrıntılı olarak yer almaktadır (3 nolu ölçek).

CIWA-AR yoksunluk şiddetini saptamakta ve izlemde yararlı olmakla birlikte tanı aracı olarak kullanılmamalıdır. Çünkü benzer belirti ve bulgular üretebilen sepsis, hepatik ensefalopati, şiddetli ağrı, titremeye yol açabilecek diğer nedenler, anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik tablolar, benzodiazepin, uyarıcı maddeler ve opioid yoksunluk sendromları gibi birçok durum vardır. Hastanede yatan çoğu hasta da dahil olmak üzere bu durumdaki hastalarda tedaviyi yönlendirmek için tek başına bu ölçekler kullanılmamalıdır. Bu ölçeklerin bu şartlar altında sınırlı bir rolü olduğunu dikkate almak gerekir. Sağlık profesyonelleri izleme ve yönetim gereksinimleri hakkında AKB konusunda uzmanlaşmış klinisyenlere danışmalıdır (Haber ve ark. 2009).

Alkol kesilmesinden sonra hem yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması hem de şiddeti kişiden kişiye değişmektedir. Tedaviyi gerektirecek orta veya şiddetli düzeyde yoksunluk gelişmesi için saptanmış risk faktörleri şunlardır (Maldonado ve ark. 2014, Perry 2014):

1. Önceki alkol yoksunluğu dönemleri
2. Önceki alkol yoksunluk nöbetleri
3. DT öyküsü
4. Alkol rehabilitasyon tedavisi öyküsü
5. Önceki blackout (kendini kaybetme) dönemleri
6. Benzodiazepin veya barbitüratlar gibi MSS-depresan ajanların eşzamanlı kullanımı;
7. Diğer yasadışı maddelerin birlikte kullanımı
8. Yakın zamandaki alkol intoksikasyonu dönemi
9. Başvuruda yüksek kan alkol düzeyi
10. Otonomik etkinlik artışına ilişkin kanıtların bulunması (sistolik kan basıncı> 150, 38°C’ yi geçen ateş gibi)
11. İleri yaş
12. Erkek cinsiyet
13. İlk alkol yoksunluğu döneminde orta-şiddetli yoksunluk belirtilerinin bulunması (Alkol Yoksunluğu Değerlendirme Ölçeği [CIWA-Ar] >10)



14. AKB'nin şiddeti (miktar, sıklık, bağımlılık süresi)
15. Anormal karaciğer işlevi (yüksek AST düzeyi)
16. Son içkiden sonra geçen süre
17. Eşlik eden tıbbi hastalıklar (örn., travma, enfeksiyonlar, sepsis, karaciğer hastalığı vs.)

Ayaktan/Yatarak Tedavi Kararının Verilmesi

Alkol yoksunluğunda bazı hastalarda ayaktan tedavi ile bazı hastalarda da yatarak tedavi ile sonuç alınabilmektedir. Genelde yoksunluğu hafif ve orta derecede olanlar ayaktan, şiddetli yoksunluk bulguları olan nöbet geçirmiş ya da deliryumdaki hastalar ise mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Alkol yoksunluğunun şiddetli olması, delirium ya da delirium öyküsü, alkol yoksunluk nöbeti ya da öyküsü, hastayı ayaktan izleme imkanı olmaması ya da hastayı kontrol altında tutacak uygun kişinin olmaması, gebelik, özkıyım riski bulunması durumunda ayaktan tedavi uygun değildir ve yatarak tedavi düşünülmelidir. Ek olarak yatarak tedavi gerektirecek akut ya da kronik hastalık durumunda da ayaktan tedavi uygun değildir (Blondell 2005).

Ayaktan tedavi için göreceli kontrendikasyonlar

- Ek olarak benzodiazepin kullanım bozukluğu
- Tekrarlayan başarısız ayaktan tedavi öyküsü
- Şiddetli alkol yoksunluğu ya da delirium için yüksek risk
- Yaş > 40
- 8 yılı aşkın ağır içicilik
- Günlük 100gr etanolden fazla alkol alma
- İçiyorken yoksunluk belirti ve bulgularının görülmesi
- Rastgele değerlendirilen kan alkol düzeyinin 200mg/dL'den yüksek olması
- Artmış MCV (ortalama eritrosit hacmi)
- Artmış kan üre azotu
- Siroz

Farmakolojik Tedavide Temel İlkeler

Alkol yoksunluğu derecesi belirlendikten sonra orta ya da şiddetli yoksunlukta oral tedavi tolere edilebiliyorsa uzun etki süreli olan diazepam, karaciğer yetmezliği mevcut ise kısa etki süreli lorazepam kullanılabilir. Yoksunlukta bütün hastaların vital bulguları dikkatlice izlenmelidir. Sıvı açıkları kapatılmalı, beslenmelerine dikkat edilmelidir. Wernicke ensefalopatisine engel olmak için tiamin desteği verilmelidir. Tiamin, glukoz metabolizması enzimlerinin kofaktörü olduğundan karbonhidrat (örn., dekstroz) içeren sıvı verildiğinde profilaksi için verilen tiamine ek olarak ayrı bir doz daha tiamin de dekstroza hemen önce verilmelidir (Perry 2014).

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler ortamda GABA varsa allosterik modülasyonla etkili olur. GABA reseptörlerinde GABA aktivitesinde artışla inhibisyonu arttırarak yoksunluk belirti ve bulgularını yatıştırır. Bu etkilerinin yanı sıra benzodiazepinler nöbet ve deliryum sıklığını ve DT ile ilişkili mortaliteyi de azaltmaktadır (Adinoff 1994, Mayo-Smith 1997). Çeşitli yollarla (oral, intramusküler [İM], intravenöz [İV]) uygulanabilmektedir ve barbitürat ve fenitoinlere kıyasla solunum ve kardiyak depresyon riski daha azdır (Stehman ve Mycyk 2013). Emilimi kararsız olduğundan uzun etkili olan diazepam ve klordiazepoksid İM olarak verilmemelidir. Etkisi iki saat içinde tepe noktasına ulaşan lorazepam ise İM olarak kullanılabilir (Peppers 1996). Ancak ülkemizde lorazepamın İM formu bulunmamaktadır.

Alkol yoksunluğu için çeşitli benzodiazepinler kullanılmakla birlikte hızlı etki başlangıçlı ve uzun süre etkili benzodiazepinler olan klordiazepoksid ve diazepam en çok tercih edilen ilaçlardır. Klordiazepoksid Türkiye’de bulunmadığından diazepam birincil seçenektir. Diazepam oral olarak iyi absorbe edilir, etkisi hızlı başlar (bir saat içinde) ve uzun sürer (birkaç güne kadar). Etkisinin uzun sürmesi dozlar arasında belirtilerin tekrarlamasını önlemeye katkıda bulunur (Haber ve ark. 2009).

Bazı klinik durumlarda uzun etkili benzodiazepinler tercih edilmemelidir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç eliminasyonu azaldığından diazepam ve klordiazepoksid metabolitlerinin birikiminde iki kat artış olabilir ve bu durum da aşırı sedasyona yol açabilir. Bu durumlarda kısa etkili olan oksazepam ve lorazepam kullanılmalıdır. Kısa

etkili lorazepam ve oksazepamın tercih edileceği durumlar (Haber ve ark. 2009, Perry 2014):

1. Sedasyonun uzadığı yaşlı, sirozlu ya da şiddetli karaciğer bozukluğu bulunan hastalar,
2. Yakın zamanda kafa travması öyküsü,
3. Solunum yetmezliği ya da başka ağır tıbbi rahatsızlıkların bulunması,
4. Ağır derecede obez hastalar. Çünkü diazepam ve aktif metabolitleri lipofilik özelliklerinden dolayı yağ dokusunda birikebilir.

Benzodiazepinler, alkol yoksunluk sendromunun tüm evrelerinin profilaksisi ve tedavisi için standarttır. Ancak kognitif bozukluk, önemli nörolojik ve tıbbi yan etkilere neden olmaları gibi dezavantajları vardır. AYS'nin önlenmesi ve yönetimi için benzodiazepinlere karşı çeşitli farmakolojik alternatiflerin olduğu gösterilmiştir (Maldonado 2017).

Oral uygulanan lorazepamın etkisi 2 saat içinde başlar ve etkisi de kısa-orta sürelidir (yarılanma ömrü 10-20 saattir). Oral lorazepamın 2mg'ı 10mg oral diazepamı eşdeğerdir. Oksazepam da kısa-orta etki sürelidir ve lorazepam yerine kullanılabilir ancak Türkiye'de yoktur.

Benzodiazepinlerin eşdeğer dozları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Benzodiazepin Eşdeğer Dozları (Debellis ve ark. 2005, NSW Department of Health 2008)

Diazepam 5mg = lorazepam 1mg = alprazolam 0.5-1mg = klonazepam 0.5mg = klordiazepoksit 20mg = oksazepam 15-30mg.

Midazolam kısa etki süresi nedeniyle ancak yeni nöbet geçirmiş ve kafa travması şüphesi olan hastalarda (bu durumlarda hızlı ve kolayca geri döndürülebilir sedasyon gerekir) İV bolus ya da infüzyon yoluyla kullanılmalıdır. (Haber ve ark. 2009).



AYS tedavisinde benzodiazepinlerin bazen gereğinden fazla kullanımları intoksikasyona neden olabilir. Benzodiazepin intoksikasyonunda solunum depresyonu, aşırı sedasyon, ataksi, konfüzyon, bellek bozuklukları ve DT'den ayırmakta zorlanılabilecek deliryum da görülebilir (Lejoyeux ve ark. 1998).

Tedavide uygulanacak benzodiazepin dozu hafif somnolans sağlayacak ve sürdürecektir düzeyde olmalıdır. Hafif somnolans, hastanın uyanık fakat uyarılmadıkça uykuya meyilli olması ya da uyuyorsa bile kolayca uyarılabileceği durum olarak tanımlanabilir. AYS tedavisinde sedasyon için gerekli ilaç dozunun hem hastadan hastaya değişebileceği hem de zaman içinde aynı hastada da değişebileceği dikkate alınmalıdır (Mayo-Smith ve ark. 2004).

Benzodiazepin Tedavi Rejimleri

Alkol yoksunluğu tedavisinde yaygın olarak kullanılan üç benzodiazepin rejimi bulunmaktadır;

1. Belirti Yönelimli Rejim

Yalnızca şiddetli olmayan AYS belirtileri olduğunda ve yoksunluk ölçekleri ile değerlendirme sonucunda (örn., CIWA-Ar) uygulanması önerilmektedir. Bu şekilde tedavi bireye göre ayarlanır ve gereksiz yere benzodiazepin verilmesi engellenir. Daha önce yoksunluk nöbeti öyküsü olan hastalarda, eşlik eden diğer maddelerin ağır kullanımının olduğu durumlarda ve yoksunluk ölçeği (CIWA-Ar) ile değerlendirildiği takdirde karışabilecek tıbbi ve psikiyatrik durumlarda kullanılmamalıdır. Ayrıca belirti yönelimli rejim genellikle ayaktan hastalar için uygun değildir. Bu rejimde iyi bir protokol uyumuna, düzenli olarak hastanın izlenmesine, bu rejimin ve ölçeklerin uygulanmasında eğitimli personele gerek vardır. Bu şartlar sağlanamıyorsa sabit doz rejimine geçilmelidir. Bu rejimde genelde diazepam tedavi süresi 1-2 gündür. Eğer şiddetli yoksunluk varsa tedavi süresinin uzatılması gerekebilir. Uygulamaya CIWA-Ar puanı en az 8 olan hastalara 5-10mg diazepam verilmesi ile başlanır ve bir saat sonra tekrar değerlendirilir. Eğer belirtiler devam ediyorsa CIWA-Ar 8'in altına düşüncüye kadar saatlik olarak doz tekrarlanır. Yoksunluk belirtileri kontrol altına alındıktan sonra hastaların ek tedavi için her 4-8 saatte bir değerlendirilmesi gerekmektedir (Haber ve ark. 2009, Perry 2014).

Umut G, Evren C (2019) Alkol yoksunluğu ve deliryum tremens tedavi. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı'nda (Yayına hazırlayan: Cüneyt Evren), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.

2. Yükleme Dozu Rejimi

Yükleme dozu rejimi (ön yükleme olarak da adlandırılır) şiddetli alkol yoksunluğu ya da alkol yoksunluğu komplikasyonları gelişen (deliryum, varsanılar, alkol yoksunluk nöbeti) hastalarda ya da daha önce deliryum ve nöbet öyküsü olan hastalar için uygundur. Alkol yoksunluğunun erken dönemlerinde benzodiazepinler yüksek dozda ve hızlıca uygulanır. Bu rejimde 60-80mg'a ulaşana kadar ya da hasta sedatize olana kadar (genellikle ortalama 3 doz yeterlidir) her 1-2 saatte bir oral 10-20mg diazepam verilir. Eğer 80mg'dan sonra hasta hala ajite ise diğer nedenler araştırılmalıdır. Bazen daha yüksek diazepam dozlarına gerek olabilir. Bu dozda (80mg) diazepamın birkaç gün için ciddi sedatif etkilerinin olması beklenir ve bu durum genellikle yoksunluk döneminin geri kalan kısmında şiddetli yoksunluk belirtilerinin yatışması için yeterlidir. Daha ileri diazepam dozlarına ihtiyaç olmayabilecek iken belirtilerde rahatlama sağlamak için izleyen 2-3 gün boyunca diazepam dozunun sabit azaltma rejimi şeklinde (örn., 2. gün günde 4 kez 10mg, 3. gün günde 2 kez 10mg, 4. gün günde 2 kez 5mg) ya da klinik gözlem ve yoksunluk ölçeklerine göre (örn., gerektiğinde 6 saatte bir 5-10mg) verilmesi yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Haber ve ark. 2009, Perry 2014).

3. Sabit Program Rejimi

Benzodiazepinler belirli aralıklarla sabit dozlarda verilerek de alkol yoksunluğu tedavisi için kullanılabilir. Bu rejimin önemli bir üstünlüğü hem yatan hem de ayaktan hastalar için uygulanabilmesidir. Sabit program tedavisinde genelde 3 ila 6 gün boyunca doz azaltılır. Bu rejimde hastanın yetersiz tedavi almaması ya da fazla ilaç kullanmaması için günlük değerlendirme gerekir. Bu değerlendirme alanında uzman olan bir hekim tarafından yapılmalıdır. Bu tedavide yoksunluğa toleransı zayıf olan kişilere gerektiğinde ek diazepam dozu verilebilir (örn., klinik gözlem ve CIWA-Ar puanlarına göre gerektiğinde 6 saatte bir 5mg). Ayaktan tedavi edilecekse bu rejimde diazepamı ulaşım kısıtlanmalı (günlük olarak verilmeli) ya da kötüye kullanımını önlemek için hastanın yakını tarafından denetlenmelidir. Alkol kullanmaya devam eden bir hastada diazepam kullanılmamalıdır. Yoksunluğun derecesine göre örnek tedavi protokolü Tablo 3'te gösterilmiştir (Haber ve ark. 2009):

Tablo 3**Sabit program rejiminde yoksunluğun şiddetine göre verilecek diazepam* dozu**

Günler	Orta-şiddetli yoksunlukta verilecek PO diazepam* dozu	Hafif yoksunlukta verilecek PO diazepam* dozu
1.	4x20mg	4x10mg
2.	4x10mg	3x10mg
3.	2x10mg	2x10mg
4.	2x5mg	2x5mg
5.	5mg ya da gerekirse ek doz	Gerekirse gece 5mg

*Kontrendikasyon varsa eşdeğeri lorazepam

Dirençli Yoksunluk Belirtileri

Bazen yüksek doz benzodiazepin verilmesine karşın yoksunluk belirtileri devam edebilmektedir. Tedavinin ilk 3-4 saatinde 200mg diazepam ya da 40mg lorazepam verilmesine rağmen sedatize olmayan hastalarda dirençli alkol yoksunluğu akla gelmelidir (Hack ve ark. 2006). GABA reseptörlerinin duyarsızlaşmasının ve tolerans gelişmesinin bu hastalarda benzodiazepin doz gereksiniminin zamanla artmasına neden olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda progresif olarak daha yüksek dozlarda İV benzodiazepin bolus tarzında verilerek sürekli infüzyona geçilir (10-15mg/saat); ya da fenobarbital, propofol ve deksmedetomidin ile ek tedavi uygulanır (Hack ve ark. 2006, Evren 2012, Carlson ve ark. 2012). Sürekli infüzyon şeklinde benzodiazepin verilmesi daha çok entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirir. Ayrıca bu hastaların yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) ve hastanede kalış süreleri de daha uzundur (Perry 2014).

Diğer GABAerjikler ve Kullanılan İlaçlar

Benzodiazepinler ile tek başına yeterli sedasyon sağlanamaz ya da yoksunluk belirtileri kontrol altına alınamazsa barbitürat ve propofol gibi diğer sınıf ilaçlar ek olarak kullanılabilir.



Barbitüratlar: Benzodiazepinlerden farklı olarak uygun dozlarda doğrudan klor (Cl) iyon kanallarını açarlar. Barbitüratların etkili olması için ortamda GABA'nın olması şart değildir. Ayrıca kısa etki başlangıç süresi ve uzun etki süresine sahip bir barbitürat olan fenobarbital, benzodiazepin tedavisine eklendiğinde benzodiazepinlerin GABA-A reseptörlerine bağlanmasını ve etkinliğini artırır. DT tedavisinde benzodiazepinlerle kombinasyonu mekanik ventilasyon gereksinimini ve YBÜ'de kalış süresini azaltır. Uygun doz, belirtiler kontrol altına alınana dek her 15-30 dakikada bir 65-260mg arasındadır. Tek başına benzodiazepin kullanımı ile karşılaştırıldığında fenobarbital ile benzodiazepin kombinasyonunda daha yüksek solunum ve kardiyak depresyon riski bulunmaktadır (Stehman ve Mycyk 2013).

Propofol: Kanal kapanma süresini yavaşlatıp GABA'nın etkisini güçlendirerek GABA reseptörleri üzerinden işlev gördüğü düşünülmektedir. Propofol, bolus tarzında ya da sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. Avantajı, çok kısa etki süreli olması nedeniyle kesilmesinin hemen ardından hastanın mental durumunun rahatlıkla değerlendirilebilmesi, dezavantajı ise çoğu hastanın solunum desteği için mekanik ventilasyona gereksinim duymasındır (Stehman ve Mycyk 2013). Sedasyon için verilecek dozun anestezi için verilecek dozdan %20-50 daha az olduğu bildirilmiştir (0.3-1.25mg/kg) (Perry 2014).

Baklofen: Baklofen spastisiteyi kontrol altına almak için kullanılan merkezi etkili GABA-B reseptör agonistidir. Alkol yoksunluğu tedavisinde 10 gün boyunca 30mg/gün kullanılması önerilmektedir. Baklofenin öfori yapmaması ya da keyif verici etkisinin olmaması önemli bir özelliğidir (Leggio ve ark. 2008).

Flumazenil: Flumazenil saf benzodiazepin antagonisti ve kısmi benzodiazepin agonisti olarak sınıflandırılmaktadır. AYS belirtilerini yatıştırmada etkinliği ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu nedenle AYS tedavisinde kullanılabileceğine ilişkin yeterli klinik veri yoktur. Ayrıca flumazenil nöbete neden olabilmektedir (Leggio ve ark. 2008).

Gama-Hidroksibütirik asit (GHB) ve onun sodyum tuzu olan Sodyum oksibat: Yapısal olarak GABA'ya benzer kısa zincirli bir yağ asididir. Narkoleptik hastalardaki katapleksi tedavisi için FDA (Amerikan Gıda İlaç Dairesi) onayı vardır. Bazı Avrupa



ülkelerinde AKB tedavisinde kullanılmaktadır. Diazepam ile yapılan karşılaştırma çalışmasında AYS belirtilerini azaltmada etkinlik açısından fark bulunmamıştır. Alkol aşermesini ve kullanımını azaltmakla birlikte kötüye kullanım potansiyeli de bulunmaktadır (Leggio ve ark. 2008). Türkiye’de narkolepside endikasyon almış bir çözelti formu bulunmaktadır.

Antikonvülzanlar

Karbamazepin: Limbik yapılarda yoksunluğun tetiklediği “kindling”i (bir önceki yoksunluk epizodunun kendisinden sonraki epizodu daha şiddetli hale getirmesi) baskılaması nedeniyle kullanımı düşünülmüştür. Lorazepam ile yapılan karşılaştırma çalışmasında AYS belirtilerini yatıştırmada etkinliklerinin eşit olduğu, ek olarak karbamazepinin ribaund yoksunluk belirtilerini önlemede ve tedavi sonrası içmeyi azaltmada lorazepamı göre üstün olduğu bildirilmiştir. Karbamazepinin agranülositoz gibi ciddi yan etkisi ve ilaç etkileşimleri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır ve daha çok alkol bağımlılığında yoksunluk tedavisinden sonra kullanılması önerilmektedir (Leggio ve ark. 2008). Karbamazepinin genel dozu 600-1200mg/gündür (Soyka ve ark. 2008).

Gabapentin: Nöral kalsiyum (Ca) kanallarını inhibe ederek GABA sentezini arttırdığı düşünülmektedir. AYS tedavisinde tercih edilebileceğine ilişkin yeterli veri yoktur ancak AYS’de görülen uyku bozukluklarında yararlı olduğu gösterilmiştir (Leggio ve ark. 2008).

Okskarbazepin: Karbamazepinin keto analogudur. AYS belirtilerini azaltmasının yanı sıra alkol aşermesini de azalttığı bildirilmiştir. AYS tedavisinde yararı olduğunu bildiren çalışmalarla birlikte plasebodan farkı olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Leggio ve ark. 2008).

Tiaqabin: GABA transporter 1’in güçlü ve seçici inhibitörü olan antikonvülzan bir ilaçtır. Günlük 2-4mg dozlarında CIWA-Ar puanlarını oksazepam ve lorazepam ile uyumlu bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ancak tedavi protokollerinde yerini alması için daha fazla kanıt gereksinimi vardır (Leggio ve ark. 2008).

Topiramat: Glutamaterjik girdileri baskılaması ve GABA-A aracılı inhibisyonu kolaylaştırması nedeniyle AYS tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmüştür. AYS belirtilerini azaltmada lorazepam kadar etkin olduğunu gösteren bir karşılaştırma Umut G, Evren C (2019) Alkol yoksunluğu ve deliryum tremens tedavi. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı’nda (Yayına hazırlayan: Cüneyt Evren), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.

çalışması vardır. Ayıklığı sürdürmede ve depresmeleri önlemede etkin olduğu gösterilmiştir. Günlük dozu, günde iki eşit dozda 50mg olarak önerilmektedir (Leggio ve ark. 2008).

Valproik asit: NMDA reseptörleri yoluyla glutamatın işlevini baskılayarak, beyinde GABA düzeyini arttıran bir antikonvülzan ajandır. AYS tedavisinde valproik asit kullanılmasının mümkün olduğu ancak ilacın yan etki profili (gasrik yan etkiler, bulantı, kusma gibi) ve güvenli kullanımı açısından daha ileri çalışmalara gerek olduğu bildirilmektedir. Valproik asit (400–500mg günde 3 kez) AYS belirtilerinde azalmış nöbet insidansı ile birlikte doz bağımlı iyileşme sağlamış, AYS belirtilerinin kötüleşmesini engellemiştir. Ilımlı ve orta derecede yoksunluğu olan ayaktan tedavi edilen hastalarda kullanılabilir (Leggio ve ark. 2008, Mirijello ve ark. 2015).

Vigabatrin: GABA'yı arttırdığı için kullanımının faydalı olabileceği düşünülmüştür. Oksazepamın gerektiğinde müdahale için kullanıldığı bir çalışmada AYS belirtilerini azaltması nedeniyle yararlı olabileceği ileri sürülmüştür ancak daha ileri ve kapsamlı çalışmalara gerek vardır (Leggio ve ark. 2008).

Levetirasetam: Benzodiazepin tedavisine eklendiğinde AYS'de yararlı olduğunu bildiren çalışma (Müller ve ark. 2010) olduğu gibi AYS'de yararlı olmadığını gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (Richter ve ark. 2010).

Antipsikotikler

Haloperidol: Güçlü dopamin antagonistidir ve GABA_Aerjik ya da glutamaterjik sistem üzerine etkisi yoktur. Bu nedenle kullanımı benzodiazepinlere ek olarak AYS'de, yalnızca varsanı ve sanrı gibi psikotik belirtiler gösteren ajite hastalarla sınırlıdır. (Stehman ve Mycyk 2013). Hastanın ihtiyacına göre 2-10mg haloperidol verilebilir. Gerekirse 30mg'a kadar çıkılabilir (Evren 2012, Schuckit 2014). DT riski nedeniyle AYS sırasında uygulanacak antipsikotiklerle beraber antikolinerjik (örn., biperiden) vermekten kaçınılmalıdır.

Klozapin: Hayvan çalışmalarında AYS'nin tetiklediği lokomotor hiperaktiviteyi, tremoru ve stereotipiyi doz bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiş ancak ajitasyon ve nöbet üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir. Aşermeyi ve tüketim miktarını azalttığı



belirtilmiştir. Sıçanlarda 5HT2 ve/veya 5HT3 antagonizmasının bazı AYS belirtileri üzerindeki inhibitör etkilerinde rol oynadığı öne sürülmüştür (Uzbay 2012).

Ketiapin: Bağımlılarda yoksunluk belirtilerini kontrol altına alabilmek için yararlı olabileceği düşünülmektedir (Uzbay 2012) .

Risperidon, olanzapin ve diğer antipsikotiklerin AYS’de kullanımının önerilebilmesi için daha ileri klinik çalışmalara gerek vardır.

Klorpromazin ve diğer düşük güçlü tipik antipsikotikler nöbet eşiğini düşürdüğünden kullanılmamalıdır (Hedges ve ark. 2003).

Alfa-2-agonistler

Klonidin: Yoksunluğun taşikardi, tremor ve hipertansiyon gibi otonomik belirtilerini azaltmada yararlıdır. Klonidin nöbet ve deliryumu önleyemediğinden monoterapi olarak uygun bir seçim değildir. Yapılan çalışmalarda 0.15mg-1.2mg dozlarında etkili olduğu gösterilmiştir (Muzyk ve ark. 2011, Stehman ve Mycyk 2013). Türkiye’de bulunmamaktadır.

Deksmedetomidin: Deksmetomidin, merkezi presinaptik alfa-2 otoresptörleri agonizması sayesinde GABA ya da opioid reseptörlerinde aktivite olmaksızın solunum sıkıntısı yapmadan sedasyon, anksiyolizis ve sempatolizis yapar. Sedasyon, analjezi, deliryum, eşlik eden ilaçlar, entübasyonda ve YBÜ’de kalış süresi üzerinde olumlu etkisi olduğunu gösteren klinik çalışmalar bu ilacın alkol yoksunluğunda yararlı olacağını göstermektedir. Entübasyona gerek olmadan sedasyon yapması YBÜ’e yerleşmesi gereken AYS’li hastalarda ek tedavi için fırsat sunmaktadır. On dakikada 1µg/kg yükleme dozunu takiben, 24 saati aşmamak şartıyla, saatte 0.2µg/kg ila 0.7µg/kg sürekli infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir (Muzyk ve ark. 2011). Türkiye’de bulunmamaktadır.

Diğer ajanlar

Beta adrenerjik antagonistler: Beta adrenerjik antagonistler de yararlı olabilir. Ancak bazı beta blokerler, özellikle propranolol, gerçekte deliryumu kötüleştirebilir, belirtilerini maskeleyebilir ve hatta kendisi deliryuma neden olabilir (Perry 2014).

Antiglutamaterjik ilaçlar: AYS’de glutamata bağlı ortaya çıkan aşırı uyarılmayı azaltarak yoksunluk belirtilerini düzelttiği düşünülmektedir. AYS tedavisinde antiglutamaterjik yaklaşımın etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada bir NMDA reseptör antagonisti olan ve Alzheimer tedavisinde kullanılan *memantinin*, antikonvülzan olup antiglutamaterjik etkinliği bulunan *lamotrijinin* (glutamat salınımını inhibe eder) ve *topiramatin* (AMPA/Kainate reseptörlerini bloke eder) benzodiazepinler kadar etkili olduğu bildirilmiştir (Krupitsky ve ark. 2007). Aslında depresmeyi önlemede ve aşermeyi azaltmada etkin olduğu bilinen akamprosatin da AYS’de hiperglutamaterjik etkinliği azalttığı ve nöroprotektif etkinliği olduğu gösterilmiştir (Staner ve ark. 2006, Mann ve ark. 2009).

Destekleyici ve Belirtiye Yönelik Tedaviler

Tiamin (B₁ Vitamini)

AYS’deki hastaların uzun zaman alkol kullandığı göz önünde bulundurulursa bu hastaların Wernicke ensefalopatisi açısından risk altında olduğu düşünülebilir. Hem bu nedenle hem de Wernicke ensefalopatisinin klinik özelliklerini ya da bellek bozukluğu göstermese bile bu hastalara profilaktik olarak tiamin verilmesi önerilmektedir. Verilecek doz ve uygulama yolu hastanın beslenme durumuna göre değişir. İyi beslenen hastalarda 300mg/gün (günde üç kez 100mg oral tiamin) 3-5 gün süreyle ve ardından 1-2 hafta 100mg/gün oral tiamin idame tedavisi olarak verilir. Kötü beslenen hastalarda bağırsaklardan tiamin emilimi yavaş olacağından parenteral tiamin verilmelidir. Bu hastalarda 3-5gün süreyle 300mg/gün İM ya da İV ve ardından birkaç hafta 300mg/gün oral tiamin verilmesi uygun olacaktır (Haber ve ark. 2009).

Wernicke ensefalopatisi/Wernicke-Korsakoff sendromu tanısı kesin ise günde 600-1500mg İV tiamin ile tedaviye başlanarak daha sonra uzun süre oral tiamin verilir. Eğer tanı şüpheliyse ya da risk olduğu düşünülüyorsa günde 300-600mg İV/İM ile tedaviye başlanır, daha sonra klinik iyileşme sağlanana kadar oral tiamin verilir (Latt and Dore 2014). Tiamin verilirken karbonhidrat içeren sıvı verildiğinde dikkat etmek gerekir. Her 50gr dekstroze için (1000cc %5 dekstroze) ek 100mg tiamin verilmelidir (Evren 2012).

Sıvı tedavisi

Deliryum ya da kusma gibi bazı durumlarda ağızdan yeterli sıvı alamayan hastanın günde altı litreye kadar parenteral sıvı gereksinimi olabilir. Sıvı tedavisinde ilk seçenek %5 dekstroz ya da %5 dekstrozlu ringer laktattır. Deliryumdaki hastanın besin gereksinimini karşılamak için %20 dekstroz da verilebilir ancak her 50g dekstroz için ek 100mg tiamin verilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Hastada hiponatremi varsa yavaş düzeltilmesi gerekir. Hızlı sodyum replasmanı, denge kaybıyla giden ciddi bir nörolojik tablo olan santral pontin miyelinolize yol açabilir (Evren 2012).

Potasyum

AYS'nin ilk günlerinde hipopotasemi görülebilir. Hipopotasemi, sempatik tonus artışına bağlı artmış insülin salgısı ve uygulanan parenteral B₁₂ vitamini ile potasyumun hücre içine kaçması ya da doğrudan atılımın artmasından kaynaklanır. 3.3mEq/L ya da daha yüksek serum düzeylerinde, düşme eğilimi de yoksa tedavi gerekmez. Düşük serum potasyum düzeylerinde %7.5'luk 1 ampul KCI'nin serum potasyum düzeyini 0.4mEq/L yükselteceği hesaplanarak potasyum açığı kapatılır. Serum düzeyi 2.5mEq/L'nin altındaysa verilen potasyumun bir bölümü boşalan doku depolarını dolduracağından bu hesap geçerli değildir. Takip önemlidir.

Genellikle günde 4 ampul %7.5 KCI geçilmez. Serum potasyum düzeyinin düşüşünde belirleyici rolü genellikle hücre içine kaçış oynadığından, KCI bu kaçışı arttıracak dekstroz içinde değil izotonik NaCl içinde ve sürekli yavaş perfüzyonla (4-8 saatte bir ampul) verilir. Hasta özellikle kardiyak açıdan monitörize edilmelidir (Evren 2012).

Magnezyum

AYS hastalarında serum magnezyum düzeylerinin düşük olduğu magnezyum uygulanmasının nöromusküler aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (Mayo-Smith ve ark. 2004). Ayrıca magnezyum, tiamin-bağlı birçok enzimin kofaktörü olduğundan magnezyum düşüklüğünde parenteral tiamine yanıt yetersiz olabilmektedir (Latt and Dore 2014). Yoksunluk nöbetlerini önlemede magnezyumun herhangi bir yararı yoktur ancak aritmilerin, özellikle ventriküler erken atımların tedavisinde, serum magnezyum düzeyi normal olsa bile magnezyumdan yararlanılabilir. Bu durumda 1 ampul (10ml %15) MgSO₄ 30 dakikada, ikinci bir ampul sonraki yedi buçuk saatte, üçüncü ampul Umut G, Evren C (2019) Alkol yoksunluğu ve deliryum tremens tedavi. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı'nda (Yayına hazırlayan: Cüneyt Evren), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.

ise on altı saatte %5 dekstroza içinde perfüzyonla verilir. Sonraki günlerde gerekirse 2 ampul/gün sürekli infüzyonla devam edilir. Hastayı hipotansiyon ve hiporefleksi yönünden izlemek gerekir (Evren 2012).

Antihipertansifler ve Antiemetikler

Çoğu zaman sedasyonun sağlanması, sempatik aktivasyona bağlı olarak gelişen hipertansiyonu normale döndürebilir. İlk günler için Ca kanal blokerleri (verapamil ya da nifedipin) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri uygun antihipertansiflerdir. Daha sonra propranolol tedavisine geçilebilir. Kullanılacak antiemetiklerin antikolinergik etkileri sınırlı olmalıdır. Antiemetik olarak trimetobenzamid tercih edilmelidir (Evren 2012).

Delirium Tremens

Akut zihin karışıklığı (konfüzyon) durumudur. Duygudurum, bellek, dikkat, yoğunlaşma, akıl yürütme, algı, uyku-uyanıklık döngüsünde sorunlar olabilir. Dikkati yönlendirme ve koruma kusuru temel sorundur. Alkol yoksunluğundaki otonom belirtiler genellikle deliryumda çok şiddetli biçimde ortaya çıkar. Bunlara ek olarak yer, kişi ve zamana yönelimde bozukluk, ajitasyon, varsanı, sanrı, duygudurumda aşırı değişkenlik ve uyku uyanıklık döngüsünde bozukluklar görülebilir. Deliryumda tipik durum, hastanın aynı anda birden fazla gerçekliği adeta üst üste binmiş olarak yaşamasıdır (doktor olduğunuzu söyleyebilir ancak yerin hastane dışında bir yer olduğunu söyleyebilir, sağlık personeli tanıdıklarına benzetebilir). Genellikle algıdaki bu çarpıklıkları düzeltmeye ve akla uygun açıklamalar getirmeye çalışsa da, kısa sürede bundan sıkılır ve ilgisiz konulardan söz edebilir. En önemli özelliği bilinç düzeyinde, yönelimde gün içinde dalgalanmalar olmasıdır (Evren 2012). Daha önce açıklanmış olan AYS tanısına ek olarak deliryum tanısı bulunuyorsa alkol yoksunluğu deliryumu (deliryum tremens) tanısı konabilir. Yani deliryumun etyolojisinin alkol yoksunluğu olduğu belirtilmiş olur.

Alkol yoksunluğu için hastaneye yatırılan hastaların %3-5'inde yoksunluk deliryumu için ölçütlerin karşılandığı tahmin edilmektedir. Alkol yoksunluk deliryumu genellikle yoksunluk belirtilerinin görünmesinden 3 gün sonra başlar ve 1-8 gün ya da daha uzun sürer (genellikle 2-3 gün). Hastaneye yatırılan DT hastalarının yaklaşık %4'ü ölür.

Umut G, Evren C (2019) Alkol yoksunluğu ve deliryum tremens tedavi. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı'nda (Yayına hazırlayan: Cüneyt Evren), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.

Zamanında tanı ve uygun tedavi yöntemleri ile bu oran azaltılabilir (Schuckit 2014). Ölüm hipertermi, sıvı kaybı, elektrolit dengesizliği, enfeksiyon veya kardiovasküler kollaps sonucu görülür. Yüksek ateş, taşikardi, pnömoni, pankreatit ve hepatit, mortalite ve morbiditeyi arttıran diğer nedenlerdir. Görece hızlı başlangıcı ve gidişi ile demanstan, gün içinde dalgalanmalar göstermesi ile de başka psikotik tablolardan ayrılır. Başka nedenlere bağlı deliryumda hasta sakin ve hipoaktif iken alkol yoksunluk deliryumunda hiperaktif ve ajitedir. Alkol yoksunluk deliryumundaki bir hastanın sakin olması çoğunlukla aşırı düşkünlüğe, ya da derin anemi, pnömoni, kafa travması, subaraknoid kanama, serebrovasküler hastalık gibi eş zamanlı başka bir tıbbi soruna bağlıdır (Evren 2012).

Deliryum Tremens Gelişmesi için Risk Etkenleri (Fiellin ve ark. 2002, Eyer ve ark. 2011)

- Düşük serum potasyumu
- Düşük trombosit sayısı
- Yapısal beyin lezyonlarının varlığı
- Artmış kan basıncı
- Tıbbi komorbidite
- Daha önceki komplikasyonlu yoksunluk sendromu (DT ve/veya yoksunluk nöbeti)

Deliryum Derecelendirme Ölçeği

Hastada deliryum belirti şiddetini ve değişimini ölçer. Kısa ve ayrıntılı betimlemesi nedeniyle uygulaması kolaydır ve yatak başında hızlı değerlendirme sağlar. Deliryumun değişken klinik özelliği nedeniyle, ölçek son 24 saat göz önüne alınarak puanlanmalıdır. Her bir maddeden elde edilen puanın toplanması ile toplam puan elde edilir. Kesme noktası 11/12 olarak bulunduğundan, bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilirler (Trzepacz ve ark., 1988).

Türkçe versiyonunun iç tutarlılık analizinde Cronbach alfa katsayısı 0.88 olarak bulunmuştur. Görüşmeciler arası güvenirlikte Pearson korelasyon katsayısı 0.98 ($p<0.001$) olarak saptanmıştır. Kesme noktası 11 olarak değerlendirildiğinde ölçeğin



duyarlılığı %89.65, özgüllüğü %88.88, pozitif yordama değeri %76.47 ve negatif yordama değeri %95.52 olarak bulunmuştur (Aydemir ve ark., 1998).

Deliryum Tremens Tedavisi

Temel İlkeler

Önceden var olan tıbbi problemler ve AYS uygun bir şekilde tedavi edilirse alkol yoksunluk deliryumu önlenabilir. Yoksunluk deliryumunu tedavi etmedeki en büyük amaç ajitasyonu kontrol altına almak, nöbet riskini, yaralanma ve ölüm riskini azaltmaktır. Alkol yoksunluk deliryumu olan hastalar arasında ajitasyon çok yaygın olduğundan ve olası ölümcül sonuçları olduğundan tedavi kapalı hasta koşullarında ya da YBÜ’de gerçekleştirilmelidir. Yoksunluk deliryumunda dikkatli bir fizik muayene ve uygun kan testleri yapılmalı, şiddetli deliryum durumuna katkıda bulunabilecek diğer tıbbi durumlar tanımlanarak uygun tedavi uygulanmalıdır.

Diğer tıbbi nedenlere bağlı deliryumdaki desteğin aynısı alkol yoksunluk deliryumu olan hastalar için de sağlanmalıdır. Bunun için hasta iyi aydınlatılmış bir odada değerlendirilmeli ve tedavisi yapılmalı, zamana, kişiye ve yere yöneliminin düzelmesi için sürekli hatırlatmalar yapılmalı, kendisini güvende hissetmesi sağlanmalı, yaşamsal bulguları sık izlenmeli, uygun ve yeterli sıvı desteği sağlanmalıdır. Damar yolu açık tutulmalı, glikoz verilirken Wernicke ensefalopatisine ya da tiamin eksikliğine bağlı kardiyomyopatiye yol açmaktan kaçınmak için dikkatli olunmalıdır. Alkol kardiyak işlevleri etkilenmiş olabileceğinden aşırı sıvı yüklenmemelidir (Schuckit 2014).

Sürekli infüzyonda kısa etki süreli benzodiazepinlerin (lorazepam ve midazolam) oral ya da İV kullanılan uzun etki süreli benzodiazepinlere (diazepam) üstünlüğüne ilişkin kanıt gösterilememiştir (Mayo-Smith 1997).

Deliryum Tremens için Tedavi Önerisi

- Hastanın bakımı yataklı tedavi kurumlarında tercihen YBÜ’de yapılmalıdır.
- Diğer tıbbi durumları dışlamak için elektrolit düzeylerine, pankreas enzimlerine, hematokrite, trombosit sayımına ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır.
- İyi aydınlatılmış sakin bir odada her 15-30 dakikada bir yaşamsal bulguları sık sık izlenerek destek sağlanmalıdır.

Umut G, Evren C (2019) Alkol yoksunluğu ve deliryum tremens tedavi. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı’nda (Yayına hazırlayan: Cüneyt Evren), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.



- Hastanın tekrar zamana kişiye ve yere yönelimi sağlanmaya çalışılır.
- İhtiyacına göre uygun dozda tiamin verilmelidir.
- Ajitasyonu kontrol altına alacak, uykuyu kolaylaştıracak nöbeti eşliğini düşürmeyecek ilaçlar verilmelidir.
- Birincil farmakoterapi, deliryum geçinceye kadar yeterince yüksek dozlarda, fakat hastanın hala uyarılabilir durumda olacağı şekilde ve hayati bulguları izlenerek (yaklaşık üç gün), tercihen de İV benzodiazepinlerle yapılır (Schuckit 2014).
- Tedavi dozu bireye göre ayarlanmalıdır. Verilen ilaç hafif somnolans sağlayacak ve sürdürecektir dozda olmalıdır. Hafif somnolans; hastanın uyanık fakat uyarılmadıkça uykuya meyilli ya da uyuyorsa bile kolayca uyarılabileceği durumda olması demektir. Uygun sedasyon için gerekli ilaç dozunun hastadan hastaya değişebileceği gibi zaman içinde aynı hastada da değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Mayo-Smith ve ark. 2004).

Diazepam Rejimi Örnekleri

Rejim 1:

Gerektikçe her 1-4 saatte bir 10-20mg diazepam İV ya da oral olarak uygulanır.

Rejim 2:

Tedaviye İV 5mg diazepam ile başlanır (2.5mg/dk).

Gerekirse 10 dk sonra tekrarlanır.

Gerekirse 10 dk sonra 10mg İV diazepam uygulanır.

Gerekirse 10 dk sonra 10mg daha uygulanır.

Gerekirse 10 dk sonra 20mg uygulanır.

Gerektikçe saatte 5-20mg arası uygulamaya devam edilir.

Lorazepam Rejimi Örnekleri

Rejim 1:

Gerektikçe her 15 dakikada bir İV, İM ya da oral 8mg uygulanır (Türkiye’de sadece oral formu vardır). Hasta 16 mg aldığı halde deliryum hala şiddetli ise İV olarak 8mg bolus tarzında uygulanır. Daha sonra saatte bir 10-30mg uygulanır.

Rejim 2:

Gerektikçe her 5-15 dakikada bir 1-4mg İV olarak uygulanır.

Umut G, Evren C (2019) Alkol yoksunluğu ve deliryum tremens tedavi. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı’nda (Yayına hazırlayan: Cüneyt Evren), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.



Alternatif olarak, gereklikçe her 30 ile 60 dakikada 1-40mg İM olarak uygulanır. Uyku halini korumak için gereklikçe her saat uygulamaya devam edilir.

Benzodiazepinlere ek olarak, kontrol edilemeyen ajitasyon ya da varsanılar için bir antipsikotik olan haloperidol verilir (gereklikçe 20mg'ı aşmamak üzere her 30-60 dakikada bir İM ya da İV olarak 0.5-5mg ya da toplamda 30mg'a kadar her 4 saatte bir 0.5-5mg oral olarak verilebilir) (Schuckit 2014).

Daha önce söz edildiği gibi deliryum bir neden değil sonuçtur ve birçok tıbbi durum deliryuma yol açabilir. Uygun tedavinin sağlanması için genel tıbbi duruma bağlı (GTDB) deliryum ile alkol yoksunluk deliryumu ayrımının iyi yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte bazen hem bir genel tıbbi durumun hem de alkol yoksunluğunun eş zamanlı olarak deliryuma yol açabileceği de dikkate alınmalıdır.

Genel tıbbi duruma bağlı (GTDB) deliryum ile alkol yoksunluk deliryumu ayrımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4 Genel Tıbbi Duruma Bağlı Deliryum ile Alkol Yoksunluk Deliryumu Ayrıcı Tanısı		
Özellik	GTDB Deliryum	Alkol Yoksunluk Deliryumu
Deliryum alttipi	Karma/hipoaktif	Hiperaktif
Yaş	İleri	Orta
Cinsiyet	Farksız	Erkek baskın
İlişkili ciddi hastalık, solunum yetmezliği	Genellikle	Bazen
Prognoz	Kötü	İyi
Süre	Değişken, demansa ilerleyebilir	Günler
Morbidite/mortalite	Deliryum varlığı ile olumsuz ilişki	Komorbid durumlarla ilişkili
Yineleme	Beklenmez	Birkaç epizod olabilir Kindling fenomeni?
Patogenez	Multifaktöriyel Kolinergik? Triptofan?	Multifaktöriyel: GABA, NMDA vb.
Yaklaşım	Deksmedetomidin? Benzodiazepinden kaçınılmalı	Başlıca benzodiazepin Çeşitli ilaçlar

Carlson ve arkadaşlarının (2012) derlemesinden yararlanılmıştır. Soru işaretleri (?) yeterli kanıt olmadığını belirtmektedir.

Epileptik Nöbet

NMDA aktivitesinde artış, GABA-A inhibisyonunda azalma, GABA-B ile etkileşim, homosistein ve prolaktin artışı AYS sırasındaki hipereksitabilite ile ilişkilidir (Hughes 2009). Artmış nöbet riski, alkolün iyon kapılı glutamat ve GABA reseptörleri içinden

Umut G, Evren C (2019) Alkol yoksunluğu ve deliryum tremens tedavi. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı'nda (Yayına hazırlayan: Cüneyt Evren), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.

Ca ve Cl iyonlarının akışı üzerine etkisi ile açıklanmaktadır (Soyka ve ark. 2008). AYS yaşayan hastaların neredeyse %10'unda genellikle son alkol alımından 6-48 saat sonra alkol yoksunluğu nöbeti gelişmektedir (Hillbom ve ark. 2003). Alkol tüketimi akut dönemde nöbet eşiğini arttırırken kronik içiciliği takiben içmenin kesilmesi üzerine ise nöbet eşiği düşer. Nöbetler genelde ilk kez orta yaşlarda görülür. Alkol ile ilişkili nöbetlerin çoğu grand mal özelliktedir fakat kısmi nöbetler ve epileptiform EEG anormallikleri de nadir değildir (Soyka ve ark. 2008). Epileptik nöbetten farklı olarak, postiktal dönem ya hiç yoktur ya da kısa sürelidir. Çoğu kez kendini sınırlamakla birlikte nöbet tedavisi zor olabilir ve neredeyse hastaların üçte birinde nöbetin kötüleşmesinin ardından DT gelişebilir. CIWA-Ar puanının 15'in üzerinde olması nöbet ve deliryum gelişimi için ön gördürücüdür (Mirijello ve ark. 2015).

Çoklu nöbetler ilk nöbetten sonraki 6 saat içinde sıklıdır. Status ise nadirdir (%3). Alkol yoksunluğu dışında olağan nöbet nedenleri: kafa travması, MSS enfeksiyonu, inme ve metabolik (hiponatremi, hipoglisemi gibi) dengesizliklerdir. Nöbet tedavisinde genellikle antikonvülzanlar gerekli değildir. AYS tedavisinde kullanılan benzodiazepinler yeterlidir. Ciddi epileptik nöbeti olan ve yeterli öykü alınamayanlarda fenitoin İV yükleme dozu 15-18mg/kg ve her 30-60 dakikada bir 50mg verilebilir. İdame doz oral yolla 300-400mg/gündür (Evren 2012).

Homosistein metabolizmasında kofaktör olan folatın artmış homosistein düzeyini düşürdüğü böylece nöbet tedavisinde değerlendirilebileceği ileri sürülmüştür (Hughes 2009).

Wernicke Ensefalopatisi

Tiamin (B1) eksikliğine bağlı akut ya da subakut bir ensefalopati tablosu olan, kortekste yaygın iğne ucu peteşiler ve corpus mamillare atrofisiyle giden Wernicke ensefalopatisinin üç temel bulgusu vardır:

1. **Ataksi:** Olağan serebellar patolojilerin tersine, dismetri ve disdiadokokinezi bulunmadan da görülebilir.
2. **Göz hareket bozuklukları:** En sık, Nervus Abducens'in (VI) paralizisi sonucu dışa bakış kısıtlılığı olur. Ayrıca Nervus Trochlearis'in (IV) tutulmasına bağlı aşağı-içe



bakış kısıtlılığı ya da Nervus Oculomotorius (III) tutulması sonucu diğer yönlere bakış kısıtlılığı da olabilir.

Kaba nistagmus uyarıcı bir bulgudur. Işık refleksinde azalma ve anizokori görülebilir. Gözdeki anormallikler genellikle bilateralidir.

3. Konfüzyon ya da kısa süreli bellek bozukluğu: Yakın bellek kusuru ön plandadır. Tespit belleği ve uzak bellek neredeyse tümüyle sağlam kalmış olabilir.

Ani başlangıçlıdır. Yürüyüşte ataksi gözlenebilir. Tedavide B1 vitamini hayat kurtarıcıdır. Yeterli tedavi yapılmadığında Korsakoff sendromu gelişebilir (Evren 2012).

Alkol kullananlarda tiamin eksikliğinde verilecek olan tiamin dozu beslenme kaynaklı tiamin esikliğine göre daha fazladır. Wernicke ensefalopatisi hastalarında serum magnezyum düzeyi düşük olabilir. Magnezyum eksikliğinde parenteral tiamine yanıtı olabileceğinden ampirik olarak magnezyum sülfat verilmelidir. Tiamin tedavisi ataksi ve oftalmoplejide hızlı, nistagmus şiddetinde ise yavaş fakat anlamlı iyileşme sağlar. Tiamin tedavisiyle saatler içinde global konfüzyonel durum daha iyiye giderken bellek bozukluğu ve öğrenme tedaviye daha yavaş yanıt verir (Day ve ark. 2013). Wernicke ensefalopatisine genellikle şiddetli, kısa sürede gelişmiş tiamin eksikliği yol açar. Hafif ya da orta derecede, uzun sürede gelişmiş tiamin eksikliği ise periferik sinirlerde hasara yol açarak periferik nöropatilere neden olur. Göz anormallikleri hastaların üçte birini, denge kaybı ve gövde ataksisi de hastaların yaklaşık dörtte birini etkiler. Hastaların beşte birinde ise Wernicke ensefalopatisinin klasik triad belirtilerinden hiçbiri bulunmayabilir ve hastalığın seyri sırasında daha sonra ortaya çıkabilir (Sechi ve Serra 2007). Uygun tedavi ile vakaların %50'si normale döner, geri kalanlarda da %50 düzelme sağlanır (Evren 2012). Wernicke ensefalopatisi yeterince tedavi edilemezse geri dönüşsüz beyin hasarına neden olabilir. Bu hasar da yaklaşık %20 ölümle ya da yaşamını sürdürenlerin %85'inde Wernicke ensefalopatisinin kronik geri dönüşsüz formu olan Korsakoff sendromu ile sonuçlanır. Günlük 100-250mg tiaminin vitamin eksikliği durumunu düzeltmediği, klinik bulgulara iyileşme sağlamadığı ve ölümleri önleyemediği bildirilmiştir. Wernicke ensefalopatisi olmayan hastalarda nörolojik belirtilerin iyileşmesi için en az 200mg



parenteral tiaminin gerekli olduğu bildirilmiştir. Şiddetli AYS olan, kötü beslenen hastalarda profilaktik olarak 250mg İM tiamin kullanılması önerilmektedir (Sechi ve Serra 2007).

Yatan Hastalarda Tiamin Tedavisi Uygulamaları

Wernicke ensefalopatisi/Wernicke-Korsakoff sendromu tanısı kesin ise: 5-7 gün süreyle, günde üç kez, en az 200-500mg İV (30 dk'da, 100cc serum fizyolojik içinde) tiamin; ardından 1-2 hafta süreyle, günde üç kez, 100mg oral tiamin; ardından klinik iyileşme tamamlanana kadar günde bir kez 100mg oral tiamin verilir.

Wernicke ensefalopatisi/Wernicke-Korsakoff sendromu tanısı şüpheli ya da risk varsa: 3-5 gün süreyle, günde üç kez 100-200mg İV/İM tiamin; ardından 1-2 hafta süreyle günde üç kez, 100mg oral tiamin; ardından klinik iyileşme tamamlanana kadar günde bir kez, 100mg oral tiamin verilmelidir (Latt ve Dore 2014).

Korsakoff Sendromu

Korsakoff sendromu, tiamin eksikliğine bağlı subakut-kronik bir demans tablosudur. Bilateral mamiller cisim medial nukleusunda, 3. ventrikül duvarı ve talamusun medial dorsal nukleusunda lezyon vardır.

Bu sendromda;

1. Yakın ve anlık bellekte belirgin, uzak bellekte daha az bozulma
2. Apati
3. Konfabulasyon (bellek boşluklarını uydurarak doldurma) gözlenebilir.

Zeka ve verbal yetenekler korunur. Olguların %20'sinde tam iyileşme görülür. Geri kalanların bellek kusurlarında da %20 düzelme olmaktadır. Bazen yanlış olarak alkolün yol açtığı bütün demanslar için bu tanımlama kullanılmaktadır. Alkolün birçok nedenle çok farklı demans tabloları da oluşturabileceği unutulmamalıdır. Tedavisinde de uzun süre oral ve parenteral tiamin kullanılır (Evren 2012).



Kaynaklar

- Adinoff B (1994) Double-blind study of alprazolam, diazepam, clonidine, and placebo in the alcohol withdrawal syndrome: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res* 18: 873–8.
- Aydemir Ö, Noyan A, Gülseren AŞ, Kayahan B, Bodur Z, Elbi H, Kültür S (1998) Deliryum Derecelendirme Ölçeği'nin geliştirilmesi, güvenilirliği ve geçerliliği. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi* 6:21–7.
- Blondell RD (2005) Ambulatory detoxification of patients with alcohol dependence. *Am Fam Physician* 71: 495–502.
- Brust JCM (2014) Acute withdrawal: diagnosis and treatment. *Alcohol and the Nervous System, Handbook of Clinical Neurology, Vol. 125 (3rd series)* Sullivan EV, Pfefferbaum A (Ed), New York, Elsevier B.V., s. 123–31.
- Caputo F, Agabio R, Vignoli T ve ark. (2018) Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med*. doi: 10.1007/s11739-018-1933-8
- Carlson RW, Kumar NN, Wong-Mckinsty E, ve ark. (2012) Alcohol withdrawal syndrome. *Crit Care Clin* 28: 549–85.
- Day E, Bentham PW, Callaghan R ve ark. (2013) Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol. *Cochrane database Syst Rev* 7: CD004033.
- Debellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M (2005) Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 20: 164–73.
- Evren C (2012) Alkol ve Madde Kullanım Bozukluklarında Farmakoterapi. Yerküre, İstanbul
- Eyer F, Schuster T, Felgenhauer N ve ark. (2011) Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal-predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol Alcohol* 46: 427–33.
- Fiellin DA, O'Connor PG, Holmboe ES, Horwitz RI (2002) Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Subst Abus* 23: 83–94.
- Haber P, Lintzeris N, Proude E, Lopatko O (2009) Guidelines for the Treatment of Alcohol Problems, Sydney, The University of Sydney.
- Hack JB, Hoffmann RS, Nelson LS (2006) Resistant alcohol withdrawal: does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? *J Med Toxicol* 2: 55–60.
- Hedges D, Jeppson K, Whitehead P (2003) Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)* 39: 551–7.
- Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M (2003) Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 17: 1013–30.
- Hughes JR (2009) Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav* 15: 92–97.
- Umut G, Evren C (2019) Alkol yoksunluğu ve deliryum tremens tedavi. *Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı'nda* (Yayına hazırlayan: Cüneyt Evren), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.



- Krupitsky EM, Rudenko AA, Burakov AM, ve ark. (2007) Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. *Alcohol Clin Exp Res* 31: 604–11.
- Latt N, Dore G (2014) Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern Med J* 44: 911–5.
- Leggio L, Kenna GA, Swift RM (2008) New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 32: 1106–17.
- Lejoyeux M, Solomon J, Adès J (1998) Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 33: 563–75.
- Maldonado JR (2017) Novel algorithms for the prophylaxis and management of alcohol withdrawal syndromes—beyond benzodiazepines. *Crit Care Clin* 33: 559–99.
- Maldonado JR, Sher Y, Ashouri JF ve ark. (2014) The “Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale” (PAWSS): Systematic literature review and pilot study of a new scale for the prediction of moderate to severe alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol* 48: 375–90.
- Mann K, Kiefer F, Smolka M ve ark. (2009) Searching for responders to acamprosate and naltrexone in alcoholism treatment: rationale and design of the PREDICT study. *Alcohol Clin Exp Res* 33: 674–83.
- Mayo-Smith MF (1997) Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA* 278: 144–51.
- Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL ve ark. (2004) Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 164: 1405–12.
- Mirijello A, D’Angelo C, Ferrulli A ve ark. (2015) Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs* 75: 353–65.
- Müller C, Schäfer M, Schneider S ve ark. (2010) Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry* 43: 184–9.
- Muncie HL, Yasinian Y, Oge’ L (2013) Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 88: 589–95.
- Muzyk AJ, Fowler J a, Norwood DK, Chilipko A (2011) Role of $\alpha 2$ -agonists in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother* 45: 649–57.
- NSW Department of Health (2008) Drug and Alcohol Withdrawal Clinical Practice Guidelines - NSW. Mental Health and Drug & Alcohol Office, NSW Department of Health, Sydney
- Peppers MP (1996) Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy* 16: 49–57.
- Umut G, Evren C (2019) Alkol yoksunluğu ve deliryum tremens tedavisi. *Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı’nda* (Yayına hazırlayan: Cüneyt Evren), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.



- Perry EC (2014) Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs* 28: 401–10.
- Richter C, Hinzpeter A, Schmidt F ve ark. (2010) Levetiracetam for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a multicenter, prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 30: 720–5.
- Schuckit MA (2014) Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med* 371: 2109–13.
- Sechi G, Serra A (2007) Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 6: 442–55.
- Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, ve ark. (2008) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *World J Biol Psychiatry* 9: 6–23.
- Staner L, Boeijinga P, Danel T ve ark. (2006) Effects of acamprosate on sleep during alcohol withdrawal: A double-blind placebo-controlled polysomnographic study in alcohol-dependent subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 30: 1492–9.
- Stehman CR, Mycyk MB (2013) A rational approach to the treatment of alcohol withdrawal in the ED. *Am J Emerg Med* 31: 734–42.
- Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J (1988) A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res* 23: 89-97.
- Uzbay TI (2012) Atypical antipsychotic drugs and ethanol withdrawal syndrome: a review. *Alcohol Alcohol* 47: 33–41.