

Lityum Tremorunun Spektral Analizi

Spectral Analysis of Lithium Tremor

Gül YALÇIN ÇAKMAKLI¹, Yavuz AYHAN², M. Kâzım YAZICI², Mehmet DEMİRCİ³, Gürdal ŞAHİN⁴

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Özel Muayenehane, Ankara, Türkiye

⁴Lund Üniversitesi, Malmö ve Lund Klinik Bilimler Bölümü, Lund, İsveç

ÖZ

Amaç: Lityum bipolar affektif bozuklukta (BAB) etkinliği kanıtlanmış ve tedavi almakta olan hastaların yaklaşık dörtte birinde tremora neden olan bir ilaçtır. Lityum tremorunun (LT) bazı klinik özellikleri esansiyel tremor (ET) ve Parkinson hastalığı tremoru (PT) ile benzerlik göstermekte, bu nedenle ayırıcı tanıda zorluk yaşanabilmektedir. Ayrıca LT'nin elektrofizyolojik karakterizasyonu ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu çalışmada, LT'nin akselerometrik tremor kayıtlarında saptanan spektral özellikleri tanısal bir araç olarak kullanılmak üzere sunulmaktadır.

Yöntem: BAB tanısıyla 2–12 yıldır lityum tedavisi almakta olan, yaşları 29 ile 68 arasında değişen, 7 erkek, 3 kadın hasta ellerde titreme yakınması nedeniyle farklı postürlerde elde edilen akselerometrik tremorogram kayıtlarının spektral analizi yapılarak değerlendirildi. Tremor şiddeti klinik olarak WHIGET (Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor) skalası ile ölçüldü. Sonuçlar veri tabanımızda bulunan ET (n=19) ve PT (n=19) hastalarının kayıtları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: LT'nin esas olarak ekstansör postürlerde ortaya çıkan, tepe frekansı (TF) $8,0\pm 0,3$ Hz olan, oldukça düşük amplitüdü, harmonik bileşenleri ve gürültü oranı yüksek bir tremor aktivitesi olduğu saptandı. Lityum tremorunun (LT), ortalama TF'si, ET'ninki ($7,3\pm 0,4$ Hz) ile benzer, PT'ninkinden ($5,3\pm 0,2$ Hz) daha yüksek bulundu ($p<0,0001$). Ağrlık yüklemeye ile ET ve PT'nin TF'sinde değişiklik olmazken, LT'nin TF'si 1,3 Hz yükseldi. PT'nin ortalama amplitüdü LT ve ET'den daha yüksek ($p<0,0001$); LT'nin harmonik bileşenleri PT ile, gürültü oranı ET ile benzer bulundu. WHIGET skalasına göre LT'nin tremor şiddeti ($6,5\pm 0,5/36$) ET'ye göre ($13,1\pm 1$) düşük bulundu ($p<0,0001$).

Sonuç: Akselerometriyle saptanan elektrofizyolojik bulgular LT'nin, ET ve PT gibi sık karşılaşılan tremor sendromlarından ayırt edilmesinde yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Lityum tremoru, akselerometre, tremorogram, tepe frekansı, harmonik bileşenler

ABSTRACT

Introduction: Lithium has proven efficacy in bipolar affective disorder (BAD) but induces tremor as a side effect in a quarter of patients. Lithium tremor (LT) shares some clinical characteristics of essential tremor (ET) and Parkinson's disease tremor (PT), which might cause difficulties in differential diagnosis. Furthermore, current knowledge of LT is lacking detailed electrophysiological characterization. Here, we present detailed spectral attributes of accelerometric tremor recordings as a diagnostic tool for LT.

Methods: 10 patients (7 males, 3 females) between ages of 29–68, who were on lithium for BAD for 2–12 years, were evaluated for hand tremor with the spectral analysis of accelerometric recordings with different postures. Tremor severity was rated clinically on WHIGET (Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor) scale. Results were analyzed in comparison to results of ET (n=19) and PT (n=19) patients from our database.

Results: LT was most prominent at extensor postures with an average peak frequency (PF) of 8.0 ± 0.3 Hz and an extremely low amplitude, high harmonic components and high noise level. The average PF of LT was similar to that of ET (7.3 ± 0.4 Hz), but higher than that of PT (5.3 ± 0.2 Hz) ($p<0.0001$). With weight loading, the PF of LT showed an increase of 1.3 Hz. Average amplitude of PT was higher than that of both LT and ET ($p<0.0001$); harmonic components of LT was comparable to PT whereas noise levels were similar to that of ET. Mean WHIGET score of LT (6.5 ± 0.5) was significantly lower than that of ET (13.1 ± 1) ($p<0.0001$).

Conclusion: Electrophysiological features detected by accelerometry may help in differential diagnosis of LT from ET and PT.

Keywords: Lithium tremor, accelerometry, tremorogram, peak frequency, harmonic components

Cite this article as: Yalçın-Çakmaklı G, Ayhan Y, Yazıcı MK, Demirci M, Şahin G. Lityum Tremorunun Spektral Analizi. Arch Neuropsychiatry 2021;58:268–273.

GİRİŞ

Lityum, bipolar afektif bozukluğun (BAB) tedavisinde yaygın olarak tercih edilmekte olup tremora neden olan ilaçlar listesinin de başında yer almaktadır (1, 2). 1959'da Schou, lityumun bu yaygın yan etkisini, çok düşük tedavi dozlarında bile saptanabilen ince bir postür tremor olarak tanımladı (3). Hallett ise 1986'da bu durumu artmış fizyolojik tremora çok

benzeyeen, 8-12 Hz'lik tepe frekansına sahip bir postür tremor olarak tanımlamıştır (4). Tedavinin başlangıcında daha sık görülür ve kronik tedavi sırasında kaybolma eğilimindedir. Genellikle serum lityum düzeyleri ile tremor arasında bir ilişki yoktur (5, 6). Zamanla Parkinson hastalığı tremoruna benzeyen farklı türde bir tremora da dönüşebilir (7). Yaşlanma,

önceden tremor öyküsü olması ve tremora yol açan valproik asit, trisiklik antidepresanlar veya serotonin geri alım inhibitörleri gibi diğer ilaçların eşzamanlı kullanımı lityum tremoru (LT) riskini artırır (5, 8, 9).

Lityum kullanan hastaların %27'sinde tremor saptanabilir, bu oran çalışmadan çalışmaya %4 ile 65 arasında değişmektedir (9). Bu sık görülen yan etki, ilaç uyumsuzluğunun önemli bir nedenidir; bir çalışmada hastaların %32'si titremenin uyumsuzluğa yol açan en rahatsız edici yan etkilerden biri olduğunu bildirmiştir (10). Ayrıca lityum, bradikinezi ve rijidite gibi diğer Parkinson hastalığı belirtilerini de tetikleyebilir (11). LT tanısını doğrulamak için tremor ile lityum tedavisine başlanması arasında zamansal bir ilişki olması veya lityumun kesilmesinden sonra tremorun kaybolması gerekir (9).

Esansiyel tremor (ET) ve Parkinson hastalığı tremoru (PT) ayırıcı tanısı özellikle hasta yaşı ileri ise, hareketlerde yavaşlık veya ailede tremor öyküsü varsa önem taşır. Miyoklonus, kronik lityum tedavisinin bir diğer yan etkisidir ve çoğunlukla kortikal kökenlidir, klinik olarak daha ritmik görünümündedir ve tremoru andırır (12, 13). Elektrofizyolojik değerlendirme, LT'nin ayırıcı tanısında miyoklonusu dışlamak için kritik öneme sahiptir. Akut toksisiteye bağlı tremoru dışlamak da önemlidir. Bu noktada akselerometrik tremor analizi, klinisyenlerin daha kesin bir tanıya ulaşmasına yardımcı olmak için uygun bir yöntem olabilir. Bununla birlikte, LT ile ilgili mevcut literatürde ayrıntılı elektrofizyolojik karakterizasyon bilgisi veya klinik kılavuzlar bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, LT'nin karakteristik elektrofizyolojik özelliklerinin diğer yaygın tremor bozuklukları ile karşılaştırmalı olarak tanımlanması ve zorlu vakaların ayırıcı tanısının kolaylaştırılması, genel olarak tremorun altında yatan patofizyolojinin aydınlatılması ve hatta daha etkili tedavi stratejileri bulunması hedeflenmiştir.

YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'nde 2-12 yıldır BAB nedeniyle lityum tedavisi ile takip edilmekte olan 29-68 yaşları arasındaki 10 hasta (7 erkek, 3 kadın) dahil edildi. Ek olarak 2 mg/gün risperidon alan bir hasta dışında tüm hastalar monoterapi almaktaydı. Tiroid fonksiyon testleri tüm hastalarda normaldi.

El titremesi için klinik değerlendirmeler Nöroloji Polikliniği'nde yapıldı. LT temelde ET'ye benzeyen postüral bir tremor olduğundan tremor şiddetinin klinik derecelendirmesi için WHIGET ("Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor"-Washington Heights-Inwood Esansiyel Tremor Genetik Çalışması) tremor derecelendirme ölçeği kullanıldı (14, 15). Bu ölçek ile hasta ellerini karşıya doğru uzattığında postüral tremor; bardaktan bardağa su dökerken, bardaktan su içerken, spiral çizerken, parmak-burun testi yaparken, kaşıkla su içerken kinetik tremor açısından değerlendirilir. Her görev 0-3 arasında derecelendirilir ve her bir el için ayrı değerlendirilir, maksimum toplam puan 36'dır. Hastaların tamamı yazılı bilgilendirilmiş onam vermiştir.

EMG laboratuvarında daha önce incelenen hastaların arşivinden rastgele seçilen 19 ET'li ve 19 PT'li hasta da çalışmaya dahil edilmiştir.

Elektrofizyolojik Analiz

İki minyatür akselerometre (EGAXT-F-10, Entran Devices, Inc., Fairfield, NJ, ABD), birbirine dik konumda sabitlenerek tüm kayıtlarda kullanılacak çift eksenli bir akselerometre oluşturdu. Kayıt ve analizler için özel olarak geliştirilmiş bir kayıt sistemi ve yazılım kullanıldı. Sinyal, 0,5-100Hz frekans aralığında filtrelenip, 1024Hz örnekleme frekansı ile kaydedildi ve sonraki analizler için saklandı.

Kayıtlar, Nöroloji Anabilim Dalı'nın EMG laboratuvarında, hastalar bir koltukta dik otururken yapıldı. Akselerometre işaret parmağının distal falanksına, fleksiyon-ekstansiyon ve abduksiyon-addüksiyon eksenlerindeki hızlanmalar akselerometrenin iki ekseninden biri tarafından algılanacak şekilde monte edildi. Tremor asimetrikse tremorun daha belirgin olduğu koldan, simetrik ise standart olarak sağ taraftan kayıt alındı. Kayıtlar beş farklı pozisyonda gerçekleştirildi; P1: avuç içi aşağı bakacak ve parmaklar açık olacak şekilde omuz fleksiyonda, dirsek ve bilek ekstansiyonda iken; P2: omuz abduksiyonda, dirsek fleksiyonda, bilek ekstansiyonda iken yine avuç içi aşağı bakacak ve parmaklar açık olacak şekilde; P3: bilekte asılı 1 kg yük ile P1'e benzer; P4: kollar koltuğun kolçaklarına konur, eller kol dayama yerinin kenarından gevşek bir şekilde sarkıtılırken; P5: P4'e benzer pozisyonda hastadan 100'den geriye yedişer çıkarak sayması istenir. Her bir pozisyonda ikişer dakikalık kayıtlar alındı.

Spektral Güç Analizleri

Her hastanın akselerometrik sinyal kayıtları dört saniyelik veri setlerine bölündü. Her veri seti için, lineer eğilimler çıkartıldı. Hanning penceresi uygulandıktan sonra FFT (Fast Fourier Transform) kullanılarak spektral güç değerleri hesaplandı, elde edilen değerlerin grup ortalaması alındı. Ortalaması alınan güç spektrumlarından, akselerometre eksenlerinin her biri için, her bir pozisyon ve her hasta için dört değişken hesaplandı: tremorun ana (tepe) frekansı (spektrumun en yüksek tepe noktasının frekansı) (TF), bu frekanstaki güç (amplitüd), tepe frekansının ilk 10 harmonik bileşeninin (HB) normalleştirilmiş toplam gücü ve kalan spektrumun normalleştirilmiş toplam gücü (tepe frekansı olmayan geniş-bant spektral aktivite, yani "gürültü").

İki akselerometre ekseninden elde edilerek hesaplanan değerler ortalamaları alınarak özetlendi. Verilerin daha da özet olarak verilebilmesi için, postüral koşulların (P1 ve P2) ve dinlenme koşullarının (P4 ve P5) değerlerinin de ortalaması alınarak tek bir postüral ve tek bir dinlenme ölçüm sonucu elde edildi. P3 kayıtları (yükleme durumu) ayrı olarak analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Nicel veriler ortalama \pm standart hata şeklinde, nominal veriler ise frekanslar ve yüzdeler ile ifade edildi. Üç hasta grubunun kantitatif verileri Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı ve post-hoc ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

Normal bir istatistiksel dağılım elde etmek için genlik verilerine logaritmik bir dönüşüm uygulandı. Çok düşük amplitüd değerlerinden (tremor aktivitesi bulunmayan veya çok düşük amplitüdü tremor olan kayıtlardan gelen) kaynaklanan istatistiksel artefaktları önlemek için dönüştürülmüş amplitüdü de düşük, orta ve yüksek amplitüdü olarak üç gruba ayrılarak kategorik veri olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Hastaların yaşı, cinsiyeti, yıl olarak tedavi süresi, lityum dozu (mg/gün), akselerometrik tremorogram kaydının yapıldığı gün bakılan serum lityum düzeyi (mmol/L) ve WHIGET skorları Tablo 1'de verilmiştir. Serum lityum düzeyi sadece bir hastada üst sınırın çok hafif üzerinde bulundu, diğer hastaların tümünde normal aralıktaydı. LT'li hastaların WHIGET şiddet ölçeği puan ortalaması $6,5 \pm 0,5$ idi. Bu değer ET hastalarının ortalama skorundan ($13,1 \pm 1,0$, $p < 0,0001$) anlamlı derecede düşüktü. Sadece bir LT hastasının ailesinde ET öyküsü vardı. LT, ET ve PT gruplarının, ortalama yaş ve kadın/erkek oranları benzer bulundu (Tablo 2).

LT hastalarında, genel ortalama (tüm pozisyonların) TF'si $8,0 \pm 0,3$ Hz olan, son derece düşük amplitüdü (tüm pozisyonlarda), yüksek gürültülü (tüm

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tedavi süresi (yıl)	Lityum karbonat dozu (mg/gün)	Serum lityum düzeyi (mmol/L) N: 0.6-1	WHIGET skoru
1	29	K	12	1500	0,94	10
2	29	E	2	1200	0,71	5
3	40	E	3	1200	0,74	6
4	53	E	6	1500/1800 dönüşümlü	0,92	6
5	68	K	10	600	0,38	5
6	51	E	7	1800	0,97	6
7	31	K	10	1500	0,61	7
8	55	E	2	1800	0,86	7
9	50	E	21	2400	0,9	8
10	62	E	10	900	1,24	5
Ort±SH	46,8±4,4	3/7 (K:E)	8,3±1,8	1455±161	0,83±0,07	6,5±0,5

E: erkek, K: kadın, ort: ortalama, SH: standart hata, WHIGET: Washington Heights-Inwood Esansiyel Tremor Genetik Çalışması tremor derecelendirme ölçeği

Tablo 2. LT, ET ve PT'nin spektral analiz ile belirlenen ayrıntılı elektrofizyolojik özellikleri

	LT (N= 10) Ort±SH	ET (N= 19) Ort±SH	PT (N= 19) Ort±SH	p Kruskal-Wallis	p LT ile ET	p LT ile PT	p ET ile PT
Yaş	46,8±4,4	49,7±3,8	59±2,8	0,08			
Cinsiyet (K/E)	3/7	11/8	5/14	0,11æ			
Ortalama TF	8,0±0,3	7,3±0,4	5,3±0,2	<0,0001*	0,06	<0,0001*	<0,0001*
TF- ekstansör postür(Hz)	7,7±0,5	7,2±0,4	5,4±0,2	<0,0001*	0,1	<0,0001*	<0,0001*
TF- ağırlık yüklemesi (Hz)	9,0±0,2	7,6±0,5	5,9±0,3	<0,0001*	0,009*	<0,0001*	0,006*
TF-istirahat (Hz)	7,4±0,5	7,1±0,5	4,9±0,2	<0,0001*	0,5	<0,0001*	<0,0001*
Ortalama amp	-0,8±0,2	0,5±0,4	2,6±0,4	<0,0001*	0,03	<0,0001*	<0,0001*
Amp-ekstansör postür	-0,7±0,2	0,9±0,4	2,7±0,4	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,008*
Amp-ağırlık yüklemesi	-0,3±0,3	0,8±0,3	2,2±0,5	0,005*	0,04	0,003*	0,06
Amp-istirahat	-1,9±0,4	-0,2±0,5	3,2±0,3	<0,0001*	0,03	<0,0001*	<0,0001*
Ortalama HB	38,2±4,4	24,0±2,1	40,0±3,5	0,001*	0,006*	0,7	<0,0001*
HB- ekstansör postür	46,4±5,9	24,7±2,3	41,5±4,5	0,001*	0,001*	0,4	0,002*
HB- ağırlık yüklemesi	21,9±2,4	22,5±2,5	40,5±5,3	0,01*	0,8	0,002*	0,003*
HB-istirahat	77,3±6	31,5±2,6	41,4±2,9	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,04
Ortalama gürültü	518,6±44,7	270±27,8	243,5±26,2	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,5
Gürültü- ekstansör postür	552,6±48,2	260,9±28,8	240,2±26,3	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,6
Gürültü- ağırlık yüklemesi	450,7±47,6	288,3±33,6	269,8±33,6	0,002*	0,008	0,004*	0,6
Gürültü-istirahat	604,8±100,4	361,2±46,8	165,9±18	<0,0001*	0,04	<0,0001*	<0,0001*

Post-hoc ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi sonrasında p değeri 0,017 olarak belirlenmiştir. amp: amplitüd, E: erkek, ET: esansiyel tremor, HB: harmonik bileşen, Hz: hertz, K: kadın, LT: lityum tremoru, ort: ortalama, PT: Parkinson hastalığı tremoru, SH: standart hata, TF: tepe frekansı æ Pearson Ki-kare p değeri

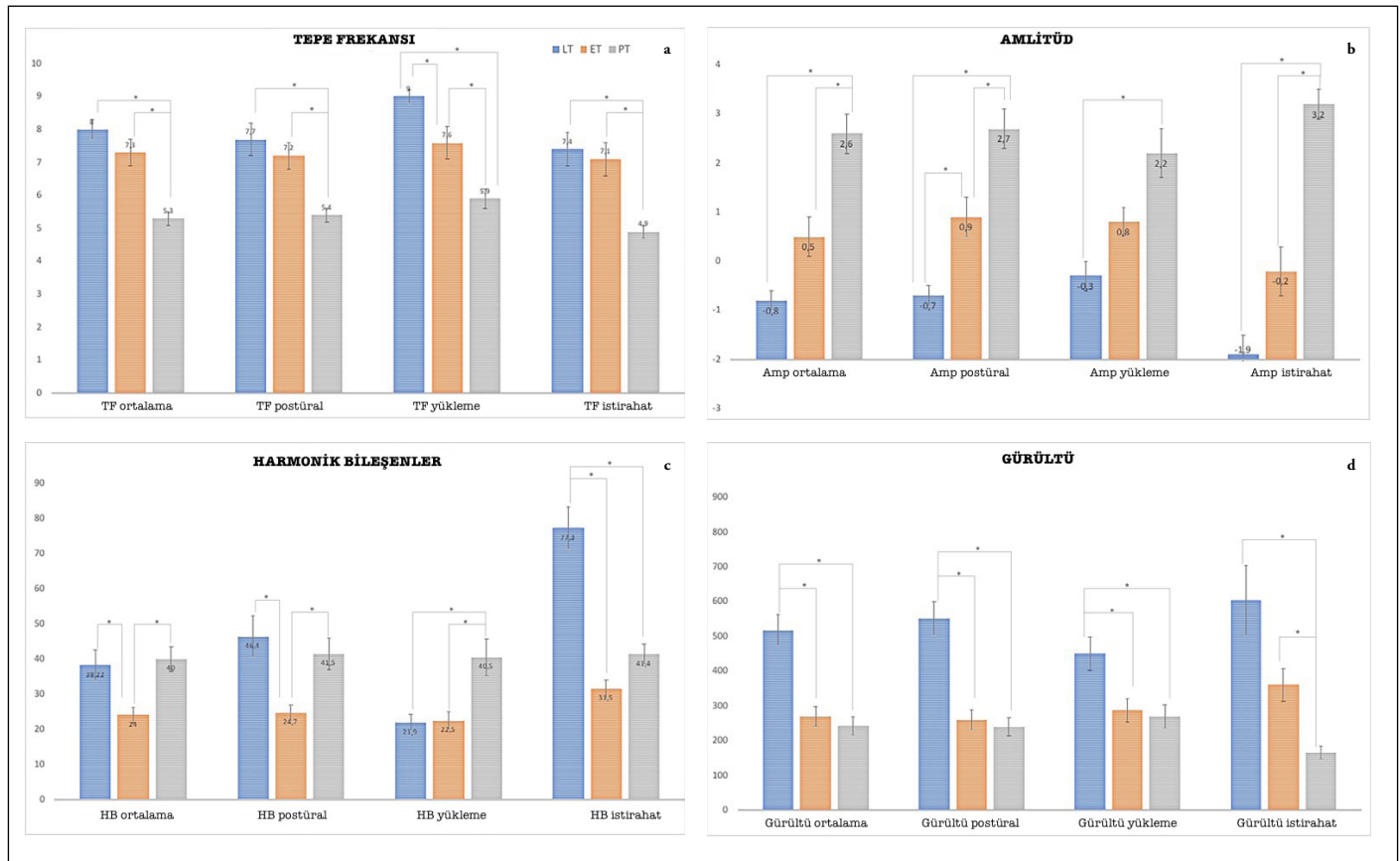
pozisyonlarda) ve yüksek HB'li (istirahatte) bir tremor aktivitesi saptandı (Tablo 2). 10 hastadan 5'inde ne istirahat ne de istirahat bilmiş bir görevi yerine getirirken titreme yoktu. Hem LT'nin (8,0±0,3 Hz) hem de ET'nin (7,3±0,4 Hz) genel ortalama TF'si, PT'ninkinden (5,3±0,2 Hz) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (Şekil 1a). LT ve ET'nin postüral ve istirahat tremorunun TF'si de PT'ninkinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (Tablo 2, Şekil 1a). Ağırlık yüklemesi ile, ET ve PT için postüral TF değişmezken, LT için yaklaşık 1,3 Hz'lik bir artış gösterdi ve bu durum LT'nin postüral TF'si ile ET'ninki arasında önemli bir ayrışma sağladı (Şekil 1a).

Normalize edilmiş genel ortalama amplitüd (tüm pozisyonlarda), üç grup içinde LT'de en düşük ve PT'de en yüksek saptandı (Tablo 2, Şekil 1b). Sadece postüral ET'nin amplitüdü LT'ye göre daha yüksek iken, PT'nin amplitüdü tüm pozisyonlarda LT ve ET'ninkine göre daha yüksekti (Şekil 1b). İn (doğal logaritma) dönüşümünden sonra -4 ile 5 arasında dağılan amplitüd değerleri üç grupta sınıflandırıldı; -1'den küçük olanlar düşük, -1 ile 2 arasında olanlar orta ve 2'den büyük olanlar ise yüksek olarak gruplandı.

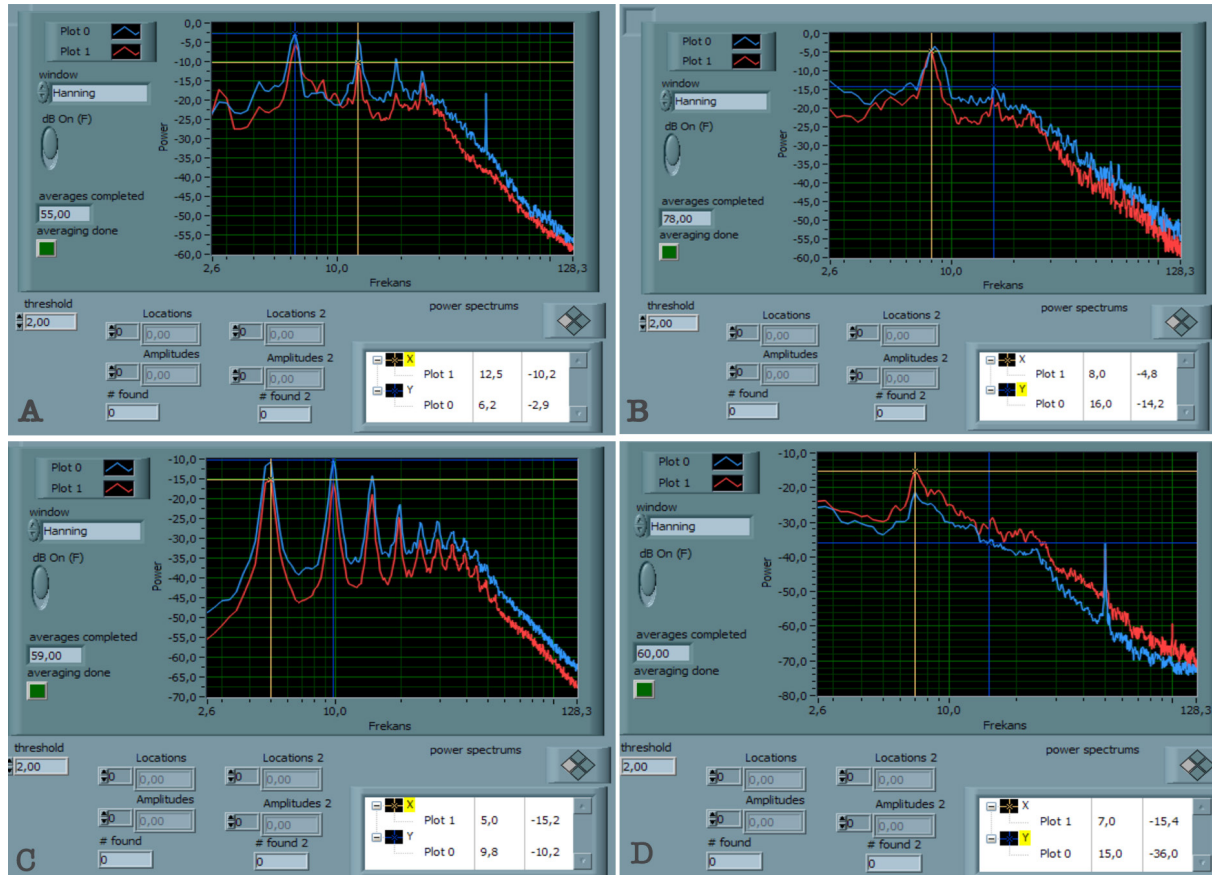
Tablo 3'te her bir tremor sendromu için hastaların amplitüd düzeylerine göre yüzde dağılımları verilmektedir. Her kategorideki hasta oranlarının post-hoc ikili karşılaştırmalarının detayları tablo altında açıklanmıştır.

LT'nin harmonik bileşenlerinin PT'ninki kadar yüksek olduğu ve her ikisinin de özellikle ekstansör postürlerde, ET'ninkinden daha yüksek olduğu izlendi (Tablo 2, Şekil 1c). LT'nin istirahat halindeki HB'si, PT'ninkine göre daha fazla artarak daha yüksek hale gelirken, tam tersine ağırlık yüklemesi ile azaldı ve bu sefer PT'ye göre daha düşük ve ET'ninki ile benzer hale geldi (Tablo 2, Şekil 1c). İstirahat tremoru olan LT hasta sayısının daha düşük (n=5) ve istirahat tremor amplitüdünün de son derece düşük olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu yüksek HB değerlerinin yanıltıcı olduğu ve bu bulgunun dikkate alınmaması gerektiği düşünüldü. LT'nin gürültü oranı tüm pozisyonlar için en yüksekti, sadece istirahatte ET'ninkine benzer bulundu (Tablo 2, Şekil 1d).

Spektral analiz sonuçlarının temsili örnekleri Şekil 2'de sunulmaktadır. Şekil 2a'daki LT'nin istirahat halinde ortaya çıkan HB'si, Şekil 2c'deki



Şekil 1. Farklı koşullar altında (ekstansör postür, ağırlık yüklemesi ve istirahat) elde edilen ve ortalama tremor aktivitesinin, tepe frekansı (a), amplitüd (b), harmonik bileşenler (c) ve gürültü (d) değerlerinin LT, ET ve PT grupları arasında karşılaştırılması (*anamlı p değeri).



Şekil 2. İstirahatte (a) ve ekstansör postürde (b) LT'nin, Parkinson hastalığı tremoru (c) ve esansiyel tremorun (d) temsili spektral analizleri.

Tablo 3. Doğal logaritma (ln) dönüşümü ile elde edilen değerler düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırıldıktan sonra tremor tipleri arasında amplitüdlerin karşılaştırılması. Amplitüd ile tremor tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan hücreler koyu renkle gösterildi

		LT (N= 10) % (n)	ET (N= 19) % (n)	PT (N= 19) % (n)
Ortalama amp	Düşük	30 (3)	10,5 (2)	-
	Orta	70 (7)	73,7 (14)	26,3 (5)
	Yüksek	-	15,8 (3)	73,7 (14)
Amp-ekstansör postür	Düşük	40 (4)	5,3 (1)	10,5 (2)
	Orta	60 (6)	78,9 (15)	15,8 (3)
	Yüksek	-	15,8 (3)	73,7 (14)
Amp-ağırlık yüklemesi	Düşük	20 (2)	5,3 (1)	-
	Orta	80 (8)	78,9 (15)	44,4 (8)
	Yüksek	-	15,8 (3)	55,6 (10)
Amp-istirahat	Düşük	80 (4)	31,6 (6)	-
	Orta	20 (1)	52,6 (10)	15,8 (3)
	Yüksek	-	15,8 (3)	84,2 (16)

Post-hoc ikili karşılaştırmalar, orta ($p=0,002$) ve yüksek ortalama amplitüd ($p=0,00001$) ile PT arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu gösterdi; ekstansör postürlerde orta amplitüd ile ET ($p=0,002$) ve orta ($p=0,0001$) ve yüksek amplitüd ($p=0,00001$) ile PT arasında anlamlı ilişki bulundu. Ağırlık yüklemesi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki sadece yüksek amplitüd ile PT arasında ($p=0,0007$) saptandı. İstirahatte düşük amplitüd ile LT ($p=0,002$), yüksek amplitüd ile ET ($p=0,001$) ve hem düşük ($p=0,002$) hem de yüksek amplitüd ($p<0,00001$) ile PT arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olan ilişkiler tabloda koyu renkle gösterildi. Post-hoc ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi sonrasında p değeri 0,0055 olarak belirlenmiştir. amp: amplitüd, ET: esansiyel tremor, LT: lityum tremoru, PT: Parkinson hastalığı tremoru.

istirahat halindeki PT'nin HB'si ile belirgin benzerlik göstermektedir. LT'nin gürültü oranı, ekstansör postürdeki ET'ninkine (Şekil 2d) benzer şekilde hem istirahat hem de ekstansör postürde yüksek izlendi (Şekil 2a, 2b).

TARTIŞMA

Lityum tremoru, el ve kollarda görülen, ilerleyici olmayan, simetrik postüral bir tremordur. Sıklığı ve şiddeti değişkendir ve doğası gereği daha düzensiz bir yapıdadır. Serum lityum düzeyleri ile tremor şiddeti arasında korelasyon olmamasına rağmen, toksisite durumunda daha yaygın, kaba ve şiddetli hale gelebilir. LT prevalansı çalışmalar arasında büyük değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmaların çoğunda önceki tremor öyküsünün kaydedilmemiş olması, değerlendirme yöntemlerinin (öznel/nesnel) farklı olması, hastaların ek olarak tremoru arttıran veya baskılayan başka ilaçlar kullanıyor olması ve hatta hastaların değerlendirme anındaki ruh hali tremoru olan hasta oranında değişkenliğe neden olmuş olabilir (9). Bir çalışmada lityum tremorunun TF'sinin kronik kullanımla, artmış fizyolojik tremorun TF aralığından, Parkinson hastalığı tremorunun TF aralığına düştüğü bulunmuştur (7).

Klinik ortamlarda LT çoğunlukla basit gözlem ve kısa nörolojik muayene ile değerlendirilir. Ayrıca klinik tremor derecelendirme ölçekleri, hastanın yazısının veya Arşimet spiral çiziminin değerlendirilmesi gibi öznel ölçüm araçları ve bardaktan su içme, bardaktan bardağa su dökme, dokuz delikli "pegboard" testi gibi nesnel fonksiyonel performans testleri kullanılarak da değerlendirilebilir (16).

ET, PT ve artmış fizyolojik tremor gibi yaygın tremor sendromlarının elektrofizyolojik karakterizasyonu farklı yöntemler kullanılarak kapsamlı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (17), ancak LT ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır (7, 8, 18). Bunların ilki, 6 aydan uzun süredir (6-108 ay) lityum tedavisi gören 23 hastanın tremor özelliklerini değerlendiren oldukça eski bir çalışmadır. TF'yi 8 Hz olarak bulmuşlar ve kronik lityum kullanımı ile TF'nin artmış fizyolojik tremor aralığından PT aralığına düştüğünü ve tremor miktarının arttığını göstermişlerdir (7). Aynı grup, benzer bir yöntem kullanarak akut LT'yi de değerlendirmiş ve akut LT'nin artmış fizyolojik tremora benzer olduğu sonucuna ulaşmıştır (18).

Zaninelli ve ark. 2001 yılında yaptıkları çalışmada, lityum profilaksisi almakta olan (serum seviyeleri 0,5 ila 0,8 mmol/L arasında) ve majör

depresyon epizodu geçirdikleri için tedavilerine antidepresan olarak paroksetin 20 mg/gün ($n=14$) veya amitriptilin 75 mg/gün ($n=17$) eklenen hastaları incelemiş ve serotonerjik aktivitenin artmasıyla tremor şiddetinin artabileceği ve özelliklerinin değişebileceği hipotezini test etmişlerdir (8). Spektral güç analizinde eğri altında kalan alanı karşılaştırarak, TF'nin çalışma boyunca değişmediğini ve gruplar arasında benzer olduğunu (paroksetin grubu, $7,4\pm 2,3$ Hz, 5-12 Hz aralığında; amitriptilin grubu, $7,5\pm 1$ Hz, 6-9 Hz aralığında) saptamışlardır (8).

Bulgularımıza göre, LT klinik olarak TF'si 8,0 Hz olan düşük amplitüdü hafif postüral bir tremordur. Ağırlık yüklemesi ile TF'si artar, HB'si PT'ninkine ve gürültü seviyeleri ET'ninkine benzer. Böylece LT, yüksek HB'si ve ağırlık yüklemesi ile ortaya çıkan TF artışıyla ET'den; daha düşük amplitüdü oluşu, daha yüksek TF'si ve gürültü seviyesi ile de PT'den ayırt edilebilir.

Ağırlık yüklemesi ile TF'de 1 Hz'den fazla azalma, artmış fizyolojik tremor için ayırt edici bir özelliktir (17, 19). Öte yandan çalışmamızda LT'de olduğu gibi ağırlık yüklemesi sonrası TF'de artış genellikle fonksiyonel tremorda gözlenirken, ET ve PT'de de görülebilir (20). LT'de ağırlık yüklemesi ile TF'deki artış bulgumuz bir ilk olduğu için ileri elektrofizyolojik çalışmalar ile doğrulanması gereklidir.

Harmonik aktivitenin fonksiyonel önemi tartışmalıdır. Yüksek harmonik aktivite genellikle PT ile ilişkilidir, ancak TF'nin iki katının ikinci harmonik mi yoksa 12 Hz civarında fizyolojik bir tremor tepesi mi ya da bir mekanoreseptör geribesleme aktivitesi mi olduğu açık değildir (21). Çalışmamızda, ekstansör pozisyonlarda (ağırlık yüklemesi hariç) LT'nin HB'si, ET'ninkinden önemli ölçüde daha yüksek bulundu. Bu bulgu önemli bir ayırıcı özellik olabilir ve LT'nin patofizyolojisine ışık tutabilir. Sonuçlar bölümünde daha önce bahsedildiği gibi istirahat tremoru bileşeni olan LT'li hasta sayısı yeterli olmadığından ve istirahat tremor amplitüdü çok düşük olduğundan, LT'de istirahat pozisyonunda saptanan yüksek HB bulgusunun dikkate alınmaması gerektiği düşünülmüştür.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle LT'li hasta sayısı azdır. Daha fazla sayıda hasta, LT'nin genel elektrofizyolojik özellikleri hakkında daha iyi bilgi sağlayabilir. İkincisi, lityum tedavisinin süresi bireyler arası yüksek değişkenlik göstermektedir. Üçüncüsü, hastalarda lityum tedavisine bağlı Parkinsonizm belirtileri derecelendirilmediği için tremor üzerindeki olası etkiler ayırt edilememiştir. Son olarak, LT'nin ortalama

tremor şiddeti düşük olduğundan; daha ciddi tremoru olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiş olsa elektrofizyolojik parametrelerdeki değişkenlik daha iyi bir şekilde incelenebilirdi.

Elektrofizyolojik değerlendirme, titreme şikâyeti olan bir hastanın klinik muayenesine ek olarak çok değerli tanınal bilgiler sağlayabilir. Tremorun akselerometrik karakterizasyonu, altta yatan patofizyolojik etkenlerin açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olabilir ve ayrıca tremoru analiz etmenin pratik, düşük maliyetli ve hızlı bir yoludur. LT ve diğer ilaca bağlı tremorlarla ilgili olarak daha ileri elektrofizyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, LT'nin elektrofizyolojik özelliklerini ET ve PT ile karşılaştırmalı olarak inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. Bu parametreler zor vakaların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

Sonuç olarak, bu bulgular akselerometrik tremor kayıtlarının spektral analizi ile LT'nin ET ve PT gibi benzer klinik ve elektrofizyolojik özelliklere sahip diğer tremor sendromlarından ayırt edilebileceğini göstermektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar numarası: GO 20/426).

Hasta Onamı: Tüm hastalar yazılı bilgilendirilmiş onam verdi.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız

Yazar Katkıları: Fikir- GŞ, MD, YA; Tasarım- GŞ, MD, YA; Denetleme- GŞ, MD, MKY; Kaynaklar- MD, GŞ; Malzemeler- GYÇ, GŞ, MD; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- GYÇ, GŞ, YA; Analiz ve/veya Yorum- GYÇ, YA, MKY, MD, GŞ; Literatür Taraması- GYÇ, GŞ; Yazıyı Yazan- GYÇ, GŞ; Eleştirel İnceleme- MD, GŞ, MKY.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan ettiler.

KAYNAKLAR

- Dunner DL. Optimizing lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 9:76–81. <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/optimizing-lithium-treatment.aspx>
- Morgan JC, Kurek JA, Davis JL, Sethi KD. Insights into Pathophysiology from Medication-induced Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2017;7:442. [Crossref]
- Schou M. Lithium in psychiatric therapy. Stock-taking after ten years. *Psychopharmacologia* 1959;1:65–78. [Crossref]
- Hallett M. Differential diagnosis of tremor. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of Clinical Neurology* 49. New York, NY: Elsevier; 1986.
- Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:434–441. [Crossref]
- Bech P, Thomsen J, Prytz S, Vendsborg PB, Zilstorff K, Rafaelsen OJ. The profile and severity of lithium-induced side effects in mentally healthy subjects. *Neuropsychobiology* 1979;5:160–166. [Crossref]
- Tyrer P, Lee I, Trotter C. Physiological characteristics of tremor after chronic lithium therapy. *Br J Psychiatry* 1981;139:59–61. [Crossref]
- Zaninelli R, Bauer M, Jobert M, Muller-Oerlinghausen B. Changes in quantitatively assessed tremor during treatment of major depression with lithium augmented by paroxetine or amitriptyline. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:190–198. [Crossref]
- Gelenberg AJ, Jefferson JW. Lithium tremor. *J Clin Psychiatry* 1995;56:283–287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7615481/>
- Goodwin FK, Jamison KR. Medication compliance. In: Goodwin FK, Jamison KR, editors. *Manic-Depressive Illness*. New York, NY: Oxford University Press; 1990. p.746–762.
- Hermida AP, Janjua AU, Glass OM, Vaughan CP, Goldstein F, Trotti LM, Factor SA. A case of lithium-induced parkinsonism presenting with typical motor symptoms of Parkinson's disease in a bipolar patient. *Int Psychogeriatr* 2016;28:2101–2104. [Crossref]
- Kores B, Lader MH. Irreversible lithium neurotoxicity: an overview. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:283–299. [Crossref]
- Sarrigiannis PG, Zis P, Unwin ZC, Blackburn DJ, Hoggard N, Zhao Y, Billings SA, Khan AA, Yianni J, Hadjivassiliou M. Tremor after long term lithium treatment; is it cortical myoclonus? *Cerebellum Ataxias* 2019;6:5. [Crossref]
- Doğu O, Sevim S, Louis ED, Kalağası H, Aral M, Çamdeviren H. Interrater reliability of the Turkish version of WHIGET tremor rating scale. *J Neurol Sci Turk* 2002;19:4–10.
- Louis ED, Ottman R, Ford B, Pullman S, Martinez M, Fahn S, Hauser WA. The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor: methodologic issues in essential-tremor research. *Neuroepidemiology* 1997;16:124–133. [Crossref]
- Bain PG. Clinical measurement of tremor. *Mov Disord* 1998;13 Suppl 3:77–80. [Crossref]
- Vial F, Kassavetis P, Merchant S, Haubenberger D, Hallett M. How to do an electrophysiological study of tremor. *Clin Neurophysiol Pract* 2019;4:134–142. [Crossref]
- Pullinger S, Tyrer P. Acute lithium-induced tremor. *Br J Psychiatry* 1983;143:40–41. [Crossref]
- Hallett M. Overview of human tremor physiology. *Mov Disord* 1998;13 Suppl 3:43–48. [Crossref]
- Deuschl G, Koster B, Lucking CH, Scheidt C. Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors. *Mov Disord* 1998;13:294–302. [Crossref]
- Pollok B, Gross J, Dirks M, Timmermann L, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. *J Physiol* 2004;554:871–878. [Crossref]