

Miyastenia Gravis Hastalarında Kas Oksijenasyonunun İstirahat ve Egzersiz Durumunda Fonksiyonel Yakın-Kızılötesi Spektroskopisi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Muscle Oxygenation by Functional Near-Infrared Spectroscopy in Patients with Myasthenia Gravis During Rest and Exercise

Ebru COŞKUN SEMİZ^{1,2,3}, Merve ALÖKTEN^{1,2,4}, Ece Zeynep KARAKULAK^{1,2,5}, Fikret AYSAL⁶, Lütfü HANOĞLU^{1,6}

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Beyin ve Biliş Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (BEYKOG), İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinir Bilimleri Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Atlas Üniversitesi, Beyin Araştırmaları ve Yapay Zekâ Uygulama ve Araştırma Merkezi (A-BRAIN), İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Atlas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁶İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Miyastenia gravis (MG), nöromusküler kavşağı hedefleyen otoantikorların sebep olduğu otoimmün bir hastalıktır. Literatürde miyastenia gravisin kas metabolizması üzerine olumsuz etkileri olabileceğini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak miyastenia gravis hastalığının patofizyolojisinin kas oksijenasyonu üzerindeki etkisini araştıran güncel bir çalışma yoktur. Mevcut çalışmada miyastenia gravis hastalığında kas oksijenizasyon değişikliğini araştırmak ve bu değişikliğin olası klinik patofizyolojik sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 19 miyastenia gravis hastası ve hastalar ile beden kitle indeksi-yaş-cinsiyet uyumlu 19 sağlıklı kontrol katıldı. Ritmik dirsek fleksiyon-ekstansiyon görevi sırasında biceps brachii kası üzerindeki altı kanaldan fonksiyonel yakın-kızılötesi spektroskopisi (fNIRS) kayıtları kaydedildi.

Bulgular: Egzersiz sırasındaki oksihemoglobin (HbO) ($p=0,008$) ve total hemoglobin (HbT) ($p=0,017$) değerlerinin miyastenia gravis hastalarında

biceps brachii kasının motor noktasında anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Bunun yanı sıra, istirahat halindeki hastalarda deoksihemoglobin (HbR) düzeylerinin biceps brachii motor nokta ve lateral bölgesinde anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Ayrıca orta-ağır MG grubu ile sağlıklı kontroller arasında fNIRS değerlerinde de farklılık gözlenmektedir. Tüm bunlara ek olarak, egzersiz halindeki HbO ve istirahat halindeki HbR değerleri ile hastalık şiddeti arasında negatif korelasyon görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: Miyastenia gravis hastalarında hem egzersiz hem de dinlenme sırasında kas oksijenasyon değerlerinde bozulma görülmektedir. Oksijenasyon değerleri hastalık şiddetine göre anlamlı farklılıklar ve hastalık şiddeti ile negatif korelasyon göstermektedir. Bu bulgular, MG hastalığının kas oksijenasyonunu etkileyebileceğini ve fNIRS tekniği ile izlenebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopi (fNIRS), Kas Hastalığı, Kas Metabolizması, Miyastenia Gravis, Nöromusküler Hastalık

ABSTRACT

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease that is caused by autoantibodies targeting the neuromuscular junction. A few studies in the literature show that MG may negatively affect muscle metabolism. However, no current study investigates MG pathophysiology's effect on muscle oxygenation. In this study, we aimed to investigate the difference in muscle oxygenation in MG disease and to evaluate its clinical pathophysiological implications.

Methods: 19 MG patients and 19 age, gender and body mass index (BMI) matched healthy controls participated in the study. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) recordings were recorded from six channels over the biceps brachii muscles during the rhythmic elbow flexion-extension task.

Results: It was observed that oxygenated-hemoglobin (HbO) ($p=0,008$) and total hemoglobin (HbT) ($p=0,017$) values during exercise were significantly lower in MG patients in the motor point of the biceps

brachii muscle. In addition, at rest, deoxygenated-hemoglobin (HbR) levels were significantly lower in patients ($p<0,05$) in the motor point and the lateral region of the biceps brachii muscles. Additionally, a difference is observed in fNIRS values between the moderate-severe MG group and healthy controls. Also, a negative correlation was observed between exercise-state HbO and rest-state HbR values and disease severity ($p<0,05$).

Conclusion: MG patients show deterioration in muscle oxygenation values during exercise and rest. Oxygenation values show significant differences in disease severity and negatively correlate with disease severity. Based on these findings, MG disease may affect muscle oxygenation and can be monitored by fNIRS.

Keywords: Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS), Muscle Disease, Muscle Metabolism, Myasthenia Gravis, Neuromuscular Disease

Cite this article as: Coşkun Semiz E, Alökten M, Karakulak EZ, Aysal F, Hanoğlu L. Evaluation of Muscle Oxygenation by Functional Near-Infrared Spectroscopy in Patients with Myasthenia Gravis During Rest and Exercise. Arch Neuropsychiatry 2026;63:144–151. doi: 10.29399/npa.28877

Öne Çıkan Noktalar

- MG hastalığı hem egzersiz hem de dinlenme sırasındaki kas oksijenasyonunu etkiler.
- Kas oksijenasyon değerleri hastalığın şiddetine göre farklılıklar gösterir.
- fNIRS, MG'de iskelet kası oksijenasyonunu değerlendirmek için uygun bir tekniktir.

GİRİŞ

Myasthenia Gravis (MG), nöromusküler kavşağı hedef alan otoantikörlerin neden olduğu ve kas güçsüzlüğü ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Asetilkolin reseptörüne (AChR), kas spesifik kinaza (MUSK) ve lipoprotein ilişkili protein 4'e (LRP4) karşı oluşan otoantikörler myasthenia gravis patogenezinde rol oynamaktadır (1,2). Bu otoantikörler nöromusküler sinyal iletiminde bozulmaya, sonuç olarak kas güçsüzlüğü ve yorgunluğa yol açar. Hastalık gözler, yüz, çiğneme, yutma, boyun, üst ve alt ekstremiteler gibi neredeyse tüm istemli kas gruplarının güçsüzlüğü ile karakterizedir (3). Kas güçsüzlüğünün şiddetinde dalgalanmalar tipiktir. Kasların zayıflığı eforla kötüleşir ve dinlenme ile düzeler. Devam eden kas aktivitesi ile artan güçsüzlük, myasthenia gravis için tanısıl bir ipucudur. Hastalığı neyin tetiklediği bilinmemektedir, ancak dolaşımdaki antikörlerin hastalığın patogenezindeki rolü iyi bilinmemektedir. Bununla birlikte, hastalığın metabolik veya genetik değişiminin araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürdeki az sayıda çalışma MG hastalığının patofizyolojisinin kas metabolizmasını olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir (2,4)

Ko ve ark. kas metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle MG'li hastalarda kasların egzersiz sırasında oksidatif fosforilasyondan çok glikoliz mekanizmasını kullandığını göstermiştir (2). Bu değişiklik, myasthenia gravis hastalarında kas dokularının oksijen kullanımında bir değişiklik olduğunu düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda iskelet kası oksijenasyonunun alternatif bir ölçüm yöntemi olarak işlevsel yakın kızılaltı spektroskopisinin (iYKAS/fNIRS) kullanıldığı bilinmektedir. fNIRS'in Fasioskapulohumeral Musküler Distrofi (FSHMD), Duchenne Musküler Distrofi (DMD) ve Becker Musküler Distrofi (BMD) gibi çeşitli nöromusküler hastalıklarda ve metabolik miyopatilerde kas oksijen değişikliklerini değerlendirmek için uygun bir görüntüleme tekniği olduğu daha önceki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (5-11). fNIRS hızla gelişen non-invaziv, ucuz ve optik tabanlı bir görüntüleme yöntemidir (10).

fNIRS, farklı çevresel koşullar altında sağlıklı bireylerde egzersiz performansı ve egzersiz toleransının değerlendirilmesinde yer alan fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmalar hakkında kayda değer bilgiler sağlayabilir (5,10). Ayrıca, fNIRS klinik semptomların izlenmesinde ve klinik popülasyonlarda terapötik veya rehabilite edici müdahalelerin etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (9,12-15). Daha önce de belirtildiği gibi, fNIRS ölçümleri birçok nöromusküler bozukluğu olan hastaları incelemek için kullanılmıştır. Ancak, MG patofizyolojisinin kas oksijenasyonu üzerindeki etkisini fNIRS ile araştıran güncel bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızın amacı myasthenia gravis hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla egzersize verilen kas oksijenasyonu yanıtındaki farklılıkları araştırmak ve hastalığın klinik fizyopatolojik korelasyonlarını değerlendirmektir.

YÖNTEM

Katılımcılar

Çalışmaya on dokuz Myasthenia Gravis hastası ve on dokuz beden kitle indeksi (BKİ), yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol

Tablo 1. MG ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Bilgileri

	SK	MG
Kadın (n)	16	16
Erkek (n)	3	3
Yaş (Yıl) Medyan (Min;Maks)	32 (20; 68)	35 (16; 73)
BKİ (kg/m ²) Medyan (Min;Maks)	24,09 (18,21; 30,82)	25,39 (19,92; 31,65)
MGFA Sınıf 1 (n)		5
MGFA Sınıf 2 (n)		7
MGFA Sınıf 3 (n)		7
Pridostigmin kullanımı (n)		11
AChR'ye karşı antikor+ (n)		17
MUSK'a karşı antikor+ (n)		2

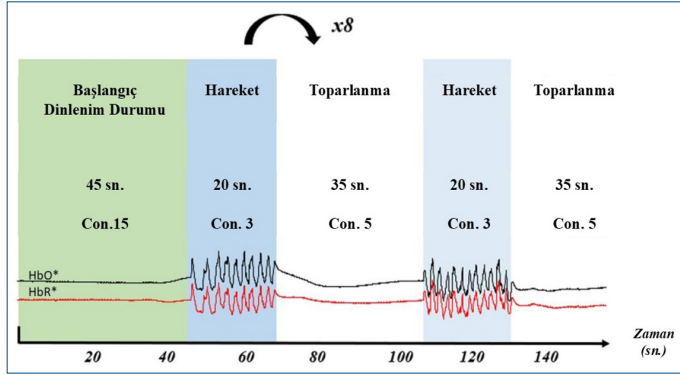
BKİ: Beden Kitle İndeksi, SK: Sağlıklı Kontrol Grubu, MG: Myasthenia Gravis Grubu, MGFA: Amerika Myasthenia Gravis Vakfı, AChR: asetilkolin reseptörü

Tablo 2. Yaş ve BKİ için grup denkliliği

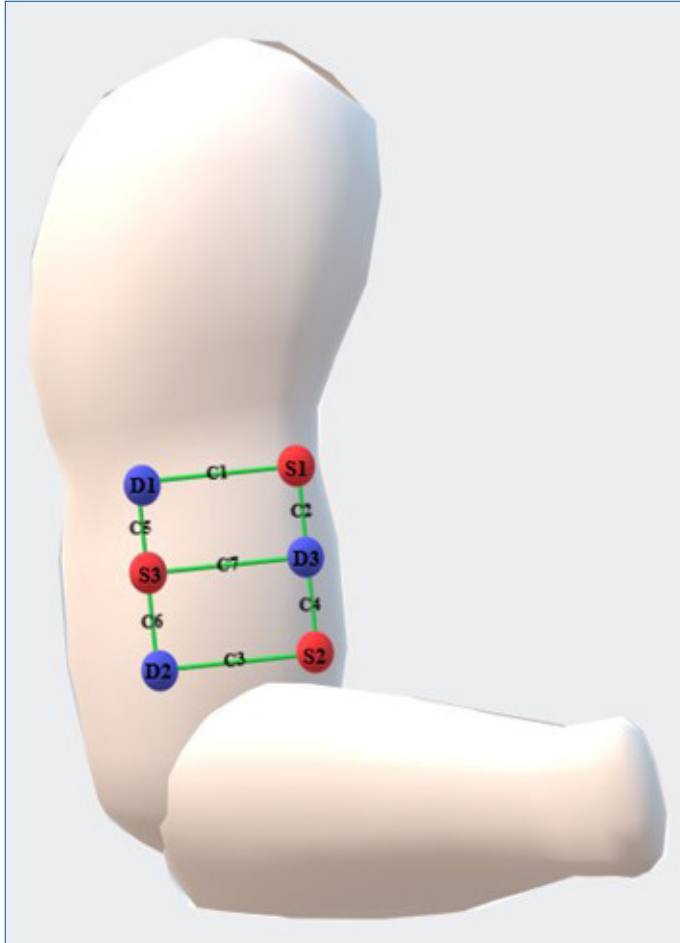
		N	Medyan (Min;Maks)	MWU	p- değerleri
BKİ	MG	19	25,39 (19,92; 31,65)	161,500	0,579
	SK	19	24,09 (18,21; 30,82)		
Yaş	MG	19	35 (16; 73)	164,500	0,640
	SK	19	32 (20; 68)		
	Toplam	38			

BKİ: Beden Kitle İndeksi; SK: Sağlıklı Kontrol Grubu; Maks: Maksimum Değer; Min: Minimum Değer; MG: Myasthenia Gravis Grubu; MWU: Mann-Whitney U.

dahil edilmiştir (Tablo 1, 2). Katılımcıların yaşları 16 ila 73 arasında değişmektedir. Hastalar İstanbul Medipol Üniversite Hastanesi (İstanbul, Türkiye) nöroloji polikliniğine başvurmuştur. Hastaların hastalık süresi, MG düzeyleri ve kullandıkları ilaçlar gibi klinik özellikleri ek materyalde sunulmuştur. (Ek Materyal). Kas oksijenasyonu kaydının alınma sürecinde hastaların tedavi içeriği değiştirilmemiş ve ilaç kullanımı kısıtlanmamıştır. Hastalar için dahil edilme kriterleri arasında bir nörolog tarafından MG tanısı konmuş olması yer almaktadır. MG tanısı anamnez, muayene bulguları, serolojik ve elektrofizyolojik testlere dayanılarak



Şekil 1. Çalışma Tasarımı. Con: Durum, *Sağlıklı bir katılımcı için oksijen ve deoksijen hemoglobün konsantrasyon değişikliklerinin ham optik veri örneği



Şekil 2. Kol Bandı Tasarımı ve fNIRS Kanalları. S: Kaynak Optode, D: Dedektör Optode, Yeşil Çizgiler: Kanal, C7: kasın motor noktası, C5-6: kasın lateral tarafı, C2-4: kasın medial tarafı, C1: kasın üst tarafı, C3: kasın alt tarafı

konulmuştur. Periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, psikiyatrik bozukluklar, beden kitle indeksi (BKI) skorunun 32'den yüksek olması ve dirsek hareketini kısıtlayan bir implantın varlığı tüm bireyler için dışlama kriterleridir. Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Rapor No: 10840098-604.01.01-E.12654). Hasta ve sağlıklı katılımcılar çalışma protokolü hakkında bilgilendirilmiş, onam formu imzalatılmış ve çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

MGFA sınıflandırması

Amerika Myasthenia Gravis Vakfı (MGFA), hastalığı etki yeri ve şiddetine göre alt gruplara ayıran MGFA sınıflandırmasını oluşturmuştur (16). Mevcut çalışma kapsamında, hastaların klinik düzeylerini belirlemek için bu sınıflandırma kullanılmıştır. MGFA sınıf 1, 2 ve 3'te yer alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Egzersiz protokolü

Deney sırasında katılımcılar tekrarlayan dirsek fleksiyon-ekstansiyon görevlerini tamamlamışlardır. Katılımcılar ritmik önkol fleksiyon-ekstansiyon egzersizlerini gerçekleştirirken biceps brachii kasının oksijenasyonu ve kas oksijenasyonundaki uzamsal değişimler kaydedilmiştir. Kasılma kaynaklı oksijenasyon değişiklikleri, katılımcıların dominant taraftaki kollarının biceps brachii kasına yerleştirilen fNIRS optotları ile kaydedilmiştir.

Bu çalışma, daha önceki ön araştırmamızda uyguladığımız paradigma kullanılarak gerçekleştirilmiştir (17). Paradigma, E-Prime 2.0 yazılımı (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA) kullanılarak sunulan, her biri 35 saniye aralıklı ve 20 saniye ritmik dirsek fleksiyon-ekstansiyonu (Şekil 1) süren sekiz döngüden oluşmuştur.

Paradigma dahilinde üç koşul oluşturulmuş ve üç durumun her biri için bir işaretleyici oluşturulmuştur. İlk koşulda (Con15), egzersiz görevine başlamadan önce kasların dinlenme durumu için bir işaretleyici yapılmıştır. İkinci koşulda (Con3), fleksiyon-ekstansiyon görevinin başlangıcını belirtmek için ve üçüncü koşulda (Con5) görevin sonlandığını belirtmek için bir işaretleyici yerleştirilmiştir.

fNIRS ile kas oksijenasyonunun izlenmesi

Biceps brachii'deki kas oksijenasyonu paradigma sırasında çok kanallı, sürekli dalga NIRS cihazı (NIRScout, NIRx Medizintechnik GmbH, Berlin, Almanya) ile NIRStar yazılımı (NIRStar/NIRStim sürüm 14.5.) kullanılarak izlenmiştir. Cihazın çalışma prensibine göre, 760 nm ve 850 nm tepe dalga boylarında yayılan ışık, esas olarak kas içindeki küçük arteriyoller, kapillerler ve venüllerdeki oksijenlenmiş ve deoksijenize kromoforlar (hemoglobin (Hb)/myoglobin (Mb)) tarafından soğurulur (15). Optik yoğunluktaki değişiklikler, doku içindeki foton saçılmasını tahmin edebilmek için diferansiyel yol uzunluğu faktörünün kullanıldığı modifiye Beer-Lambert yasası kullanılarak oksijenlenmiş hemoglobin (HbO) ve deoksijenize hemoglobin (HbR) konsantrasyon değişikliklerine dönüştürülür. İki dalga boyundaki absorbanların toplamı, lokal kan hacmindeki değişiklikleri verir (toplam hemoglobindeki [HbT] değişikliği atfedilir).

Katılımcılar rahat bir pozisyona geçtikten sonra fNIRS kol bandı biceps brachii kasının üst kısmına yerleştirilmiştir. Kayıt, ortam ışığının sinyali etkilemesini önlemek için karanlık bir odada gerçekleştirilmiştir.

Kayıt için yedi kanal oluşturmak üzere üç kaynak ve üç dedektör optodu kullanılmıştır (Şekil 2). Optodlar arası mesafe 3 santimetredir. Kanallar tüm biceps brachii boyunca yerleştirilmiştir ve Kanal 7 kasın motor noktası seviyesinde konumlandırılmıştır (18). Bu tasarımda verilerin örnekleme hızı 20,83 Hz'dir.

Diğer değerlendirmeler

Ek olarak, kas gücü ölçümleri ve kol çevresi ölçümleri kaydedilmiştir. Katılımcıların biceps brachii kas kuvveti manuel kas testi ile 5 üzerinden puanlanmış ve kol çevresi ölçümü biceps brachii kasının motor nokta seviyesinden istirahat halinde elde edilmiştir.

Veri ön işleme

NIRScout cihazından alınan veriler MATLAB programı aracılığıyla .snirf veri formatına dönüştürülmüştür. fNIRS verileri açık kaynak kodlu yazılım programı Homer 3 (versiyon 1.58) aracılığıyla ön işleme tabi tutulmuştur (19). İlk adımda ham veriler optik yoğunluğa dönüştürülmüştür. Hareket artefaktları gözlem yoluyla manuel olarak kaldırılmıştır. Solunum ve kardiyak artefaktları ortadan kaldırmak için optik yoğunluk verilerine hmr_BandpassFilt işleviyle bir frekans bandı filtresi uygulanmıştır (yüksek geçiren filtre: 0,01 ve alçak geçiren filtre: 0,1). Optik yoğunluk hemoglobin konsantrasyonuna dönüştürülmüştür (ppf 3.8 3.8). Son olarak, her katılımcı için üç koşulun ortalamaları alındıktan sonra her grup için genel ortalamalar hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz

Her kanal için hareket ve dinlenme durumlarının Cohen's d değeri, her zaman serisi için Excel programında aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$d = \frac{(\text{Ortalama [Aktivasyon]} - \text{Ortalama [Temel seviye]})}{(\text{Standart sapma [Temel seviye]})}$$

Örneklem sayısının küçük olması nedeniyle, veriler parametrik olmayan istatistiksel analizden önce sıra sayısı dönüşümüne tabi tutulmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında kas gücü ve kol çevresi ölçümlerinde herhangi bir fark olup olmadığını belirlemek için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis Testi ile yapılmıştır. fNIRS ve diğer parametreler arasındaki ilişkiler Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı kullanılarak incelenmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılımı (IBM, SPSS sürüm 25) ile gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık eşiği $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Hasta bilgileri

MG tanısı anamnez, muayene bulguları, serolojik ve elektrofizyolojik testlere dayanarak nörolog tarafından konulmuştur. Hasta seçiminde ve analizler sırasında antikor tipine göre ayırım yapılmamıştır. Anti-ACh antikoru öncelikle serolojik testlerde araştırılmıştır. Anti-MUSK antikoru sadece anti-ACh negatif bulunan hastalarda araştırılmıştır. Hastalarımızın %84'ü anti-ACh antikoru (+) olarak bulunmuştur. EMG bulgularında %10'dan fazla azalma MG tanısı için pozitif kabul edilmiştir.

MGFA sınıflaması ile yapılan klinik değerlendirme sonucunda çalışmaya katılan MG hastalarının 5'i MGFA-1 sınıfında, 7'si MGFA-2 sınıfında ve 7'si MGFA-3 sınıfında yer almaktadır. MGFA-1 sınıfında periferik kas tutulumu olmadığı bilgisine dayanarak, analizlerde MGFA-1 grubu ayrılmış ve MGFA-2-3 grubu ile karşılaştırılmıştır (2). Bu şekilde, MG'nin oküler ve jeneralize formları arasında periferik kas oksijenasyonunda herhangi bir fark olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Grup denkliliğini belirlemek için gruplar arasında yaş ve BKİ karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 1, Tablo 2).

Kas gücü ve kol çevresi değerlendirmeleri

Biceps brachii kas gücünün MG'li hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (Tablo 3). MG grubunda kas gücü ve kol çevresi arasında bir bağlantı olup olmadığını araştırmak için Spearman korelasyon testi kullanılmış, ancak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

fNIRS ölçümleri

Tablo 4 ve Şekil 3, HbO, HbR ve HbT'nin egzersiz ve dinlenme sırasında nasıl değiştiğini göstermektedir. Kanal 1, 5, 6 ve 7'deki istirahat (Con15) HbR seviyeleri MG hastalarında anlamlı derecede düşüktür. Ayrıca, egzersiz sırasında artmış aktivasyonun beklendiği motor noktaya karşılık gelen Kanal 7'deki HbO ve HbT değişiklikleri MG hastalarında anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 4). Diğer kanalların hemodinamik yanıtlarının hiçbirinde MG ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 3. Kas gücü ve kol çevresi sonuçları.

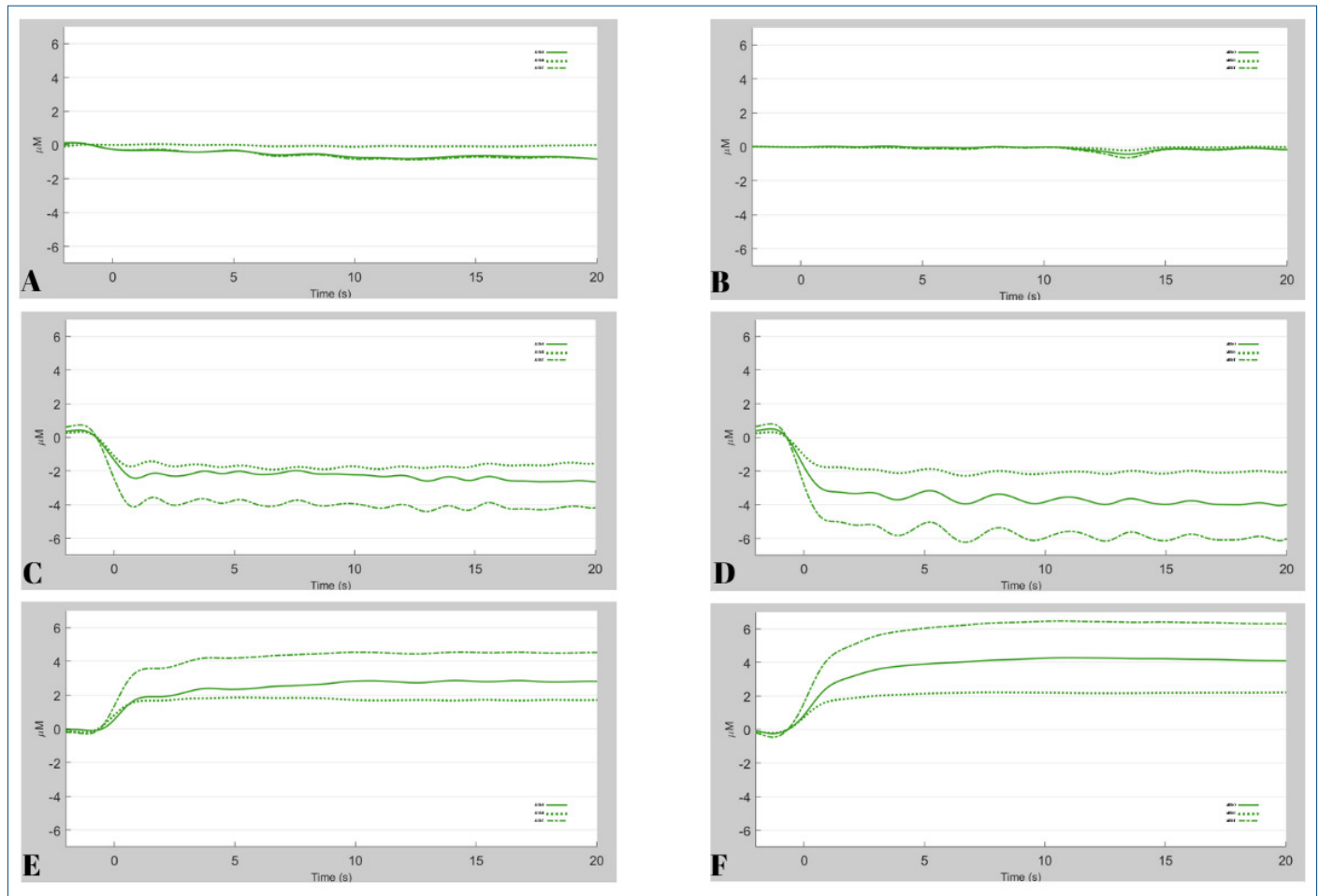
		N	MWU	p-değeri
Biceps Brachii Kas Gücü	MG	19	66.5	0,000**
	SK	19		
	Toplam	38		
Kol Çevresi	MG	19	142	0,374
	SK	18		
	Toplam	37		

SK: Sağlıklı Kontrol; MG: Myasthenia Gravis. * $p < 0,05$ 'te anlamlı, ** $p < 0,01$ 'de anlamlı.

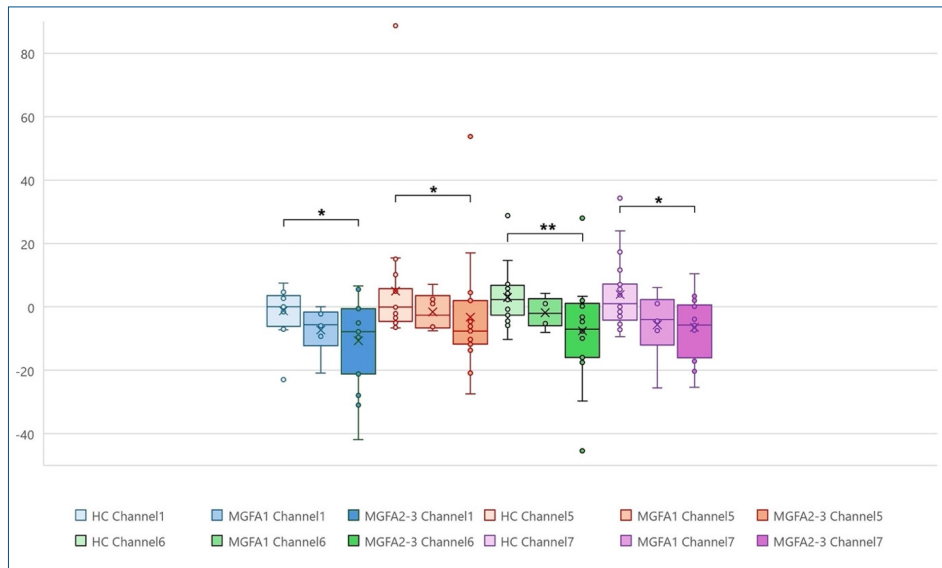
Tablo 4. Egzersiz ve Dinlenme Koşullarında MG ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasındaki Δ HbO, Δ HbR, Δ HbT İstatistiksel Sonuçları.

		N	HbO		HbR		HbT		
			MWU	P	MWU	P	MWU	P	
Con15	Kanal 1	MG	19	175	0,872	88	0,007**	172	0,804
		SK	19						
	Kanal 5	MG	19	152	0,405	91	0,009**	146	0,314
		SK	19						
	Kanal 6	MG	19	153	0,422	76	0,002**	137	0,204
		SK	19						
	Kanal 7	MG	19	86	0,53	159	0,006**	132	0,157
		SK	19						
Con3	Kanal 7	MG	19	89	0,008**	126	0,112	99	0,017*
		SK	19						

HbO: Oksihemoglobin, HbR: Deoksihemoglobin, HbT: Total hemoglobin, Con15: Dinlenme, Con3: Egzersiz. * $p < 0,05$ 'te anlamlı, ** $p < 0,01$ 'de anlamlı.



Şekil 3. Bir MG ve bir SK katılımcısının fNIRS kayıtlarından dinlenme, egzersiz ve toparlanma dönemlerinde Δ HbO, Δ HbR, Δ HbT değerleri. (A) HC, dinlenim; (B) MG, dinlenim; (C) HC, egzersiz; (D) MG, egzersiz; (E) HC, toparlanma; (F) MG, toparlanma. HC: Sağlıklı Kontrol; MG: Myasthenia Gravis Grubu; HbO: Oksihemoglobin, HbR: Deoksihemoglobin, HbT: Total hemoglobin



Şekil 4. Kanal 1, 5, 6 ve 7'de hastalık şiddetine göre dinlenme sırasındaki Δ HbR değerleri. HC: Sağlıklı Kontrol; MGFA1: Hafif MG; MGFA2-3: Orta-Şiddetli MG; x: Ortalama değerler; İçi Boş Noktalar: Bireysel veri noktaları; Dolu Noktalar: Aykırı değerler; *: $p < 0.05$ 'te anlamlı; **: $p < 0.01$ 'de anlamlı.

Hastalık şiddetinin hemodinamik aktiviteyi nasıl etkilediğini değerlendirmek için katılımcılar üç gruba ayrılmıştır; sağlıklı, hafif MG (oküler tip) ve orta-şiddetli MG (jeneralize tip). Dinlenme sırasındaki HbR değişimi 1, 5, 6 ve 7. kanallarda sağlıklı ve orta-şiddetli MG arasında anlamlı farklılık göstermektedir (Şekil 4, Tablo 5). Kanal 7'deki HbO

değişimi egzersiz sırasında sağlıklı ve orta-ağır MG hastaları arasında anlamlı farklılık göstermektedir (Şekil 5, Tablo 6).

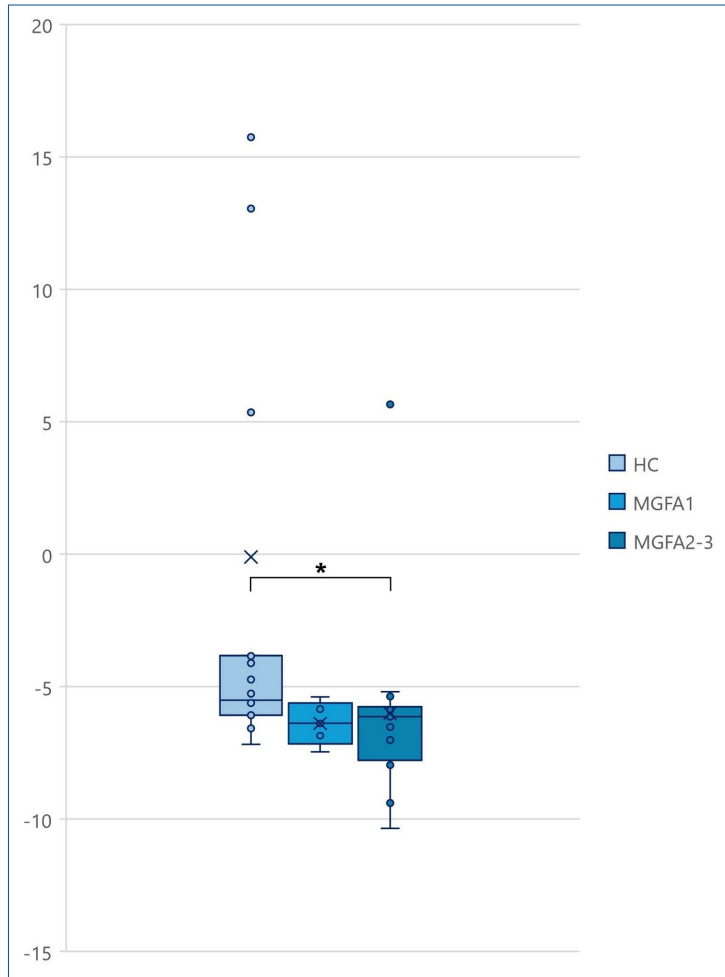
Kas oksijenasyonu ve MG şiddeti arasındaki korelasyonlar

Yukarıda belirtilen dört önemli kanalın dinlenme sırasındaki HbR değişimi ile hastalık şiddeti arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur

Tablo 5. Dinlenme durumundaki Δ HbR değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Bağımsız Örneklemeler Kruskal-Wallis Testi; Grupların İkili Karşılaştırmaları - ΔHbR, Dinlenme (Con15)					
	Örnek 1-Örnek 2	Test İstatistiği	Std. Hata	Std. Test İstatistiği	Adj. Sig.a
Kanal 1	Hafif - [Orta & Şiddetli]	-.586	5.790	-.101	1.000
	[Orta & Şiddetli] - Sağlıklı	9.583	3.914	2.448	.043*
	Hafif - Sağlıklı	10.168	5.586	1.820	.206
Kanal 5	[Orta & Şiddetli] - Hafif	5.443	5.790	.940	1.000
	[Orta & Şiddetli] - Sağlıklı	10.853	3.914	2.773	.017*
	Hafif - Sağlıklı	5.411	5.586	.969	.998
Kanal 6	[Orta & Şiddetli] - Hafif	3.529	5.790	.609	1.000
	[Orta & Şiddetli] - Sağlıklı	11.929	3.914	3.047	.007**
	Hafif - Sağlıklı	8.400	5.586	1.504	.398
Kanal 7	[Orta & Şiddetli] - Hafif	.643	5.790	.111	1.000
	[Orta & Şiddetli] - Sağlıklı	10.117	3.914	2.585	.029*
	Hafif - Sağlıklı	9.474	5.586	1.696	.270

a. Anlamlılık değerleri çoklu testler için Bonferroni düzeltmesi ile ayarlanmıştır.



Şekil 5. Kanal 7'de (M. Biceps brachii'nin motor noktası) hastalık şiddetine göre egzersiz sırasında Δ HbO değerleri. HC: Sağlıklı Kontrol; MGFA1: Hafif MG; MGFA2-3: Orta-Şiddetli MG; x: Ortalama değerler; İçi Boş Noktalar: Bireysel veri noktaları; Dolu Noktalar: Aykırı değerler; *: $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı. Bir aykırı veri şekilde gösterilmemiştir, gösterilmeyen veri değeri 47,232'dir.

Tablo 6. Gruplar arasında egzersiz koşulu sırasında Δ HbO değerlerinin karşılaştırılması

Bağımsız Örneklemeler Kruskal-Wallis Testi; Grupların İkili Karşılaştırmaları - ΔHbO, Egzersiz (Con3)					
	Örnek 1-Örnek 2	Test İstatistiği	Std. Hata	Std. Test İstatistiği	Adj. Sig.a
Kanal 7	Hafif - [Orta & Şiddetli]	-.114	5.790	-.020	1.000
	Hafif - Sağlıklı	9.716	5.586	1.739	.246
	[Orta & Şiddetli] - Sağlıklı	9.602	3.914	2.453	.043*

a. Anlamlılık değerleri çoklu testler için Bonferroni düzeltmesi ile ayarlanmıştır.

(Kanal1 $p=0.009$, $r=-0.419$; Kanal5 $p=0.004$, $r=-0.456$; Kanal6 $p=0.001$, $r=-0.509$; Kanal7 Ch7 $p=0.006$, $r=-0.438$). Ayrıca, motor noktada egzersiz sırasında HbO değişimi ile hastalık şiddeti arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (Ch7 $p=0.009$, $r=-0.418$).

TARTIŞMA

Literatürde birkaç çalışma MG hastalığının patofizyolojisinin kas metabolizması üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğini göstermiştir (2). Ancak, bilgimiz dahilinde MG'nin kas oksijenasyonu üzerindeki etkilerini fNIRS ile araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın birinci amacı, MG hastalarında ve sağlıklı kontrollerde izotonik egzersiz sırasında kas oksijenasyon parametrelerini karşılaştırmak ve MG hastalığının şiddetinin etkilerini gözlemlemektir.

İlk olarak, bulgularımız kol çevresi ölçümlerinin MG hastalarında ve sağlıklı kontrollerde benzer olduğunu ve beklendiği gibi biceps brachii kas kuvvetlerinin MG hastalarında anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Bulgularımızla tutarlı olarak MG hastaları üzerinde yapılan birçok çalışma, kas güçsüzlüğünün hastalığın en yaygın semptomlarından biri olduğunu bulmuştur (1).

fNIRS yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda HbR seviyelerindeki değişiklikler sıklıkla kas oksijen alımını tahmin etmek için kullanılır (9). Çalışmamızda, MG hastalarının HbR değişikliklerinin istirahat halindeki sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu düşük HbR seviyesi biceps brachii motor noktasında ve diğer üç kanalda gösterilmiştir (7 ve 1, 5, 6). Literatürde fNIRS yöntemi kullanılarak kas hastalıkları üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde, birkaç çalışmada hastalar ve sağlıklı kontroller arasındaki hemodinamik yanıtın istirahat halinde karşılaştırıldığı görülmüştür. Bu çalışmalardan biri olan Weng ve arkadaşlarının yayınında, DMD hastalarında istirahat halinde HbR düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu gösterilmiştir (11). Ayrıca hastalık şiddeti ilerledikçe HbR düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Çalışmada gösterilen bu sonucun bozulmuş mikrovasküler perfüzyon nedeniyle ortaya çıkabileceği tartışılmıştır. Bu çalışma sonuçlarının Weng ve arkadaşları tarafından kullanılan venöz oklüzyon yöntemi ile ulaşılan sonuçlara çalışmamızda vasküler kısıtlama olmamasına rağmen benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca HbR seviyelerinin hastalık şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgu, MG hastalarında oksijen tüketiminin azaldığını ve kas metabolizmasının bozulduğuna işaret edebilir.

Kas hastalıkları üzerine yapılan çalışmalar, sağlıklı ve hasta gruplarının deoksijenasyon-reoksijenasyon paternlerinin farklı olduğunu ortaya koymuştur (14,20,21). Bulgularımız, MG hastalarında egzersiz sırasında HbO ve HbT düzeylerinin sağlıklı kontrollerle göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca HbO düzeylerinin hastalık şiddeti ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha önce Ko ve arkadaşları, MG hastalarının mitokondriyal metabolizmalarındaki bozulma nedeniyle egzersiz sırasında oksijen kaynağı olarak oksidatif fosforilasyon yerine glikolizi kullandıklarını öne sürmüşlerdir (2). Bulgularımız Ko ve arkadaşlarının MG hastalarının egzersiz sırasında daha az oksijen kullandıkları ve glikolizden daha fazla enerji elde ettikleri hipotezini destekleyebilir. Ayrıca çeşitli hastalıklarda ortaya çıkan oksidatif kapasitedeki azalmanın kasta yorgunluk belirtilerine neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (22-24). Sağlıklı katılımcılarla yapılan deneylerde kas yorgunluğunun kastaki HbO miktarındaki azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (25). Hastalarda egzersiz sırasında kontrollerle kıyasla daha düşük HbO miktarı görülmesinin MG hastalığına bağlı yorgunluğun altında yatan mekanizma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

FSHMD hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada, hasta grubunda HbO seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir (9). MG hastaları üzerinde herhangi bir çalışma yapılmadığı göz önüne

alındığında, bu çalışma diğer kas hastalıklarında vurgulanan oksijenasyon değişiklikleriyle çelişmeyen sonuçlar sunmaktadır. Weng ve arkadaşları da DMD hastalarında egzersiz sırasında oksijenlenmeyi fNIRS ile araştırmış ve mevcut çalışmanın verilerine benzer şekilde, egzersiz sırasında HbT konsantrasyonunun hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu gözlemlemişlerdir (11). Bu da DMD hastalarında daha az kas kanlanması olduğunu düşündürmektedir. Literatürdeki bu verilerden yola çıkılarak bu çalışmada gözlemlenen egzersiz sırasında HbT ve HbO'daki azalma, kasın aldığı oksijen seviyelerinin azalmasına bağlı olabilir.

Hastalığın şiddeti incelendiğinde oküler tipteki myasthenia gravis hastalarında kas oksijenasyonu sağlıklı kontrol grubundan farklılık gösterme eğilimindedir. Oküler tip ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmasına rağmen, oksijenasyon parametrelerinde sağlıklı tipten şiddetli tipe doğru giderek azalan bir eğilim gözlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, oküler tutulumu olan hastalarda klinik olarak belirgin olmayan biceps brachii tutulumu da olabileceği düşünülmüştür. Benzer bir durum Olivier ve arkadaşları (9) tarafından yapılan çalışmada da bildirilmiştir. FSHMD hastalarında, fiziksel olarak etkilenmemiş quadriceps femoris kasında oksijenasyon farklılıkları gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında kas oksijenasyonunun bozulmasının, klinik olarak hastalıkla ilişkili bulgular ortaya çıkmadan önce kas hastalıklarının bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir.

Bu bulgular ile, MG hastalarının kas oksijenasyon parametrelerinin sağlıklı gruptan farklı olduğunu gösterilmiştir. fNIRS değerlendirme sonuçlarımızın yeni tanı yöntemleri için ilham verici bir perspektif sunma potansiyeli taşıyabileceği düşünülmekte ve fNIRS'in MG hastalığının izlenmesi ve klinik takibinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir.

Sınırlılıklar

Mevcut çalışmanın birkaç sınırlaması bulunmaktadır. İlk sınırlama, çalışmanın örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasıdır. İkinci sınırlama ise çalışmada sadece tek bir egzersiz türünün (izotonik) kullanılmış olması ve bu durumun izometrik ve izokinetik gibi diğer egzersiz türlerinin etkilerinin araştırılmasını engellemesidir. Gelecekteki çalışmalar bu sınırlamaları içerecek şekilde tasarlanabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları, hareket sırasında oksihemoglobin ve total hemoglobin ölçümlerinin yanı sıra dinlenme sırasında deoksihemoglobin ölçümlerinin MG hastalarının biceps brachii kaslarında sağlıklı kontrollerle göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu kas oksijenasyon parametreleri hastalık şiddeti ile negatif korelasyon ilişkisi içerisinde olduğu görülmektedir. Bu bulgulara dayanarak, MG hastalığı, hastaların kas oksijenasyonunu etkileyebileceği ve kas oksijenasyon değişikliklerinin fNIRS ile izlenebileceği düşünülmektedir. Bu yöntem klinik tanı ve izlem süreçlerinde potansiyel olarak kullanılabilir.

EK MATERYAL

https://www.noropsikiyatriarsivi.com/uploads/NPA_28877_TR_EK_MATERYAL.pdf

Etik Komite Onayı: Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Rapor No: 10840098-604.01.01-E.12654)

Bilgilendirilmiş Onam: Hasta ve sağlıklı katılımcılara çalışma protokolü hakkında bilgi verilerek onam formu imzalatılmış ve çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- EC, MA, EZK, FA, LH; Tasarım- EC, MA, EZK, FA, LH; Denetleme- FA, LH; Kaynaklar- FA, LH; Malzemeler- EC, FA, LH; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- EC, EZK, FA, LH; Analiz ve/veya Yorum- EC, MA, EZK, FA, LH; Literatür Taraması- EC, MA; Yazıyı Yazan- EC, MA; Eleştirel İnceleme- EC, MA, EZK, FA, LH.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için özel bir fon alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Drachman DB, Amato AA. Myasthenia Gravis And Other Diseases Of The Neuromuscular Junction. In: Hauser SL, Josephson SA, editors. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*, 4e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018. Available from: <http://neurology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1161369614>
- Ko SF, Huang CC, Hsieh MJ, Ng SH, Lee CC, Lee CC, et al. 31P MR spectroscopic assessment of muscle in patients with myasthenia gravis before and after thymectomy: Initial experience. *Radiology*. 2008;247:162–169. [Crossref]
- Dinçer A. Myasthenia Gravisli Olgularda T Hücre Subtiplerinde TRAIL/TRAIL Reseptörlerinin Ekspresyonu (Expression Profiles of TRAIL/TRAIL Receptors on T Cell in Patients with Myasthenia Gravis). Çukurova Üniversitesi; 2012.
- Ke L, Li Q, Song J, Jiao W, Ji A, Chen T, et al. The mitochondrial biogenesis signaling pathway is a potential therapeutic target for myasthenia gravis via energy metabolism (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22. [Crossref]
- Wariar R, Gaffke JN, Haller RG, Bertocci LA. A modular NIRS system for clinical measurement of impaired skeletal muscle oxygenation. *J Appl Physiol*. 2000;88:315–325. [Crossref]
- Sander M, Chavoshan B, Harris SA, Iannaccone ST, Stull JT, Thomas GD, et al. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97:13818–13823. [Crossref]
- Grassi B, Marzorati M, Lanfranconi F, Ferri A, Longaretti M, Stucchi A, et al. Impaired oxygen extraction in metabolic myopathies: Detection and quantification by near-infrared spectroscopy. *Muscle and Nerve*. 2007;35:510–520. [Crossref]
- Allart E, Olivier N, Hovart H, Thevenon A, Tiffreau V. Evaluation of muscle oxygenation by near-infrared spectroscopy in patients with Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2012;22:720–727. [Crossref]
- Olivier N, Boissière J, Allart E, Mucci P, Thevenon A, Daussin F, et al. Evaluation of muscle oxygenation by near infrared spectroscopy in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:47–55. [Crossref]
- Hamaoka T, McCully KK, Quaresima V, Yamamoto K, Chance B. Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. *J Biomed Opt*. 2007;12:062105. [Crossref]
- Weng W-C, Chen J-C, Lee C-Y, Lin C-W, Lee W-T, Shieh J-Y, et al. Cross-section and feasibility study on the non-invasive evaluation of muscle hemodynamic responses in Duchenne muscular dystrophy by using a near-infrared diffuse optical technique. *Biomed Opt Express*. 2018;9:4767. [Crossref]
- Van Beekvelt MCP, Colier WJNM, Wevers RA, Van Engelen BGM. Quantitative measurement of oxygen consumption and forearm blood flow in patients with mitochondrial myopathies. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2000;313–319. [Crossref]
- Chung S, Rosenberry R, Ryan TE, Munson M, Dombrowsky T, Park S, et al. Near-infrared spectroscopy detects age-related differences in skeletal muscle oxidative function : promising implications for geroscience. *Physiol Rep*. 2018;6:1–7. [Crossref]
- Grassi B, Quaresima V. Near-infrared spectroscopy and skeletal muscle oxidative function in vivo in health and disease : a review from an exercise physiology perspective. 2016;21. [Crossref]
- Jones S, Chiesa ST, Chaturvedi N, Hughes AD. Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. *Artery Res*. 2016;16:25–33. [Crossref]
- Osserman KE, Kornfeld P, Cohen E, Genkins G, Mendelow H, Goldberg H, et al. *Studies in Myasthenia Gravis: Review of Two Hundred Eighty-Two Cases at The Mount Sinai Hospital, New York City*. AMA Arch Intern Med. 1958;102:72–81.
- Coşkun E, Soğukkanlı Kadak K, Aysal F, Hanoğlu L. Biceps Brachii Kası'nın Egzersiz ve Dinlenme Durumlarındaki Oksijenizasyonu ve Oksijenizasyondaki Farklılıkların Çok Kanallı fNIRS ile Değerlendirilmesi. İçinde: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 45 Ulusal Fizyoloji Kongresi. 2019. p. 103.
- Byung KP, Yong BS, Ko HY, Jae HP, Baek SY. Anatomic motor point localization of the biceps brachii and brachialis muscles. *J Korean Med Sci*. 2007;22:459–462. [Crossref]
- Huppert TJ, Diamond SG, Franceschini MA, Boas DA. HomER: a review of time-series analysis methods for near- infrared spectroscopy of the brain. *Appl Opt*. 2009;48:280–298.
- Van Ginderdeuren E, Caicedo A, Taelmans J, Goemans N, Van Den Hauwe M, Naulaers G, et al. Differences in contraction-induced hemodynamics and surface emg in duchenne muscular dystrophy. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2016. p. 71–77. [Crossref]
- Ferrari BM, Muthalib M, Quaresima V. The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology : recent developments. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci*. 2011;369:4577–4590. [Crossref]
- Rooney S, Wood L, Moffat F, Paul L. Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:276–282. [Crossref]
- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: Cellular mechanisms. Vol. 88, *Physiological Reviews*. American Physiological Society; 2008. p. 287–332. [Crossref]
- Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:935–940. [Crossref]
- Şaylı Ö, Biçer B, Uzun S, Pelvan O, Akin A, Çotuk B. Yakın Kızılaltı Spektroskopisi ve Yüzeysel Elektromiyografi Kullanarak Kas Yorgunluğu İnceleme Çalışmaları. *Clin Exp Heal Sci*. 2011;1:17–25.