

T.C.
BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANA BİLİM DALI

FİBROMİYALJİ HASTALARINDA TRANSKUTANEAL VAGUS SİNİR
UYARIMININ EGZERSİZ PERFORMANSI ÜZERİNE ETKİSİ

DOKTORA TEZİ
KEREM KARAGÖZ

İSTANBUL 2024

T.C.
BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZİYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANA BİLİM DALI

FİBROMİYALJİ HASTALARINDA TRANSKUTANEAL VAGUS SİNİR
UYARIMININ EGZERSİZ PERFORMANSI ÜZERİNE ETKİSİ

DOKTORA TEZİ
KEREM KARAGÖZ

TEZ DANIŞMANI
ALİ VEYSEL ÖZDEN

İSTANBUL 2024

DOKTORA TEZ SAVUNMA ONAY FORMU

Adı Soyadı	Kerem Karagöz
Öğrenci No	1702098
Program Adı	FİZİYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON
Tezin Adı	FİBROMİYALJİ HASTALARINDA TRANSKUTANEAL VAGUS SİNİR UYARIMININ EGZERSİZ PERFORMANSI ÜZERİNE ETKİSİ
Tez Savunma Tarihi	24.05.2024

Bu tezin Doktora tezi olarak gerekli şartları yerine getirmiş olduğu Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tarafından onaylanmıştır.

Doç. Dr. Yücel Batu SALMAN

Enstitü müdürü

Bu Tez tarafımızca okunmuş, nitelik ve içerik açısından bir Doktora tezi olarak yeterli görülmüş ve kabul edilmiştir.

Doktora Tez Savunma Jürisi			
Tez Sınav Jürisi	Unvanı Adı Soyadı	Kurumu	İmza
Tez Danışmanı	Dr.Öğr.Üyesi Ali Veysel ÖZDEN	Bahçeşehir Üniversitesi	
Tez İzleme Komitesi Üyesi (Kurum İçi)	Prof.Dr. Hasan Kerem ALPTEKİN	Bahçeşehir Üniversitesi	
Tez İzleme Komitesi Üyesi (Kurum Dışı)	Prof.Dr. Jülide ÖNCÜ ALPTEKİN	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	
Üye (Kurum İçi)	Dr.Öğr.Üyesi Hazal GENÇ	Bahçeşehir Üniversitesi	
Üye (Kurum Dışı)	Dr.Öğr.Üyesi Ferit AKKURT	Fenerbahçe Üniversitesi	

Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.

Ad, Soyad: Kerem KARAGÖZ

ÖZET

FİBROMİYALJİ HASTALARINDA TRANSKUTANEAL VAGUS SİNİR UYARIMININ EGZERSİZ PERFORMANSI ÜZERİNE ETKİSİ

Karagöz, Kerem

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Doktora Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ali Veysel ÖZDEN

Haziran 2024, 66 sayfa

Transauriküler vagus sinir stimülasyonu (TAVSS) vagusun auriküler dalının non-invaziv olarak uyarılmasını sağlayan pratik bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmanın amacı fibromiyalji sendromunda (FMS) TAVSS'nin uyku, depresyon, anksiyete, otonom fonksiyon ve egzersiz performansı üzerindeki etkisine bakmaktır. FMS tanılı 90 birey (81 kadın 9 erkek) randomizasyon yoluyla 3 gruba ayrıldı. Her üç grupta da uygulamalar iki hafta, haftada 5 gün olacak şekilde toplam 10 seans uygulandı. Vagus sinir uyarımı VAGUSTİM cihazı ile yapıldı. Katılımcıların uygulama öncesi ve sonrası üç kg dumbell ile algılanan eforun derecesi (RPE) ve rezervdeki tekrar (RIR) RPE 8, RIR 2 olacak şekilde fleksiyon ve ekstansiyon tekrarları kaydedildi. Katılımcılara müdahale öncesi ve sonrası Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Fibromiyalji etki anketi (FEA) Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) Pittsburgh Uyku Kalitesi Indexi (PUKİ) uygulandı. Otonomik yanıtlar HRV Elite PolarH10 cihazı ile ölçüldü. Grup içi yapılan karşılaştırmalarda; her üç grupta da depresyon, anksiyete, uyku, fibromiyalji etki anketi test sonuçları, sistolik ve diyastolik kan basıncı azaldı ($p<0,05$). Ancak gruplar arası karşılaştırmalarda bu parametrelerde herhangi bir uygulamanın diğerine üstünlüğü saptanmadı ($p>0,05$). Parasempatik sistem belirteçlerinden olan RMSSD, pNN50 ve HF değerinde artma, sempatik sistem belirteçlerinden olan LF değerinde azalma ve sempatovagal denge belirteci olan LF/HF oranında azalma saptandı ($p<0,05$). ÇKV grubunun egzersiz tekrar sayısı TKV

grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,045$) EV grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p=0,987$). Sonuç olarak hem vagal uyarımın hem de ev egzersiz programının egzersiz performansını artırdığı FMS'nin klinik belirtilerinde iyileşme sağladığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji Sendromu, Vagus Siniri, Transkutanöz Auriküler Vagus Sinir Stimülasyonu, Kalp Hızı Değişkenliği, Egzersiz Performansı



ABSTRACT

EFFECT OF TRANSCUTANEAL VAGUS NERVE STIMULATION ON EXERCISE PERFORMANCE IN FIBROMYALGIA PATIENTS

Karagöz, Kerem

Physiotherapy and Rehabilitation Phd Program Thesis

Supervisor: Asst. Prof. Ali Veysel ÖZDEN

June 2024, 66 pages

Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (TAVNS) is a practical treatment method that allows non-invasive stimulation of the auricular branch of the vagus nerve. The aim of this study is to investigate the effects of TAVNS on sleep, depression, anxiety, autonomic function, and exercise performance in fibromyalgia syndrome (FMS). Ninety individuals diagnosed with FMS (81 female, 9 male) were randomized into 3 groups. In all three groups, interventions were administered for a total of 10 sessions over two weeks, five days a week. Vagus nerve stimulation was performed using the VAGUSTIM device. Participants' perceived exertion with a three kg dumbbell, rated perceived exertion (RPE), and repetitions in reserve (RIR) were recorded for flexion and extension repetitions, targeting RPE 8, and RIR 2 before and after the intervention. Participants were assessed using the Beck Depression Inventory (BDI), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) before and after the intervention. Autonomic responses were measured using the HRV Elite PolarH10 device. In within-group comparisons, depression, anxiety, sleep quality, fibromyalgia impact questionnaire scores, systolic and diastolic blood pressure decreased in all three groups ($p < 0.05$). However, there was no superiority of one intervention over the others in intergroup comparisons for these parameters ($p > 0.05$). An increase in the parameters of the

parasympathetic system, RMSSD, pNN50, and HF values, a decrease in the parameter of the sympathetic system, LF value, and a decrease in the sympathovagal balance parameter, LF/HF ratio were observed ($p<0.05$). The exercise repetition count in the CKV group was significantly higher than that in the TKV group ($p=0.045$), with no significant difference between the EV group ($p=0.987$). In conclusion, both vagal stimulation and home exercise programs improved exercise performance and clinical symptoms of FMS.

Keywords: Fibromyalgia Syndrome, Vagus Nerve, Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation, Heart Rate Variability , Exercise Performance



TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanmasında, içeriğinin düzenlenmesinde, sonuçların yorumlanmasında ve tezin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile yanımda olan yolumu aydınlatan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ali Veysel ÖZDEN'e,

Doktora eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında beni motive eden, fedakarlıklarıyla bu süreci kolaylaştıran, her zaman yanımda olan, sonsuz sevgisi, desteği ve sabrından dolayı biricik yol arkadaşım Uzm. Fzt. Busenur KARAGÖZ'e

Hayatımın her aşamasında yanımda olan desteklerini her zaman hissettiğim aileme sonsuz teşekkürler



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ	xii
RESİMLER LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
Bölüm 1	1
Giriş... ..	1
1.2 Çalışmanın Amacı.....	2
1.3 Hipotezler	2
1.4 Çalışmanın önemi	2
Bölüm 2	3
Alan Yazın Taraması.....	3
2.1 Fibromiyalji sendromu	3
2.2 Tarihçe	3
2.3 Epidemiyoloji	4
2.4 Etiyopatogenez	5
2.4.1 Genetik ve çevresel faktörler.....	5
2.4.2 İmmünolojik mekanizmalar.. ..	7
2.4.3 Santral ve periferik mekanizmalar.....	9
2.4.4 Periferik mekanizmalar	9
2.4.4.1 Kas yapısı ve işlevinde bozukluk.	9
2.4.5 Santral mekanizmalar	11
2.4.5.1 Uyku bozuklukları.. ..	11

2.4.5.2. Santral sensitizasyon.....	12
2.4.5.3 Nöroendokrin disfonksiyon.....	13
2.1.4.3.2 Otonomik disfonksiyon.	15
2.1.5 Klinik semptomlar.	16
2.1.6 Tanı kriterleri.....	16
2.2 Otonom Sinir Sistemi.....	21
2.2.1 Sempatik sinir sistemi.	22
2.2.2 Parasempatik sinir sistemi.....	23
2.2.3 Enterik sinir sistemi..	24
2.3 Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu ve Değerlendirilmesi.....	24
2.4 Vagus Siniri.....	25
2.5 Vagus Sinir Stimülasyonu.....	26
Bölüm 3	29
Araştırma Modeli	29
3.1 Çalışmanın özet akışı	29
3.2 Ev Egzersiz Tedavisi.....	29
3.3 Evren ve Katılımcılar.....	30
3.4 Dahil Edilme Kriterleri	30
3.5 Dahil Edilmeme Kriterleri.....	31
3.6 Veri toplama araçları.....	33
3.6.1 Demografik bilgiler.....	33
3.6.2 Nabız ve tansiyon.	33
3.6.3 Yorgunluk Protokolü..	33
3.6.4 Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi.	34
3.6.5 Vagus sinir stimülasyonu.	36
3.6.6 Anket değerlendirmeleri	38

3.6.6.1 Fibromiyalji etki anketi.....	38
3.6.6.2 Beck Depresyon ölçeği.	38
3.6.6.3 Beck anksiyete ölçeği (BAÖ).	38
3.6.6.4 Pittsburgh Uyku Anketi.	38
3.7 Verilerin Analiz İşlemleri.....	39
Bölüm 4	40
Bulgular	40
Bölüm 5	59
Tartışma	59
Bölüm 6	68
Sonuç ve Öneriler.....	68
KAYNAKÇA.....	70

TABLÖLAR LİSTESİ

TABLÖLAR

Tablo 1 Çalışmanın Akış Diyagramı	32
Tablo 2 Algılanan Yorgunluk Ölçeği	34
Tablo 3 Katılımcıların Demografik Verileri	40
Tablo 4 RMSDD Değerlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 5 RMSSD Farklarının Değerlendirilmesi.....	42
Tablo 6 PNN50 Değerlerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 7 PNN50 Farklarının Değerlendirilmesi	44
Tablo 8 LF Değerlerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 9 LF Farklarının Değerlendirilmesi	46
Tablo 10 HF Değerlerinin Karşılaştırılması.....	47
Tablo 11 HF Farklarının Değerlendirilmesi	48
Tablo 12 LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 13 LF/HF Farklarının Değerlendirilmesi	51
Tablo 14 Egzersiz Tekrar Sayılarının Değerlendirilmesi.....	51
Tablo 15 Nabız Değerlendirilmesi.....	52
Tablo 16 FEA Değerlendirilmesi.....	53
Tablo 17 BAÖ Değerlendirilmesi.....	53
Tablo 18 BDÖ Değerlendirilmesi.....	55
Tablo 19 PUKİ Değerlendirilmesi.....	56
Tablo 20 Diastolik kan basınçlarının değerlendirilmesi	57
Tablo 21 Sistolik kan basınçlarının değerlendirilmesi	58

RESİMLER LİSTESİ

RESİMLER

Resim 1 Fibromiyalji Sendromu ACR 1990 Klasifikasyon Kriterleri	17
Resim 2 Fibromiyalji Sendromu ACR 2010 Tanı Kriterleri.....	18
Resim 3 Fibromiyalji Sendromu ACR 2016 Tanı Kriterleri.....	20
Resim 4 Fibromiyalji Sendromu ACR 2016 Tanı Kriterleri.....	31
Resim 5 Omron tansiyon ölçme cihazı	33
Resim 6 PolarH10 Cihazı.....	35
Resim 7 Elite HRV Ara Yüzü	36
Resim 8 Vagustım Cihazı.....	37
Resim 9 VAGUSTİM ile Transauriküler vagus sinir uyarımı	37

KISALTMALAR LİSTESİ

5HTT	Serotonin Taşıyıcı Gen
ACR	Amerika Romatoloji Derneği
ACTH	Adrenokortikotropin salgılatıcı hormon
ANA	Antinükleer antikor
AS	Ankilozan Spondilit
ATP	Adenozin trifosfat
COMT	Katekolamin Metil Transferaz
CRH	Kortikotropin salıcı hormon
ÇKV	Çift Kulak Vagus
DST	Deksametazon Supresyon Testi
EEG	Elektroensefalografi
EMG	Elektromyografi
ESS	Enterik Sinir Sistemi
EV	Ev Egzersizi
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
FEA	Fibromiyalji Etki Anketi
FMRI	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
FMS	Fibromiyalji Sendromu
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GH	Büyüme Hormonu
GHRH	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GİS	Gastro İntestinal Sistem
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HPA	Hipotalamik pitüiter adrenal
HRV	Kalp Hızı Değişkenliği

Hz	Hertz
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL- 1Ra	Interlokin 1 reseptör antikoru
IL-1	Interlokin 1
IL-2	Interlokin 2
IL-6	Interlokin 6
IL-8	Interlokin 8
LH	Litüenizan Hormon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OSS	Otonomik Sinir Sistemi
PNN50	Birbirinden 50 ms'den fazla farklılık gösteren ardışık NN intervallerinin yüzdesi
RA	Romatoid Artrit
REM	Hızlı göz hareketleri
RIR	Rezervdeki tekrar
RMSDD	Ardışık normal R-R aralıkları arasındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü
RPE	Algılanan eforun derecesi
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
TAVSS	Transauriküler Vagus Sinir Stimülasyonu
TENS	Transkuteneal Elektriksel Sinir Stimülasyonu
TKV	Tek Kulak Vagus
TNF	Tümör nekrotizan faktör
TSH	Tiroit Stimulan Hormon
VSS	Vagus Sinir Stimülasyonu

Bölüm 1

Giriş

Fibromiyalji sendromu (FMS), sebebi belirsiz yaygın vücut ağrısı, belirli anatomik bölgelerde hassas noktalar, azalmış ağrı eşiği, başta boyun ve bel bölgesi olmak üzere tüm vücutta tutukluk, uyku bozuklukları, yorgunluk ve psikolojik yakınmalar ile birlikte görülen kronik eklem dışı kas iskelet sistemi hastalığıdır. FMS'li bireylerde sempatik hiperaktivitenin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(Martínez-Martínez, Mora, Vargas, Fuentes-Iniestra, & Martínez-Lavín, 2014). Fibromiyalji hastalarında manyetik rezonans spektroskopi kullanılarak yapılan çalışmalarda bozulmuş kas metabolizması ve/veya mikrodolaşım bozukluğu bulunmuştur. Fibromiyalji hastalarında kontrol grubuna göre dinamik egzersizi takiben daha düşük kas vaskülarizasyonu görülmüştür(Lund, Kendall, Janerot-Sjöberg, & Bengtsson, 2003). Fibromiyalji hastalarında egzersiz gibi farklı stresörlere karşı bazal sempatik hiperaktivitenin sempatik hiporeaktiviteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir(Elvin, Siösteen, Nilsson, & Kosek, 2006).

Parasempatik liflerin yüzde 80'i, homeostazı korumaya hizmet eden vagus siniri içinde seyrederek vücudun tüm göğüs ve karın bölgelerine dağılmaktadır(Gökçe et al., 2018). Egzersizle birlikte parasempatik sistem geri çekilmekte ve sempatik sistem yükselmektedir. Bu şekilde kişi egzersize karşı vücut dengesini sağlamaktadır. Fibromiyalji hastalarında yüksek olan sempatik sistem nedeniyle sempatik sistem rezervi düşük kalmakta, egzersiz kapasitesi de buna bağlı olarak düşmektedir. Bu çalışmalara göre fibromiyalji hastalarında bazal sempatik aktivitenin düşmesi, bazal parasempatik aktivitenin yükselmesi gerekliliği görülmektedir. Vagus sinirinin auriküler dalının non-invaziv uyarılmasıyla ilgili yapılan bir çalışmada, bu uyarımın artmış sempatik sinir aktivitesiyle karakterize edilen durumlarda arzu edilen kalp hızı değişkenliğini artırabildiği ve sempatik çıkışı azaltabildiği bulunmuştur. Bu nedenle bu uyarımın insan fizyolojisini uyarabildiği ve invaziv vagus sinir uyarımına (VSS) basit ve ucuz bir alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır(Clancy et al., 2014).

1.2 Çalışmanın Amacı

Çalışmamızın amacı FMS'li hastalarda, bilateral ve unilateral (sol kulak) transauriküler vagus sinir stimülasyonu (TAVSS) ve ev egzersiz programının uyku, anksiyete, depresyon, egzersiz performansı ve otonomik fonksiyon belirteçlerinden kalp hızı değişkenliği (HRV) parametreleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

1.3 Hipotezler

H₁₀: FMS hastalarında ev egzersiz programı parasempatik sinir sistemi üzerinde etkin değildir.

H₁₁: FMS hastalarında ev egzersiz programı parasempatik sinir sistemi üzerinde etkindir.

H₂₀: FMS hastalarında TAVSS uygulaması parasempatik sinir sistemi üzerinde etkin değildir.

H₂₁: FMS hastalarında TAVSS uygulaması parasempatik sinir sistemi üzerinde etkindir.

H₃₀: FMS hastalarında TAVSS uygulamasının egzersiz performansı üzerine etkisi ev egzersiz programı ile aynı değildir.

H₃₁: FMS hastalarında TAVSS uygulamasının egzersiz performansı üzerine etkisi ev egzersiz programı ile aynıdır.

1.4 Çalışmanın önemi

Bu çalışmanın literatüre katkısı FMS olan bireylerde non-invaziv auriküler vagus sinir stimülasyonunun depresyon, uyku, anksiyete, kan basıncı, kalp hızı değişkenliği ve egzersiz performansı üzerindeki etkinliğini ortaya koymaktır. Daha önceki çalışmalarda transauriküler vagus sinir stimülasyonunun birçok hastalık üzerine olumlu etkileri olduğu görülmektedir. Transauriküler vagus sinir stimülasyonunun egzersiz performansına etkisine elit sporcular üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda bakılmasına rağmen yapılan literatür taraması sonucunda Fibromiyalji sendromu olan bireylerde, transauriküler vagus sinir stimülasyonunun egzersiz performansına etkisinin araştırıldığı bir çalışma tespit edilmemiştir. Çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma olması sebebiyle sonuçları önemlidir.

Gelecekte daha fazla örneklemele daha uzun takipli çalışmalar yapılması açısından teşvik edicidir.

Bölüm 2

Alan Yazın Taraması

2.1 Fibromiyalji sendromu

Fibromiyalji Sendromu (FMS) hassas noktalarla karakterize kronik ağrı, yorgunluk, uyku problemleri, duygu durum değişikliği ve bilişsel bozukluğun da görülebildiği toplumda sıklıkla karşılaşılan klinik bir sendromdur(Arnold et al., 2004; Dan Buskila, 2009). Hastalığa sabah tutukluğu, parestezi, anksiyete, baş ağrısı, irritabl barsak sendromu, temporomandibular eklem disfonksiyonu ve raynaud fenomeni gibi semptomlar eşlik edebilmektedir(Wolfe et al., n.d.).

2.2 Tarihçe

İngiliz nörolog Sir William Gowers 1904 yılında yaygın kas iskelet sistemi ağrılarının fibröz dokulardaki iltihap olduğu fikrini öne sürerek “fibrozit” terimini ortaya atmıştır(Harris & Clauw, 2008). Ancak 1970’li yıllarda yapılan çalışmalarda bu dokularda inflamasyon olmaması sebebi ile “fibrozit” yerine Symthe ve Moldofsky tarafından fibröz doku (fibro) kasta (miyo) ağrı (algia) anlamına gelen “fibromiyalji” terimi kullanılmaya başlanmıştır(Moldofsky, Scarisbrick, England, & Smythe, 1975). Ülkemizde ise 1981 yılında Yunus ve ark. tarafından yapılan klinik bir çalışma sonucunda inflamasyon olmaması sebebi ile fibrozit yerine fibromyalji teriminin kullanılması fikri ortaya atılmıştır (M. Yunus, Masi, Calabro, Miller, & Feigenbaum, 1981).

Hastalık için geliştirilen ilk tanı kriteri 1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından oluşturulmuş ve 2010 yılında bu kriterler yine ACR tarafından revize edilmiştir(Wolfe et al., 2011, 2010). 2011 yılında yine Wolfe ve ark. modifiye tanı kriterlerini de oluşturmuşlardır. Bennet ve ark. tarafından 2013 yılında

ağrı ile ilgili daha fazla alanın sorgulandığı alternatif tanı kriterleri yayınlanmıştır(Bennett et al., 2014).

2.3 Epidemiyoloji

Fibromiyalji sendromu, osteoartritten sonra en sık görülen romatizmal hastalıktır. Kullanılan tanı kriterlerinin farklılığına göre prevalansı %2-8 arasında değişmektedir(Siracusa, Di Paola, Cuzzocrea, & Impellizzeri, 2021). 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada fibromiyalji sendromunun dünya nüfusunun %2.10'unu, Avrupa nüfusunun %2.31'ini, İspanya nüfusunun %2.40'ını etkilediği bulunmuştur. Yine bu çalışmada fibromiyalji sendromu bulunan kişilerde anlamlı derecede yaşam kalitesi kaybı görüldüğü bildirilmiştir(Cabo-Meseguer, Cerdá-Olmedo, & Trillo-Mata, 2017). Fibromiyalji her cinsiyet ve yaşta görülebilmektedir. Erkeklerle göre kadınlarda daha yaygındır ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır(Bhargava & Hurley, 2023). Fibromiyalji sendromunda ortalama tanı yaşı 47'dir ve kadın erkek oranı 2:1'dir(C. J. Jones, Rutledge, & Aquino, 2010). Ülkemizde Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada genel prevalans %8.8, kadınlarda %12.5, erkeklerde %5.5 olarak bulunmuştur(Turhanolu et al., 2008). 20 ile 55 yaş arasındaki çoğu kadında görülen genel kas-iskelet sistemi ağrısının en sık nedeni fibromiyaljidir(Brill et al., 2012). Ülkemizde 65-80 yaş arasındaki 100 kişilik geriatrik popülasyonda yapılan çalışmada fibromiyalji oranı %31 bulunmuştur(Garip, Öztaş, & Güler, 2016). Okul çağındaki çocukların %2-6.1'inde fibromiyalji sendromu olduğu düşünülmektedir(Kashikar-Zuck & Ting, 2014; Sherry et al., 2015). Bir çalışmada çocuk romatoloji kliniğine başvuran hastaların %7-15'inde juvenil fibromiyalji sendromu bildirilmiştir(Kashikar-Zuck & Ting, 2014). Ülkemizde çorum bölgesinde yaşları 9-17 arasında değişen 476 çocuk ve adölesan ile yapılan araştırmada %7.35'inde juvenil fibromiyalji sendromu bulunmuştur(Çagliyan Türk & Şahin, 2020). Marques ve arkadaşlarının 2017 yılındaki fibromiyalji prevalansı literatür derlemesi güncellemesinde kentsel alana göre kırsal alanda prevalans daha yüksek olmaya eğilimli bulunmuştur(Marques, Santo, Berssaneti, Matsutani, & Yuan, 2017). Kore'de birinci basamak sağlık merkezine başvuranlar arasında yapılan çalışmada kullanılan tanı kriterine göre prevalans %1.7 ve %2.3 bulunmuştur(Kim, Kim, & Kim, 2012).

2.4 Etiyopatogenez

2.4.1 Genetik ve çevresel faktörler. FMS diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi çevresel faktörlerden etkilenmektedir ve bu faktörler genetik zemini hazırlayıcı rol oynamaktadır. Fiziksel stres, psikososyal stres, kimyasal maddeler, travmalar ve enfeksiyonlar sendromun gelişmesinde rol oynayan çevresel faktörlerdendir. Aynı anda veya farklı zamanlarda üst üste maruz kalınan stresörler FMS semptomlarının artışı açısından risk oluşturmaktadır(McLean & Clauw, 2004). Fiziksel hasar, travma, cerrahi girişim sonrası hastaların %14 -24 'ünde Fibromyalji sendromu geliştiği görülmüştür(Greenfield, Fitzcharles, & Esdaile, 1992). Servikal bölge travmalarından biri olan Whiplash sendromlu bireylerde ilerleyen zamanlarda FMS gözlenmiştir(D. Buskila & Neumann, 2000; Elert, Aspegren Kendall, Larsson, Månsson, & Gerdle, 2001). Yapılan bir çalışmada servikal travmalar ve alt ekstremitelerde kırıklarından sonraki bir yıl içerisinde FMS oluşma riskinin 10 kat arttığı bulunmuştur(Kasch, Bach, Stengaard-Pedersen, & Jensen, 2003).

Yapılan bazı çalışmalarda çeşitli viral enfeksiyonların FMS ile ilişkili olduğu bildirilse de net bir şekilde kanıtlanamamıştır. HIV, Hepatit C, Epstein Barr virüsü, Borrelia Burgdorferi parvovirüs B19, Coxackie virüs sonrası FMS görülmekle beraber bu enfeksiyonlar kronik yorgunluk sendromu ile daha ilişkili bulunmuştur(Berg, Naidess, & Simms, 1993; Bradley, 2009b). Al- Allaf ve arkadaşları tarafından anket yoluyla yapılan bir çalışmada, 152 kontrol - 136 FMS hastasının hastalık başlangıcından önceki fiziksel travmaya maruz kalma oranlarına bakıldığında 53 FMS hastasının (%39) kontrol grubunun 36'sına (%24) kıyasla hastalığın başlangıcından önceki 6 ay içerisinde fiziksel travmaya maruz kaldıkları bulunmuştur(Al-Allaf et al., 2002). Bennet ve arkadaşları tarafından 2596 katılımcı ile (4 yıldır FMS semptomları olan orta yaşlı kafkas kadınlar) Ulusal Fibromiyalji Derneği tarafından oluşturulan anket yoluyla yapılan bir çalışmanın sonucunda FMS başlangıcı ile ilişkili çevresel faktörler artan sırayla cerrahi öyküsü trafik kazaları ve fiziksel yaralanma olarak bulunmuştur(Bennett, Jones, Turk, Russell, & Matallana, 2007).

FMS etiyojisinde çevresel faktörlerin yanı sıra genetik ve ailesel faktörlerin de sendromun gelişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. FMS tanısı almış kişilerin aile üyelerinde de bu sendromun sıkça görülmesi araştırmacıları genetik ve ailesel faktörler üzerine çalışmalar yapmaya itmiştir. Birince derece akrabaları FMS tanısı almış

kişilerde FMS görülme olasılığının 8 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. FMS tanısı almış kişilerin birinci derece akrabalarında FMS görülme olasılığı %26 oranında bulunmuştur(Dan Buskila, 2007). FMS tanısı almış bir hastanın kardeşinde de FMS görülme olasılığı hesaplanmıştır ve bu olasılığın genele oranla 13.6 kat artmıştır(Chinn, Caldwell, & Gritsenko, 2016). FMS'li bir annenin çocuklarında da FMS görülebileceği Gür ve ark. tarafından bildirilmiştir(Ali Gur, Cevik, Nas, Sarac, & Ozen, 2006). Pellegrino ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada FMS tanısı almış kişilerin aile bireylerinde FMS görülme olasılığı %52 olarak bulunmuştur ve otozomal dominant bir geçiş olabileceği fikri öne sürülmüştür(Pellegrino, Waylonis, & Sommer, 1989). İkizler üzerine yaptıkları başka bir çalışmada kronik ağrı geliştirme riskinin %50 oranında genetik olduğu %50 oranında ise çevresel olduğu bulunmuştur. FMS tanısı almış kişilerde ailesel kümelenme görülmektedir ve bu kümelenme genetik faktörlerin FMS gelişimindeki rolünü destekler niteliktedir(Dan Buskila, 2009). FMS'li bir bireyin aile üyelerinde IBS, temporomandibüler eklem bozuklukları, migren ve bölgesel ağrı sendromlarına yatkınlık daha fazladır ve bu bireylerde azalmış ağrı eşiği görülmektedir. Azalmış ağrı eşiğine bağlı olarak artmış ağrı duyarlılığı genetik polimorfizmlerle ilişkilendirilmiştir.

FMS etiyopatogenezinde ailesel sıklığın yanında gen polimorfizminin de rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olsa da bu sendroma ilişkin spesifik bir gen bulunamamıştır ancak FMS riskini arttıran genlerin varlığı her geçen gün arttığı söylenebilir. 1999 yılında Yunus ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada insan lökosit antijeni (HLA) ile ilişkili bir genin FMS gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür(Muhammad B. Yunus et al., 1999). Dopaminerjik, katekolaminerjik ve serotoninerjik sistemler üzerine yapılan çalışmalar gen polimorfizmini gösterir nitelik taşıyıcılar da bu polimorfizmler başka bozukluklarla da ilişkili olabilmektedir(Dan Buskila, 2007). Serotonin taşıyıcı (5-HTT) genindeki tek bir nükleotid polimorfizminin ve ağrı yolunun inhibisyonunda rol alan aminlerin etkisiz hale getirilmesinde rolü olan katekolamin metil transferaz (COMT) geninin polimorfizmlerinin FMS hastalarında artan ağrı duyarlılığıyla ilişkilendirilebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(Bradley, 2009b). Adrenerjik gen polimorfizmi de FMS riski ile ilişkilendirilen genlerden biridir ve bu polimorfizm hastalığın gelişiminde sempatik sinir sisteminin rolünü açıklar nitelikte karşımıza çıkmaktadır(Chinn et al., 2016). Tüm bu kanıtlar fibromiyalji sendromunun

gelişiminde genetik faktörlerin etkisinin yadsınamaz olduğuna işaretler veya ciddi bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

2.4.2 İmmünolojik mekanizmalar. Romatoid artrit (RA), Ankilozan spondilit (AS), Sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu, gibi otoimmün bozukluklara sahip bireylerde FMS'nin sıkça görülmesi FMS de immünolojik bozuklukların patogeneizde rolü olduğunu desteklemektedir(Kötter, Neuscheler, Günaydin, Wernet, & Klein, 2007).

Yapılan çalışmalarda FMS semptomlarının grip sonrası ortaya çıktığına rastlanmıştır. Ayrıca Hepatit- C, HIV, Epstein Barr virüs, Coxacki virüs, Parvovirüs gibi çeşitli virüslerden sonra da FMS görülmüştür(Schaefer, 2003). Ablin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da Hepatit C – B ve HIV gibi viral enfeksiyöz ajanlar da FMS'nin patogeneizinde suçlanmıştır(J. Ablin, Neumann, & Buskila, 2008). Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda Parvovirüs B19 da FMS patogeneziyle ilişkili düşünülmüş olsa da son zamanlardaki çalışmalarda ilişkili olmadığı gösterilmiştir(J. N. Ablin, Shoenfeld, & Buskila, 2006).

FMS'nin sitokinlerle ilişkili olabileceğini ilk olarak 1988 yılında Wallace ve ark. ortaya koymuştur. interlökin 2 (IL-2) tedavisi alan kanser hastalarında fibromiyaljiye benzer semptomların olması onları bu fikire itmiştir(Wallace, Margolin, & Waller, 1988). Sitokinler pro inflamatuvar ve anti inflamatuvar olarak ikiye ayrılır ve FMS'li bireylerde pro-inflamatuvar yönde dengenin bozulduğu görülmektedir. Tümör nekrotizan faktör (TNF) ve interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 8 (IL-8) sitokinlerindeki artışın FMS'nin komorbiditeleriyle ilişkili olabileceği savunulmuştur. Coşkun ve ark. 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada pro-inflamatuvar sitokin artışının nöroenflamasyona yol açtığını ve nosiseptif girdiyi arttırarak FMS'de kronik ağrı, allodini ve hiperaljeziye neden olduğunu bildirmiştir(Coskun Benlidayi, 2019). FMS'li bireylerde IL-8 ağrı ve IL-6 hiperaljezi, yorgunluk ve depresyon semptomlarının gelişiminde rol almaktadır(Soyupek, Ilgün, Uslusoy Ay, Taş, & Adiloğlu, 2009). 2009 yılında yapılan uzun soluklu bir çalışmada, ilk dönemde FMS'li bireylerde kontrol grubuna kıyasla IL-8 seviyesi yüksek bulunurken, tedavi sonrası IL-8 in FMS'li bireylerde azalarak normal seviyeye döndüğü bulunmuştur. Bu azalan IL-8 ile ağrı şiddeti de azalmış, aralarında pozitif anlamlı bir korelasyon bulunmuştur(H. Wang, Buchner, Moser, Daniel, & Schiltenswolf, 2009). Pro inflamatuvar sitokin

retiminde kronik stresin de rolü olduğu bildirilmiştir(Dina, Levine, & Green, 2011). Sitokin ağındaki değişimler ile ağrı yakından ilişkilidir. FMS’li bireylerin serumlarında interlökin 1 reseptör antikoru (IL-1Ra) ve IL-8 (interlökin-8) seviyeleri daha yüksek bulunmuş, periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-6 (interlökin-6) ‘nın da önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir(Wallace et al., 2001). Sitokinlerin norjenik inflamasyona yol açarak sensitizasyon mekanizmaları üzerine etki ettiği ve ağrının işleniş ve algılanışında bozukluklar ortaya çıkardığı düşünülmektedir(Rodriguez-Pint, Agmon-Levin, Howard, & Shoenfeld, 2014).

Antinükleer antikor (ANA) FMS’li hastaların %11.5 ‘inde rastlanmıştır(Jensen et al., 2004). Yunus ve ark. tarafından yapılan çalışmada FMS’li bireylerde ANA pozitifliği toplum ile aynı sıklıkta bulunmuş, subjektif ağız kuruluğunun ise FMS’li bireylerde daha fazla olduğu belirtilmiştir(M. B. Yunus, Hussey, & Aldag, 1993). Tanısal marker olarak anti-polimer antikorlar FMS’li bireylerde araştırılmış, ancak ortaya çelişkili sonuçlar çıktığı için bu fıkirden vazgeçilmiştir(Ömer Nuri Pamuk & akir, 2007; Sarzi-Puttini et al., 2008).

2017 yılında yapılan bir derlemede Kortikotropin salıcı hormon (CRH) ve substans P, mast hücrelerinden IL-1 ve TNF- α salınmasını arttıarak ağrı duyarlılığına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir(Talotta et al., 2017).

Lyme hastalığında görülen çeşitli belirtiler FMS belirtileri ile benzerdir bu sebeple kronik lyme hastalığına FMS’nin eşlik edebileceği fıkri ne srlmştir(Dinerman & Steere, 1992). Buskila ve ark. FMS’nin Lyme hastalığı tarafından tetiklenebileceği ve aşılamanın da FMS’nin gelişiminde rolü olabileceğini bildirilmiştir(Dan Buskila, Atzeni, & Sarzi-Puttini, 2008).

FMS’li bireylerde tiroid otoimmnitesinde de artış tespit edilmiştir. Aktif enfeksiyonun direkt FMS’nu tetiklemediği, indirekt olarak salınan sitokinler ve immün mediatörler kaynaklı olduğu düşünülmektedir(eyler, Huser, & Sommer, 2011).

Bellato ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada FMS’li bireylerde koenzim Q10 eksikliğinin ve interlökin seviyelerinde artışın mitokondriyel hastalıklara neden olabileceği fıkri ne sürülmüş ve FMS’li bireylere Q10 verilmesi ile interlökin seviyelerindeki azalma ve semptomlarda iyileşme gözlemlenmiştir. Bu sebeple bu

sendromda mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun da rolü olabileceği düşünülmüştür(Cordero et al., 2014).

2.4.3 Santral ve periferik mekanizmalar. Santral ve periferik bazı faktörlerin etkileşimlerinin FMS'den sorumlu olduğu belirtilmiştir(“Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 1-2,” n.d.). Uyku bozukluğu, psikolojik stres,nöroendokrin bozukluklar, santral sensitizasyon santral etkenlerden kaynaklanırken, kas yapısı ve işlevindeki bozukluklar, fiziksel hareketsizlik, mekanik stres ya da travma, sempatik sistemin fazla çalışması ve kas mikrotravması periferik etkenlerdendir(Gür, 2008).

2.4.4 Periferik mekanizmalar

2.4.4.1 Kas yapısı ve işlevinde bozukluk. FMS hastalarında klinik belirtiler arasında ağrılarının sıkça olması araştırmacılara ağrının sebebinin kas kaynaklı olduğunu düşündürmüştür. Bundan dolayı kas dokusundaki anormallikler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Kronik ağrı ve egzersiz intoleransının oluşmasına kas vaskülarizasyonu ve metabolizmasındaki değişikliklerin neden olabileceği bulunmuştur(McIver et al., 2006).

Yapılan kas biyopsi çalışmaları sonucu kas liflerinde tip 2 atrofi ve tip 1 liflerde ekmek içi görüntüsü bulunmuştur(Ünal, 2014). Fms hastaları ile sağlıklı bireyler arasında yapılan bir çalışmada mr incelemelerinde fms hastalarının kaslarının sağlıklı bireylere oranla daha az kesit alanına sahip olduğu bulunmuştur ve kas kuvvetlerinde %30 azalma görülmüştür ve bunun sebebinin nöroendokrin ya da fiziksel inaktiviteye bağlı olabileceği belirtilmiştir(Nørregaard, Bülow, Vestergaard-poulsen, Thomsen, & Dannekiold-samsøe, 1995; Suhr, 2003).

Yapılan biyopsilerde, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektromiyografi (EMG) ve kas enzim düzeylerine bakılmış ancak anlamlı bir kas hasarı gösterilememiştir. Kas biyopsileri sonucunda nonspesifik bulgular bildirilmiştir; kaslarda fibriler düzensizlik,atrofik fibriller ve mitokondirlerin kristalarında düzensiz bir paterne rastlanmıştır(Giacomelli et al., 2013).

FMS de kaslarda görülen değişikliklerin ağrıya ikincil olduğu ve hastaların sedanter bir yaşam sürmelerine sekonder olarak geliştiği de söylenmektedir(Akyol, Ulus, Tander, Bilgici, & Kuru, 2013). Kas lifi yapısındaki düzensizlikler, inflamatuvar bulgular, ATP ve kreatin fosfat düzeylerinde ve mitokondriyal proliferasyonda

azalmalar periferik mekanizmaları göstermektedir (Staud, 2007). FMS'nin küçük lif polinöropatisi ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (Lawson, Grewal, Hackshaw, Mongiovi, & Stino, 2018; Üçeyler et al., 2013)

Bennet 1997 yılında yaptığı bir çalışmada FMS hastalarında ağrının periferik olduğunu gösteren kassal bulguların varlığını göstermiştir (Bennet, 1998);

- Hastanın ağrılı bölgeyi göstermesi,
- Egzersiz sonrası ağrının artması (tipik olarak 24 saat sonra),
- Epidural blok sonrası ağrının azalması,
- Karakteristik miyalji odakları (hassas nokta) olması,
- Yüksek enerjili fosfat düzeylerinde fokal azalmalar,
- Hassas nokta bölgelerinde kas oksijenizasyonunun bozulması,
- Hassas nokta bölgelerinde iğne EMG aktivitesinde artma saptanması şeklindedir.

Bengtsson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada trapezius kasında adenosin monofosfat ve kreatinin seviyelerinde artış bulunurken adenosin trifosfat, adenosin difosfat ve fosfokreatin seviyelerinde azalma, kırmızı fibrillerde yırtılmalar bulunmuştur. Bu çalışma FMS hastalarında ağrının kas kökenli olabileceği fikrini destekler niteliktedir (Ann Bengtsson, Henriksson, & Larsson, 1986).

Çeşitli çalışmalar, kaslarda uzun süre devam eden gerginlik ile bunların dolaşımındaki bozulmanın FMS'da ağrı semptomlarını aydınlatılabileceğini ifade etmektedir. Egzersiz sırasında, sağlıklı bireylere kıyasla FMS'li bireylerin kaslarındaki kan akımı daha düşük düzeyde bulunmuştur. Ancak FMS'li bireylerde kas gerilme seviyeleri ile ağrı arasında bir bağlantı kurulamamıştır (Gür, 2008).

FMS'li bireylerde ağrının bölgesel vazomotor düzensizlik sebebiyle oluşan kas hipoperfüzyonuna bağlı geliştiğini öne süren bir çalışma mevcuttur. Bu çalışma ile ağrının vazomotor düzensizliği ve kastaki vazokonstriksiyonla indüklenebileceği, düşük seviyeli iskemi ve metabolik sekelinin ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. FMS'li bireylerin ağrılarını fiziksel aktivite gibi vazodilatör etkiler kas perfüzyonunu arttırarak hafifletir (Katz, Greene, Ali, & Faridi, 2007).

2.4.5 Santral mekanizmalar

2.4.5.1 Uyku bozuklukları. Uyku kalitesindeki azalma ile ağrı hassasiyetinin arttığı bilinmektedir. FMS'li bireylerde uyku düzeninde bozukluklar vardır sık sık uyanma ve uykuya dalışta problemler görülmektedir. İlk olarak bu konuda Moldofsky ve ark. bir çalışma yapmış ve FMS'li bireylerin elektroensefalografi (EEG) lerinde uyku sırasında anormal paternlere rastlamıştır(Moldofsky et al., 1975).Göreceli olarak alfa dalgalarının delta dalgalarının üzerine süperpoze olması ile oluşan bu anormal paternin FMS'ye özgü olmadığı bir çok hastalıkta görülebildiği saptanmıştır. Ancak yine de uyku kalitesinin bir sonraki gündeki ağrı şiddeti için önemli bir parametre olduğu yadsınamaz bir gerçektir (MacFarlane, Shahal, Mously, & Moldofsky, 1996; ÖZÇETİN, 2014).

FMS'li bireylerde non (hızlı göz hareketleri) REM 3. Ve 4. Evrede delta dalgalarında anormallik saptanmıştır. Normal EEG'den elde edilen düşük frekans-yüksek amplitüdlü delta dalgalarının yerini uyanma anında ve REM sırasında görülen yüksek frekanslı düşük amplitüdlü alfa dalgaları alır. Bu uyku bozukluğu 'alfa-delta uykusu' olarak tanımlanmıştır(Branco, Atalaia, & Paiva, 1994). Ve bu sebeple FMS'Lİ bireylerde rahatlatıcı bir uyku görülmez. FMS'li bireyler sabahları güne huzursuz olarak, dinlenemeden başlamaktadır(Diaz-Piedra, Di Stasi, Baldwin, Buela-Casal, & Catena, 2015). FMS'li bireylerde yapılan polisomnografik inceleme sonucunda uykularının non REM evresindeki delta/alfa oranının düşük olduğu bulunmuştur(Rosenfeld, Rutledge, & Stern, 2015).FMS mi uyku bozukluğuna yol açar yoksa uyku bozukluğu mu FMS'ye yol açar bu konu net değildir. Ağrı, uyku bozukluğunun hem sebebi hem de sonucu olarak gözükmektedir(Rosenfeld et al., 2015) Yapılan bir çalışmada FMS'li bireylerin %99'unda zayıf bir uyku kalitesi olduğu saptanmıştır. 2009 yılında yapılan bir çalışmada ise FMS'li bireylerde gecelik uyku süresi ortalama 5 saat olarak rapor edilmiştir(D. & G., 2009).

FMS'li bireylerde geceleri uykudan uyanma sıklığı artmış bulunmuştur ve bunun sebebinin apne – hipoapne ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(Jennum, Drewes, Andreasen, & Nielsen, 1993). Substan P, serotonin ve endorfinin ağrı ve uyku ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve FMS'li bireylerde bunların miktarlarında değişimler olduğu bilinmektedir. Bir serotonin metaboliti olan melatoninin FMS'li bireylerde uyku saatlerinde kontrol grubuna kıyasla %31 oranında daha az salgılandığı tespit edilmiştir(Rosenfeld et al., 2015; Wikner, Hirsch, Wetterberg, & Röjdmarm, 1998).

Yu-Lin Wu ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan meta-analiz çalışmasında FMS'li bireylerin uykularının kalitesinin düşük olduğu, uykularının verimliliğinin azaldığı, ve objektif olarak değerlendirildiğinde hafif uyku, subjektif olarak değerlendirildiğinde uykuya geçişte daha fazla zorluk çektikleri gösterilmiştir(Wu, Chang, Lee, Fang, & Tsai, 2017).

2.4.5.2. Santral sensitizasyon. FMS patogeneğinde en çok kabul edilen teori santral sensitizasyondur ve FMS'li bireylerde ağrıya karşı artmış duyarlılıkta santral sensitizasyona dayandırılmıştır. FMS'li bireylerde görülen allodini (normalde ağrı hissi oluşturmayaacak uyaranların ağrı oluşturmaya) ya da düşük şiddette ağrı oluşturmaya gereken uyaranların ise olduğundan daha fazla ağrı oluşturduğu gösterilmiştir(Staud, Craggs, Perlstein, Robinson, & Price, 2008). Santral sensitizasyon omurilikteki beyne nosiseptif bilgi aktaran nöronların uyarılabilirliğinin artması ile sonuçlanan bir durumdur. Buna bağlı olarak spontan sinir aktivitesi, uyaranları karşı artmış tepkiler ve ağrı omurilikte daha büyük bir alana dağılır(Sumpton & Moulin, 2014). Hiperaleji ve allodini kavramları da santral sensitizasyon ile açıklanmaktadır(Petersel, Dror, & Cheung, 2011). Gracely ve ark. tarafından fMRI ile beyindeki primer ve sekonder somatosensoriyel korteksler gibi ağrı ile ilişkili bölgelerde serebral aktivasyona yol açmak için gereken basınç stimulusunun miktarı gösterilmiştir; bu, FMS hastalarında sağlıklı kontrollere göre çok daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma fibromiyaljide görülen hiperaleji ilişkisini objektif olarak destekleyen ilk çalışmadır. Bu bulgu hem ısı hem de basınç uyaranları ile de doğrulanmıştır(David J, 2011).

Devamlı olan uyarılar postsinaptik duyuşal nöronda ve N-metil-D-aspartat reseptörlerinde uzamış aktivasyon oluşmasına neden olur. Böylece ikinci duyuşal nöronda aktivasyon eşiğı azalır, spontan aktivasyon gelişir buna 'Wind-up fenomeni' denir(Bellato et al., 2012). Yani ağrılı bir uyaran sonrasındaki aynı yoğunlukta ağrılı uyaranların daha şiddetli hissedilmesi olarak tanımlanabilir.

Ağrı, uyku bozuklukları ve yorgunluk gibi bazı semptomlar da santral sensitizasyon ile ilişkilidir. Triptofan ve metaboliti olan serotonin, uyku düzenlemede ve ağrının modülasyonunda rol alır. Ağrı üzerindeki etkisini Substance P'nin salınımını düzenleyerek gösterir. Yapılan çalışmalar FMS'li hastaların serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin seviyeleri düşük, substance P seviyeleri ise yüksek olarak tespit edilmiştir. Serotonin ve substance P seviyelerindeki bu değişimlerin ağrı

algı bozukluğu, anksiyete, depresyon ve uyku problemleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(AY, 2015).

2.4.5.3 Nöroendokrin disfonksiyon. FMS patogeneğinde bozulmuş hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın kaynaklı oluşan endokrin bozuklukların rol alabileceği çeşitli çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Hipotalamik pituitar adrenal (HPA) aks stres yanıt sistemidir. McCain ve ark. 1989 yılında bu konudaki ilk çalışmayı gerçekleştirmiş, glukokortikoid salınımındaki diurnal ritimde bozulmayı, normal pik kortizol düzeylerini, akşam kortizol düzeylerinde artmayı ve bir günlük üriner serbest kortizol düzeyindeki azalmayı göstermişlerdir. İki yıl ve bundan daha uzun süre FMS ile yaşayan bireyler bu bozulma sağlıklı bireylere kıyasla daha belirgin bulunmuştur(McCain & Tilbe, 1989). Ağrı modülasyonunda bozulmalara yol açabilecek sebeplerden biri de stresörlere maruz kalındığında kortizol düzeylerinin düşük kalmasıdır. Adler ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada ise bu bulguların aksine FMS'li bireylerin bir günlük üriner serbest kortizol seviyeleri, adrenokortikotropin salgılatıcı hormon (ACTH) ve diurnal kortizol paternlerini normal bulunmuştur(Adler, Kinsley, Hurwitz, Mossey, & Goldenberg, 1999). Gür ve ark. tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada FMS'li bireylere deksametazon supresyon testi (DST) uygulandığında bireylerin %4 ünde supresyon olmadığı saptanmıştır ve bu oran hafif ve orta derecede depresyonu olan bireylerle kıyaslandığında benzer bulunmuştur(A. Gur, Cevik, Sarac, Colpan, & Em, 2004).

FMS'li bireylerde semptomlar ve serum kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Yorgunluk, uyku bozukluğu ve yüksek depresyon skoru olan FMS'li bireylerde kontrol grubuna kıyasla kortizol düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur.FMS'li bireylerde görülen semptomların HPA aksındaki azalmış yanıtla ilişkili olabileceği savunulmuştur(Fries, Hesse, Hellhammer, & Hellhammer, 2005).

FMS'li bireylerde ACTH seviyelerinin yüksek, CRH seviyeleri düşüktür(Geenen, Jacobs, & Bijlsma, 2002). Bu seviyelerin düşük olmasında serotonin düzeyinin düşük olması oldukça etkilidir çünkü serotoninergic lifler HPA aksın regülasyonundan sorumludur(Gunther Neeck, 2000). Yüksek düzeyde ACTH aynı zamanda Büyüme hormonu (GH) inhibe etmektedir(K. D. Jones, Deodhar, Lorentzen, Bennett, & Deodhar, 2007).

FMS patogeneğinde bozulmuş hipotalamo-pitüiter -tiroid aksan ve hipotalamo-pitüiter -gonadal aksan kaynaklı oluşan endokrin bozuklukların rol alabileceğı düşünölmüştür. FMS’li bireylerle yapılan bir çalışmada tiroit stimölan hormon (TSH) ‘a yanıt olarak TSH sekresyonunda zayıf pitüiter cevap tespit edilmiştir(D. Buskila et al., 1995). FMS görölme yaşının sıkça menapoz dönemine denk geliş etyopatogeneğinde gonadal steroidlerin de bir rolü olduğunu düşündürmüştür(Çapacı K, 1998). Beyinde substans P ve serotoninin östrojen tarafından modöle edildiğini gösteren bir çalışma da bu rolü destekler niteliktedir(Bethea, Pecins-Thompson, Schutzer, Gundlah, & Lu, 1998). Pamuk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada FMS’li kadınların semptomlarının perimenströel dönem ve orta luteal fazda arttığı bulunmuştur.Yine aynı çalışmada postmenopozal kadınlarda semptomların premenopozal döneme göre kötüleştiğı tespit edilmiştir(Ömer N. Pamuk & Çakır, 2005).

FMS’li kadınlarda 2000 yılında yapılan bir çalışmada foliköl uyarıcı hormon (FSH) litüenizan hormon (LH) ve östrojen düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulunamamıştır(Akkuş, Delibaş, & Tamer, 2000). Ancak 2006 yılında yapılan bir çalışmada ise menstruasyon döngüsü düzenli olan FMS’li kadınlar ile kontrol grubu kıyaslandığında FMS’li kadınlarda progesteron hormonunda artış görölmüş ve bunun ağrı eşiğı ile ilişkili olduğu ileri sürölmüştür(Okifuji & Turk, 2006).

FMS patogeneğinde kalsiyum ve parathormondan kaynaklı oluşan endokrin bozuklukların da rol alabileceğı düşünölmüştür.FMS’li bireylerde kalsiyum ve parathormon düzeyi ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları birbirleriyle tutarsızdır. Neeck ve ark. tarafından 1992 yılında yapılan bir çalışmada kalsiyum ve kalsitonin seviyeleri düşük, parathormon seviyesi normal bulunurken, 2006 yılında yapılan bir çalışmada ise kontrol grubu ve FMS’li bireyler arasında kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamış, FMS’li bireylerde parathormon seviyesi düşük bulunmuştur(El Maghraoui et al., 2006; G. Neeck & Riedel, 1992).Yine 2006 yılında Akkuş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise FMS’li bireylerin parathormon düzeyi kontrol grubunda kıyasla yüksek düzeyde bulunmuş, D vitamini seviyeleri ise istatistiksel olarak anlam ifade etmemekle beraber düşük düzeyde bulunmuştur(Yener & Akkuş, 2006).

GH VE İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (İGF-1) kaynaklı oluşan endokrin bozuklukların rolünü ele alan çalışmalar da mevcuttur. FMS'li bireylerde yorgunluk, düşük egzersiz kapasitesi, soğuğa karşı duyarlılık gibi pek çok semptomun sebebinin GH'nun düşüklüğü olabileceği ileri sürülmüştür(Yuen et al., 2007). Bennet ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada FMS'li bireylerin placebo grubuna kıyasla, fonksiyonel kapasite ve hassas nokta skorlarında GH enjeksiyonu ile belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir(Bennett, Clark, & Walczyk, 1998). Uykunun non rem 4. Evresinde salınan ve uyku düzenlemesinde rolü olan GH Öztekin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada FMS'li bireylerde düşük olarak bulunmuştur(Öztek, 1995). FMS'li bireylerde spontan GH salgılanmasında belirgin bir azalma görülürken, dışarıdan uygulanan büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) 'a normal yanıt verdiği gözlemlenmiştir. Bu sebeple bu hastalarda hipotalamik seviyede nöroendokrin kontrolde bir değişim olduğu savunulmuştur(Leal-Cerro et al., 1999).

2.1.4.3.2 Otonomik disfonksiyon. FMS'li bireylerde otonomik sinir sisteminin işleyişinde anormallikler olduğu bilinmektedir. Nokturnal sempatik hiperaktivite uyku bozukluğu ile ilişkilendirilirken, adrenarjik hiperaktiviteye bağlı raynoud fenomeni ve irritabl bağırsak sendromu gelişebilir, yorgunluk ve ağrı ise strese karşı sempatik cevaptaki azalmaya bağlanmaktadır(Gür, 2008).

Fms'li kadınlarda artmış sempatik ve azalmış parasempatik aktivite ile karakterize bir otonomik durum hakimdir(Dan Buskila, 2009). Yapılan çalışmalar sonucu plazma ve üriner katekolamin düzeyleri normal düzeydeyken, nöropeptid Y düzeyi ise düşük bulunmuş, başka bir çalışmada ise IL-6 ve norepinefrine fazla bir yanıt olduğu saptanmıştır(Petzke & Clauw, 2000). FMS'li bireylerde sempatik blokaj ile istirahat sırasında ağrının azaldığı ve hassas noktaların sayısında azalma görülmüştür(A. Bengtsson & Bengtsson, 1988). Bu bulgular FMS'de sempatik sistem disfonksiyonu destekler nitelik taşımaktadır.

FMS'li bireylerde hem istirahat halinde hem de egzersiz sırasında anormal kan basıncı değişikliklerine rastlanmış, ortostatik hipotansiyon ile ağrıda artış bulunurken, sırt üstü yatış pozisyonunda istirahat sırasında ve egzersiz ile kalp hızında yükseliş ve kalp hızı değişkenliğinde düşüş saptanmıştır(KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA GÖRSEL REAKSİYON, n.d.).Yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla FMS'li bireylerde ayakta duruş

sırasında kalp hızı değişkenliğinin anlamlı derecede daha düşük olabileceği gösterilmiştir ve bu durumun yorgunluk ve uyku bozukluklarıyla ilişkili olabilecek anormal bir kronobiolojiden kaynaklandığı fikri ileri sürülmüştür(Bradley, 2009a).

2.1.5 Klinik semptomlar. Fibromyalji sendromunda kronik olarak görülen yaygın kas iskelet sistemi ağrılarının yanında multisistemik semptomlar da görülebilmektedir(Vij et al., 2015). FMS’li bireylerde kronik yorgunluk, dinlenmemiş olarak uyanma, verimsiz bir uyku, sabah katılığı(tutukluğu) ve sabah yorgunluğu, yaygın kas ve eklem ağrıları, uyuşma, karıncalanma hissi, çok fazla terleme, soğukluk hissi, yumuşak dokularda subjektif şişlikler, temporomandibüler eklem disfonksiyonu, dizüri, dismenore, premenstruel sendrom, irritabl barsak sendromu ve anksiyete gibi çok çeşitli sistematik semptomlar görülebilmektedir(Rudin, 2019). FMS’li bireylerde görülen temel semptom yorgunluk ve kronik,yaygın ve inatçı kas iskelet sistemi ağrılarıdır, çoğu durumda farklı somatik semptomlar ve kognitif- psikiyatrik bozukluklar da bu semptomlara eşlik etmektedir(Kurtais-Aytur Y, n.d.).

2.1.6 Tanı kriterleri. FMS tanısı için uzun yıllar boyunca ACR 1990 tanı kriterleri kullanılmıştır. 1990 kriterlerinde 18 hassas noktadan en az 11’inde palpasyona duyarlılık ve ağrı olması ile birlikte en az 3 aydan beri devam eden yaygın ağrı öyküsü durumunda FMS tanısı konmaktadır(ÇAKIR, 2015; Wolfe et al., 2010).

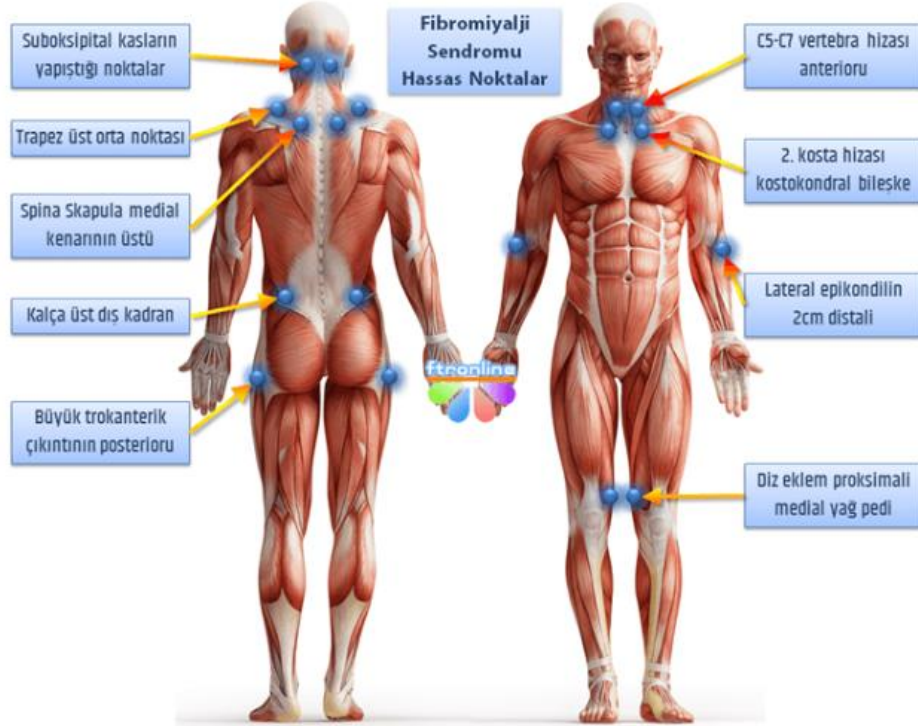
ACR bu tanı kriterlerinde yorgunluk,uyku bozukluğu ve bilişsel bozukluğu değerlendirmemesi ve hastalığın şiddetini gösteren bir belirtecin olmaması sebebi ile 2010 yılında yeni tanı kriterlerini yayınlamıştır. Ancak bu yeni yayınlanan kriterlerde değerlendirilen fazla parametre olması sebebi ile yanlış tanı oranı artmış, klinik muayenede hassas nokta muayenesi olmaması sebebi ile de kullanım zorluğu oluşmuştur(Özkan, n.d.; Wolfe et al., 2010). Bu sebeple altın standardı sağlamak için tartışmaların devam etmesi ile 2011 yılında 2010 kriterleri modifiye edilerek yeni kriterler geliştirilmiştir. Ancak bu tanı kriterlerinin hassasiyetlerinin düşük olması sebep gösterilerek 2013 yılında Bennet ve ark tarafından hastanın ağrısı açısından daha fazla bölgenin sorgulandığı ve derecelendirmenin daha geniş bir aralıkta yapıldığı ACR Alternatif Tanı Kriterleri yayınlanmıştır(Bennett et al., 2014).

2016 yılında Wolfe ve ark. 2010 ve 2011 ACR FMS kriterlerini sentez edip yeni 2016 ACR kriterlerini yayınlamışlardır. Bu kriterlerde diğerlerinden farklı olarak başka tanıların varlığının fibromiyaljiyi dışlamamasıdır(Wolfe et al., 2016).

Fibromiyalji Sendromu

ACR 1990 Klasifikasyon Kriterleri

En az **3 aydır** devam eden, vücudun sağ veya sol, alt veya üst yarımında ek olarak da boyun, göğüs ön yüzü, torasik vertebra veya bel bölgesinde, **yaygın** (geniş yayımlı) **acı** öyküsü olan hastada aşağıdaki resimde yerleri gösterilmiş 9 çift toplam **18 noktanın 11 veya daha fazlasında** palpasyonla hassasiyetin olması ile tanı konur.



Referans: The ACR 1990 Criteria For The Classification of Fibromyalgia a: report of the multicenter criteria committee. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB Arthritis Rheum 1990;33:160—72.

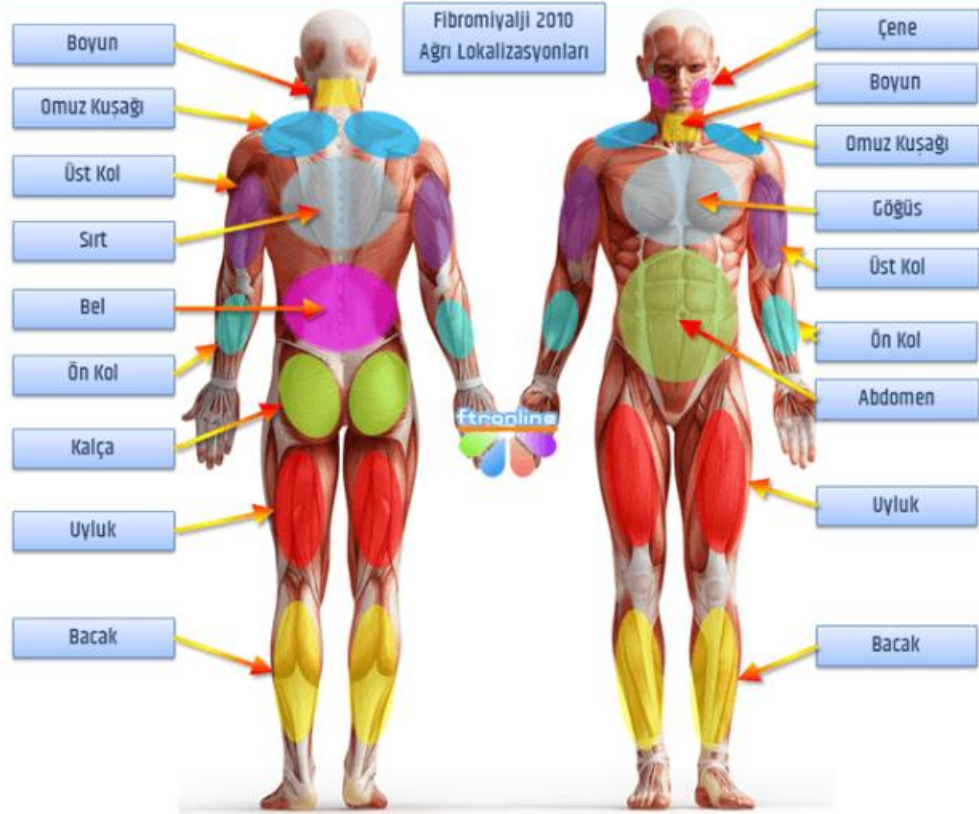
Resim 1 Fibromiyalji Sendromu ACR 1990 Klasifikasyon Kriterleri(“FMS ACR 1990 Kriterleri,” n.d.)

Fibromiyalji Sendromu ACR 2010 Tanı Kriterleri

Hastaya tanı konabilmesi için aşağıdaki 3 koşulun sağlanması gereklidir;

1. Yaklaşık 3 aydır semptomların benzer şiddette var olması,
2. Hastanın yakınmalarını açıklayan başka bir hastalığın olmaması,
3. Yaygın ağrı indeksinin ≥ 7 , Semptom Şiddet Skalasının ≥ 5 puan veya Yaygın ağrı indeksinin 3-6, Semptom Şiddet Skalasının ≥ 9 puan olması

Yaygın Ağrı İndeksi (0-19 Puan)



Resim 2 Fibromiyalji Sendromu ACR 2010 Tanı Kriterleri ("FMS ACR 2010 Kriterleri," n.d.)

Resim 2'nin devamı



Semptom Şiddet Skalası (0-12 Puan)

	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Yorgunluk	0	1	2	3
Dinlenmeden uyanma	0	1	2	3
Kognitif Semptomlar	0	1	2	3
	Yok	Birkaçı var	Neredeyse yarısı var	Neredeyse tamamı var
Somatik Semptomlar*	0	1	2	3

*Somatik Semptomlar

Kas Ağrısı, İrritabl Bağırsak Sendromu, Yorgunluk-Halsizlik, Düşünme ya da Hatırlama Problemi, Kas Zayıflığı, Baş Ağrısı, Abdominal Ağrı-Kramp, Uyuşma-Karıncaalanma, Baş Dönmesi-Sersemlik Hissi, Uykusuzluk, Depresyon, Kabızlık, Üst Abdominal Ağrı, Mide Bulantısı, Sinirlilik, Göğüs Ağrısı, Bulanık Görme, Ateş, İshal, Ağız Kuruluğu, Kaşıntı, Hırıltı, Raynaud Fenomeni, Kurdeşen-Ürtiker-Cilt Kabarıklığı, Kulak Çınlaması, Kusma, Mide Ekşimesi, Ağız Ülseri, Tat Değişikliği-Kaybı, Nöbet, Kuru Gözler, Nefes Darlığı, İştahsızlık, Döküntü, Güneş Hassasiyeti, İşitme Güçlüğü, Kolay Morarma-Yaralanma, Saç Dökülmesi, Sık İdrara Çıkma, Ağrılı İdrar Yapma ve Mesane Spazmları.

Referans: The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. Wolfe F, et al. Arthritis Care Res 62(5):600-610, 2010

Fibromiyalji Sendromu ACR 2016 Tanı Kriterleri

Hastaya tanı konabilmesi için aşağıdaki ilk 3 koşulun sağlanması gereklidir;

1	Yaklaşık 3 aydır semptomların benzer şiddette var olması,	
2	Yaygın ağrı indeksinin ≥ 7 , Semptom Şiddet Skalasının ≥ 5 puan	Ya da
		Yaygın ağrı indeksinin 4-6, Semptom Şiddet Skalasının ≥ 9 puan olması
3	Jeneralize ağrı 5 bölgenin 4'ünde olmalıdır. Çene, göğüs ve karın jeneralize ağrı tanımı dışındadır.	
4	Fibromiyalji tanısı diğer tanılardan bağımsız konabilir. Fibromiyalji varlığı diğer hastalıkların varlığını dışlamaz.	

Bölgeler ve Yaygın Ağrı İndeks Alanları (0-19 Puan)

Son 1 hafta içinde



Semptom Şiddet Skalası (0-12 Puan)

Son 1 hafta içinde

	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Yorgunluk	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Dinlenmeden uyanma	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
Kognitif Semptomlar	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃

Son 6 ay içinde

Baş Ağrısı	☐ ₁	Alt Karın Bölgesinde Ağrı	☐ ₁	Depresyon	☐ ₁
------------	---------------------------------------	---------------------------	---------------------------------------	-----------	---------------------------------------

Semptom Şiddet Skoru

Resim 3 Fibromiyalji Sendromu ACR 2016 Tanı Kriterleri("FMS ACR 2016 Kriterleri," n.d.)

2.2 Otonom Sinir Sistemi

Sempatik periferik ve enterik olmak üzere üç bölüme ayrılan bu sistemin tarihsel olarak keşfi MS 2.yüzyıla Galen'e dayanmaktadır. Galen vagus sinirinin göğüs ve karın boşluklarına kadar izleyerek iç organlarla iletişimini belgelemiş, sempatik sinirlerin torasik ve lomber omuriliğe bağlandığını ve ardından plexuslar aracılığıyla vücut boşluğu içindeki organlarla iletişim halinde olduğunu tasvir etmiştir. Galenden sonra 16.yüzyılda Vesalius tarafından otonomik sinir sistemi ile ilgili figürler tasvir edilmiş olsa da Galen gibi Vesaliusun da çalışma yaptığı kaynaklar yetersiz olduğu için günümüzdeki doğru bilgilere ulaşamamışlardır. Riolan, sempatik gövdenin vagustan dallanmadığına işaret eden ilk kişidir. 1877 yılında Otonomik sinir sistemi ile "Le Milieu Intérieur" olarak da bilinen "homeostasis" kavramını birlikte ele alan kişi ise 1877' de Claude Bernard olmuştur. Sıcaklık düzenlemesi ve kan akımının sempatik sinir sisteminin kontrolünde olduğunu da vurgulamıştır(Oakes et al., 2016a). Yirminci yüzyılın başlarında, otonom sinir sisteminin (OSS) beyin merkezindeki anlayışında birçok önemli ilerleme yaşanmıştır. A. Kreidl ve J. L. Karplus, 1909'da hipotalamusun servikal sempatik üzerinde kontrolünü göstermeyi başarmışlardır(Oakes et al., 2016b).

Otonom sinir sistemi, vücuttaki birçok önemli işlevin kontrolünde rol oynar. Bunlar organ fonksiyonları, kan basıncının düzenlenmesi, termal denge, metabolizma düzenlenmesi, strese yanıt ve solunum kontrolüdür. Bu görevler, otonom sinir sisteminin vücudun homeostazını korumak için önemli bir rol oynadığını gösterir. Bu rolü beyin ve omuriliğin çeşitli nöronları ile birlikte efferent ve afferent yolları kullanarak gerçekleştirir. Anterior singulat girus, insula, amigdala, hipotalamus, ventrolateral medulla ve III, VII, X ve IX'uncu kranial sinirlerin çekirdekleri otonomik sinir sistemine katılan merkezi sinir sistemi elemanlarıdır(Moini & Piran, 2020).

Otonomik sinir sisteminin bir parçası olan sempatik sistem genel olarak artmış aktivite durumunda vücuttaki "savaş ya da kaç" tepkilerini parasempatik sistem "dinlen ve sindir" fonksiyonlarını düzenlemede görev alır. Enterik sinir sistemi (ESS), sindirim fonksiyonlarını kontrol eden kas kasılma, rahatlama, salgı, absorpsiyon ve kan akışı gibi refleks yollarından oluşur(McCorry, 2007). Parasempatik sistem yalnızca baş, iç organlar ve dış genital organları innerve eder, büyük ölçüde kas-iskelet sistemi ve deride bulunmaz, bu da onu sempatik sinir sisteminden önemli ölçüde daha küçük

yapar. Otonom sinir sisteminin hedef dokulardaki etkileri presinaptik sinir uçlarından salınan nörotransmitterler aracılığıyla gerçekleşir. Hem sempatik hem de parasempatik presinaptik nöronlar nörotransmitter olarak asetilkolin kullanır. Postsinaptik nöronlarda genellikle hedef dokular üzerinde etki eden efektör transmitter olarak sempatik sistemde noradrenalin(norepinefrin) kullanılırken, postsinaptik parasempatik nöronlar yine asetilkolini kullanır. Kolinerjik liflerden asetilkolin, adrenarjik liflerden noradrenalin salınır(Waxenbaum, Reddy, & Varacallo, 2023).

2.2.1 Sempatik sinir sistemi. Sempatik sinir sistemi, hipotalamustan gelen üst motor nöronlar tarafından kontrol edilir. Bu lifler, beyin sapına ve omuriliğe inen hipotalamospinal yollar olarak adlandırılır. Hipotalamospinal yollar omuriliğin arka boynuzuna, posterolateral beyaz cevherde hareket ederek ulaşır ve torakolomber bölgedeki intermediolateral hücre kolonunda (T1-L2) sonlanır. Sempatik sinir sisteminin presinaptik nöronlarının hücre gövdeleri, intermediolateral hücre kolonlarında bulunur. Bu kolonlar, omuriliğin torasik ve üst lomber segmentlerinin gri maddesinin bir parçasıdır, her iki tarafta da bulunurlar (sağ ve sol lateral boynuzlar). Omurilikten çıkan pregangliyonik aksonlar, beyaz rami aracılığıyla sempatik gövde veya zincirdeki prevertebral ve paravertebral gangliyon ağına katılır. Bu aksonlar daha kısa, miyelinli ve kolinerjiktir. Postgangliyonik nöronlar, paravertebral ve prevertebral gangliyonlarda konumlanır. Paravertebral ganglionlar, vertebral kolonun her iki yanında yer alır ve sağ ve sol sempatik zincirler oluşturarak kolon boyunca uzanırken prevertebral ganglionlar, abdominal aortun ana dallarını saran pleksuslarda bulunur(Alshak & Das, 2023; Karemaker, 2017). Prevertebral ganglion nöronları abdominal, pelvik ve perineal organları innerve ederken paravertebral ganglion nöronları göz bebeği (pupil), kardiyovasküler sistem, yüz, gövde ve ekstremitelerdeki dış salgı bezlerini innerve etmek için aksonal uzanım lifleri gönderirler(Scott-Solomon, Boehm, & Kuruvilla, 2021).

Postgangliyonik nöronlar, omuriliğin ön köklerinden ayrılan ve T1-L2 veya L3 omurilik sinirlerinin ön ramisine giren motor liflerdir. Postgangliyonik aksonlar, ganglionlardan gri rami iletişimcileri aracılığıyla çıkar ve öncelikle vücut boşluklarındaki kan damarları boyunca veya kafaya doğru seyahat ederek hedef organlara ulaşırlar. Bu postgangliyonik aksonlar uzun, miyelinsiz ve genellikle adrenerjiktir; ancak, ter bezlerinin innervasyonu gibi (kolinerjik) istisnai durumlar da bulunabilir(Alshak & Das, 2023; Karemaker, 2017).

Sempatik sinir sisteminde artmış aktivasyon acil durumlarda, egzersiz sırasında veya stresli durumlarda gözükür. Sempatik sistemin aktivasyonu ile vücutta “savaş ya da kaç” sinyali ile kalp atış hızı artar, akciğerlerde bronkodilatasyon olur, göz bebekleri genişler, gastrointestinal hareketlilik azalır, ter bezi salgılarında artış, kaslara giden kan akışında artma gibi durumlar görülür(Waxenbaum et al., 2023).

2.2.2 Parasempatik sinir sistemi. Parasempatik sistemin lifleri merkezi sinir sisteminde beyin sapının birkaç çekirdeğinden (III, VII, IX ve X kranial sinirler) ve omuriliğin sakral bölgesinden (S2-S4 segmentleri) çıkarlar. Bu sistemin temel amacı daha sonra kullanılmak üzere enerji tasarrufu sağlamak ve sindirim ve idrara çıkma gibi vücut fonksiyonlarını düzenlemektir(Tindle & Tadi, 2022). Bu sistemde hem pregangliyonik hem de postgangliyonik sinapslarda nörotransmitter olarak asetilkolin kullanır. Parasempatik sistem, sempatik sistem gibi vertebral kolonun her iki yanında bulunan sürekli gangliyonlara sahip değildir, hedef son organa yakın yan yana duran birkaç gangliyona sahiptir. Bu sebeple pregangliyonik lifler postgangliyonik liflere göre daha uzundur(Karemaker, 2017).

Okulomotor sinir (III) gözlerin innervasyonundan, fasiyal sinir (VII) tükürük ve gözyaşı bezini, burun boşluğunun mukus zarlarının innervasyonun, glossofaringeal sinir (IX) parotis bezinin innervasyonundan ve vagus siniri (X) göğüs ve karın iç organlarının (kalp akciğerler bağırsaklar vs) innervasyonundan sorumludur. Sakral preganglionik lifler rektum, mesane, üreterlerin alt kısmına ve cinsel organlara giderek parasempatik innervasyonu sağlar(Waxenbaum et al., 2023).

Tüm parasempatik liflerin %80inin vagus sinirine ait olması vagus sinirinin parasempatik sistemde önemli bir rolü olduğunu kanıtlar niteliktedir.

2.2.3 Enterik sinir sistemi. Enterik sinir sistemi Langley tarafından 20. yüzyılın başlarında sempatik ve parasempatik bölümlere ek olarak otonom sinir sisteminin üçüncü bölümü olarak sınıflandırılmıştır. Gastrointestinal sistem (GİS), enterik sinir sistemi olarak bilinen, ganglion açısından zengin sinir bağlantılarından oluşan geniş bir içsel ağ tarafından innerve edilir(Fleming, Ehsan, Moore, & Levin, 2020). Bu sistem; motiliteyi, ekzokrin, endokrin sekresyonları ve GİS'in mikrodolaşımını kontrol ederken, aynı zamanda immün düzenleyici inflamatuvar olayların kontrolünde de önemli rol oynar(BAYKAL, ÖZET, & ÖZDEMİR, 1999).

Enterik sinir sistemi miyenterik (Auerbach) ve submukozal (Meissner) olmak üzere iki pleksustan oluşur(Million & Larauche, 2016). Miyenterik pleksus, bağırsakların peristaltik hareketinden sorumludur. Merkezi sinir sisteminden bağımsız olarak hareket edebilmesine rağmen, otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir(Shahrestani & Das, 2023). Submukozal pleksus ise suyun ve elektrolitlerin bağırsak duvarı boyunca olan hareketinin yönetilmesinden sorumludur("22.2A: Enteric Nervous System - Medicine LibreTexts," n.d.).

2.3 Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu ve Değerlendirilmesi

Otonom Sinir Sistemi disfonksiyonu, sempatik ve parasempatik homeostazinin, çeşitli hastalıklar veya farklı nedenlerle, otonomik sinir sisteminin santral ve periferik bölgesinde oluşan histopatolojik ve nörokimyasal değişiklikler sonucunda, bozulmasıyla ortaya çıkar(Dani et al., 2021). Bozulan bu homeostazi artan sempatik aktivitenin yanında azalmış vagal tonus ile karakterizedir.

Otonom sinir sistemi disfonksiyonunu değerlendirirken detaylı bir anamnez, kan testleri ve fizik muayene kullanılır. Anamnez alırken provokatif faktörler, ortostatik tansiyon, cilt renginde değişiklikler, terleme, cinsel fonksiyon bozuklukları, ağız ve göz kuruluğu gibi belirtiler, fizik muayenede ise kan basıncı, kalp hızı, terleme, aşırı tüylenme gibi değişiklikler incelenir. İzometrik egzersiz, soğuk press testi veya zihinsel aritmetik gibi kan basıncını artıran uyarıcılar, genellikle sempatik aktiviteyi artırır. Ortostatik test ve valsava manevrası gibi testlerin kan basıncı yanıtları, büyük ölçüde sempatik aktivitenin bir yansımasıdır(Zygmunt & Stanczyk, 2010). Parasempatik bozuklukların değerlendirilmesinde ise derin nefes alma ve HRV, R-R aralık değişkenliği, RMSSD, PNN50 gibi değerler ve valsava testi yaygın olarak kullanılmaktadır(Hayano & Yuda, 2021).

Ayrıca, nörotransmitter seviyelerini ölçen teknikler de vardır; bunlar arasında norepinefrin yayılma oranı ve radyoizotop teknikleri bulunur. Sandomotor fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan teknikler arasında ise termoregülatuar ter testi, sempatik cilt tepkisi testi ve kantitatif sandomotor akson refleks testi bulunmaktadır. Kardiyovasküler refleksleri değerlendirmek için kullanılan teknikler arasında valsalva manevrası, başı yukarı eğme testi, derin nefes testi, zihinsel aritmetik testi, izometrik kavrama testi, soğuk pres testi, ortostatik test ve baroreflex duyarlılık testi bulunmaktadır(Zygmunt & Stanczyk, 2010).

2.4 Vagus Siniri

Vagus siniri latince dolaşmak anlamına gelen “vagary” kelimesinden köken alır. Kraniyal sinirler arasında en uzun seyiri olan sinirdir. Vagus siniri medulla oblongata yer alan dört çekirdeğe, beş farklı tip lifle sahip mikst tip bir sinirdir. 1 motor (nuc.ambiguus) 1 parasempatik (nuc. dorsalis nervi vagi) 2 duyuşal (nuc.tractus solitarius ve nuc.spinalis nervi trigeminali) çekirdeği vardır. 5 farklı tipteki lifleri ; Somatik visseral eferent, genel visseral eferent, somatik visseral afferent, genel visseral afferent ve genel somatik afferenttir(Baker & Lui, 2023). %80 afferent ve %20 efferent sinir lifleri içeren vagus siniri beyinden başlayıp kalp, akciğerler, larynx, farinks, mide, dalak, pankreas, karaciğer,bağırsaklar gibi çeşitli bölgelerin innervasyonundan sorumludur(Neuhuber & Berthoud, 2022). Vagusun dört dalı vardır: faringeal dallar, üst laringeal sinir, rekürren laringeal sinir ve üst kardiyak sinir(Kenny & Bordoni, 2022).

Vagus kafa tabanını foramen jugulareden terk eder, bu bölgede superior ve inferior gangliyonları bulunur. Superior ganglion'dan ayrılan meningeal dalı, kafatasının arka bölgesindeki beyin zarlarından duyuşal bilgi alır. Ayrıca, vagus sinirinin tek deri dalı olan auriküler dal (Arnold siniri), kulak kepçesinin arka yüzünden, dış kulak yolunun arka kısmından ve kulak zarının bu bölgeye komşu olan kısmından duyuşal bilgi alır. Ardından boyun ve göğüs boyunca ilerleyerek karın boşluğuna girer. Bu esnada, özofagus seviyesinde, arka ve ön kısımlarda sırasıyla truncus vagalis posterior ve truncus vagalis anterior yapılarını oluşturur. Özofagus seviyesine benzer şekilde, vagus sinirinin posterior kısmı midenin arka yüzündeki dağılımı sağlarken anterior kısmı da midenin ön yüzünde dağılır. Bu bölgelerden

ayrılan lifler daha sonra dalağı, karaciğeri, böbrek üstü bezini, pankreası, ince bağırsağı ve kalın bağırsağın bir kısmını innerve eder(Ruffoli et al., 2011).

2.5 Vagus Sinir Stimülasyonu

Yaygın innervasyonu göz önüne alındığında, vagus sinirinin kalp atış hızı, vasküler direnç, solunum hızı ve hava yolu kalibresini etkileyerek kardiyovasküler ve solunum sistemi içinde homeostazı sürdürmek dahil olmak üzere çeşitli işlevlere sahip olması şaşırtıcı değildir. Sıklıkla sempatik sinir sistemindeki tonus artışıyla birleşen vagal aktivite azlığı, bunlarla sınırlı olmamak üzere, kalp yetmezliği, enflamatuar bağırsak hastalığı ve kronik ağrı sendromları dahil olmak üzere bir dizi bozukluğun patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Bu nedenle, vagus sinir stimülasyonunu kullanarak bu dengeyi yeniden kurma çabaları, potansiyel bir terapötik müdahale olarak ilgi çekicidir. Bu amaçla invaziv vagus sinir uyarımı geliştirilmiştir ve günümüzde migren ve ilaca dirençli epilepside etkin bir biçimde kullanılmaktadır(Farmer, Albu-Soda, & Aziz, 2016). Genel anestezi altında uygulanan invaziv vagus sinir uyarımının komplikasyonlara ve yan etkilere sebep olabilmesi nedeniyle invaziv olmayan vagus sinir uyarımına gerek duyulmuştur. Bu amaçla invaziv olmayan vagus sinir uyarımı teknikleri bulunmuştur ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan çalışmalarda iç tragusa ve kulak kanalının inferoposterior duvarına elektriksel stimülasyon uygulamasının vagus sinirinin auricular dalını uyardığı ve bu uyarının da klasik merkezi vagal projeksiyonlarla tutarlılığı olduğu gösterilmiştir. TAVSS auriculo-vagal afferent yol aracılığıyla nucleus tractus solitarius erişen vagus sinirinin auricular dalının kalın miyelinli liflerini uyarır. TAVSS, invaziv bir uygulama olan servikal vagus sinir uyarımına benzer tipik bir serebral aktivasyon paterni oluşturur(Ellich, 2019)

İmplant vagus sinir uyarım tekniğinin 1997'de Amerika'da ve Avrupa'da epilepsi tedavisi için kullanımı onaylanmıştır. Epilepsideki gelişmelerin ardından 2005 yılında depresyonda kullanımı da Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Frangos ve arkadaşlarının fonksiyonel manyetik rezonans kullanılarak yaptığı çalışmada vagus sinirinin auriküler dalının santral projeksiyonunun klasik santral vagal projeksiyonla aynı olduğu ve eksternal kulak yoluyla invaziv olmayan şekilde erişilebileceği bulunmuştur(Frangos, Ellich, & Komisaruk, 2015). İnvaziv vagus siniri stimülasyonu uygulamalarında, elektrot

kırılması, geçici ses telleri felci, yara enfeksiyonları, nefes darlığı, karotis arter yaralanması, juguler ven yaralanması, öksürük, göğüs ağrısı gibi komplikasyonlar sıkça görülür. Bu komplikasyonlar, İnvaziv vagus siniri stimülasyonunun kullanımını sınırlar. Bunun aksine, transkutan auriküler vagus siniri stimülasyonu uygulaması, daha etkili ve uygulanabilir gözükmetedir(Özden et al., 2021).

İlk invaziv uygulama, genel anestezi altında servikal bölgenin sol tarafından yapılan bir implant uygulamasıyla gerçekleştirilmiştir. Jeneratör, sol üst göğüs veya sol aksillar bölge sınırına cilt altına yerleştirilmiştir. Kurşun kaplama tel sol boyun bölgesindeki ikinci bir kesim yoluyla sol orta servikal vagus sinirine bağlanmıştır. Tel subkutan bir tünelden geçirilerek puls üretici ile bağlantı kurulmuş ve el bilgisayarına programlanmıştır. Bu invaziv yöntem, potansiyel cerrahi komplikasyonlar arasında yara enfeksiyonu ve ses kısıklığı gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir(Howland, 2014). Başka bir şekli ise sağ servikal bölgeden yapılan uygulamadır. Cihaz, sağ göğüs duvarına implante edilir ve vagal efferent liflerini aktive etmek için özel bir manşet kullanılarak sağ servikal vagusa bağlanır. Stimülatör, kalp atımını ölçer ve önceden belirlenmiş bir bradikardi eşiğinde kapanır; ancak bu uygulamanın insanlardaki olumlu etkileri tam olarak bilinmemektedir, çünkü şu anda sadece hayvan modellerinde test edilmiştir(De Ferrari et al., 2011; Krahl, 2012).

Tipik olarak, transauriküler vagus sinir stimülasyonu cihazları, dış kulak derisine yerleştirilen ve klasik Transkutan Elektriksel Sinir Uyarımı (TENS) cihazlarına benzer cihazlara bağlanan bir elektrot içerir. Tragus, kulak kanalı ve cymba conchae (işitsel meatus) gibi üç farklı bölgeden uygulanan TAVSS'nin fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) karşılaştıran bir çalışma beyin sapına yönlendirilen vagal afferent yolun en güçlü aktivasyonunu cymba conchae bölgesinden yapılan uygulamadan olduğunu ortaya koymuştur(Yakunina, Kim, & Nam, 2017).

Çalışmalar implante ve portatif vagus sinir stimülatörlerinin klinikte depresyon ve dirençli epilepside kullanımının yanında ağrıyı modüle etmede giderek artan kanıtlar sunmaktadır(Chakravarthy, Chaudhry, Williams, & Christo, 2015). Busch ve arkadaşlarının invaziv olmayan vagus sinir uyarımı cihazıyla vagus sinirinin auriküler dalını uyararak yaptığı çalışmada sham tedavisine göre mekanik ve basınç ağrı eşiklerinin yükseldiği ve mekanik ağrı duyarlılığının azaltıldığı gösterilmiştir(Busch et al., 2013). Frøkjær ve arkadaşlarının derin yavaş nefes alma tekniği ve transkutaneal elektriksel vagal uyarımı kullanılarak vagal tonun fizyolojik modülasyonu ile ilgili

yaptğı çalışmada bu kombine ayarlamının gastroduodenal motiliteyi arttırdığı ve somatik ağrı duyarlılığını azalttığı bulunmuştur(Frøkjær et al., 2016). Vagus sinir uyarımının kronik ağrıyı nasıl modüle ettiği kesin olarak bilinmemekle birlikte araştırmacılar birçok hipotez öne sürmüşlerdir. Nükleus traktus solitarius, raphe magnus, lokus coeruleus ve periakvaduktal gri cevherin ağrı modülasyonunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Talamus ve hipotalamusu içeren ağrı ağının vagus sinir uyarımının etkilediğini söyleyen çalışmalara rastlamakta mümkündür. Vagus sinir uyarımının serotonin, noradrenalin, opioidler ve gaba gibi nörotransmitterlerin düzenlenmesiyle kronik ağrıda etkili olduğunu da söyleyebiliriz. Vagal afferentlerin paraventriküler çekirdekleri uyararak antinörsisepatif ve antiinflatuar etki gösterdiğini söyleyen çalışmalar vardır(Chakravarthy et al., 2015).

Vagus sinirinin auriküler dalının non-invaziv uyarılmasıyla ilgili yapılan bir çalışmada bu uyarımın kalp yetmezliği gibi artmış sempatik sinir aktivitesiyle karakterize edilen durumlarda arzu edilen kalp hızı değişkenliğini artırabildiği ve sempatik çıkışı azaltabildiği bulunmuştur. Bu nedenle bu uyarımın insan fizyolojisini uyarabildiği ve invaziv vagus sinir uyarımına basit ve ucuz alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır (Clancy et al., 2014). Vagus sinirinin auriküler dalının elektrik stimölasyonuyla uyarılmasının klasik santral vagal projeksiyonla aynı olması nedeniyle cerrahinin getirdiği komplikasyonlardan korunmak için invaziv olmayan uyarımı kullanmak daha güvenli görünmektedir.

Vagus vücudun sağ ve sol taraflarında simetrik olarak bulunur; ancak organların dönmesi sebebiyle karın ve göğüste farklı açılanmalar yapmaktadır. Sol vagus siniri daha çok ventriküllerle sağ vagus siniri ise kalbin atriumu ile bağlantılıdır. Atrial ve ventriküler innervasyon oranındaki farklılık sebebiyle, sol vagus siniri uyarıldığında sağdan daha az kardiyak yan etki gözlenir.

Bölüm 3

Araştırma Modeli

Çalışmamız gönüllü olarak katılan fibromiyalji sendromu tanısı olan 90 bireyle (81 kadın 9 erkek) gerçekleştirilmiştir. Bireyler randomizasyon yoluyla 3 gruba ; 30 kişi ev egzersiz grubu (EV), 30 kişi çift kulak vagus sinir uyarımı (ÇKV) – 30 kişi tek kulak vagus sinir uyarımı (TKV) ayrılmıştır.

Her üç grupta da uygulamalar iki hafta, haftada 5 gün olacak şekilde toplam 10 seans uygulanmıştır.

3.1 Çalışmanın özet akışı

1.gün: Çalışmaya başlamadan önce; Değerlendirme anketleri, otonomik ölçümler, nabız ve tansiyon ölçümü ve oturma pozisyonunda dominant elde 3 kg ağırlık ile fleksiyon ekstansiyon tekrarı ölçümü yapılmıştır. Fleksiyon ekstansiyon tekrarından sonra bireylerden tekrar otonomik ölçümler alınmıştır.

2-11.gün: Ev egzersiz grubu evde egzersizlerini uygulamış, vagus stimülasyon gruplarına ise stimülasyon yapılmıştır.

12.gün: Bütün katılımcılara ilk günkü değerlendirmeler aynı sıra ile uygulanmıştır.

3.2 Ev Egzersiz Tedavisi

Ev egzersizi grubuna gövde, üst ve alt ekstremitayı içeren germe ve postür egzersiz programı verildi. Egzersizlerini haftada 5 gün boyunca, günde 2 defa her biri 10 tekrar olacak şekilde yapmaları istenmiştir.

Katılımcılara verilen egzersizler şunlardır:

- 1.Skalen ve suboksipital kasları germe egzersizi
2. Musculus levator scapula'yı germe egzersizi
3. Deltoid kasının posterior parçası ve dış rotatörleri germe egzersizi
4. Pektoral kasları germe egzersizi
5. Lumbal ekstansörleri germe egzersizi

6. Omurga düzgünlüğü için kedi-deve egzersizi

7. Sırt kaslarını germe egzersizi

8. Quadriceps kasını germe egzersizi

9. Hamstring germe egzersizi

3.3 Evren ve Katılımcılar

Bu araştırmanın güç analizi için GPower 3.1.9.7 programı kullanılmıştır. Güç analizinde yanılma payı 0,05 power 0,95 olarak hesaplanmıştır. Analize göre çalışmada hedeflenen gönüllü sayısı 90 kişidir.

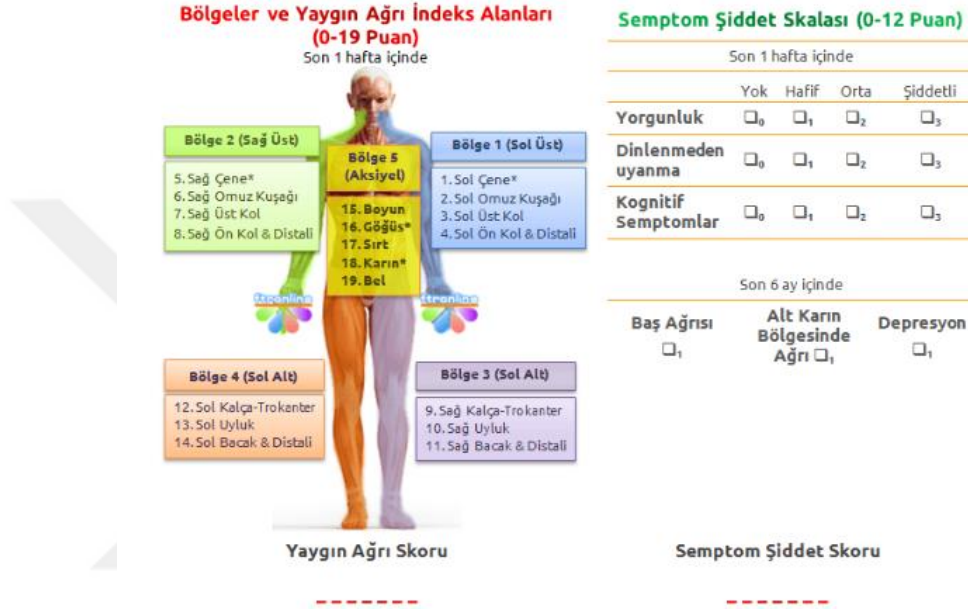
3.4 Dahil Edilme Kriterleri

1. 18-45 yaş aralığında olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmek
3. ACR 2016 tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı almak

Fibromiyalji Sendromu ACR 2016 Tanı Kriterleri

Hastaya tanı konabilmesi için aşağıdaki ilk 3 koşulun sağlanması gereklidir;

1	Yaklaşık 3 aydır semptomların benzer şiddette var olması,	
2	Yaygın ağrı indeksinin ≥ 7 , Semptom Şiddet Skalasının ≥ 5 puan	Ya da
3	Jeneralize ağrı 5 bölgenin 4'ünde olmalıdır. Çene, göğüs ve karın jeneralize ağrı tanımı dışındadır.	Yaygın ağrı indeksinin 4-6, Semptom Şiddet Skalasının ≥ 9 puan olması
4	Fibromiyalji tanısı diğer tanılardan bağımsız konabilir. Fibromiyalji varlığı diğer hastalıkların varlığını dışlamaz.	



Resim 4 Fibromiyalji Sendromu ACR 2016 Tanı Kriterleri

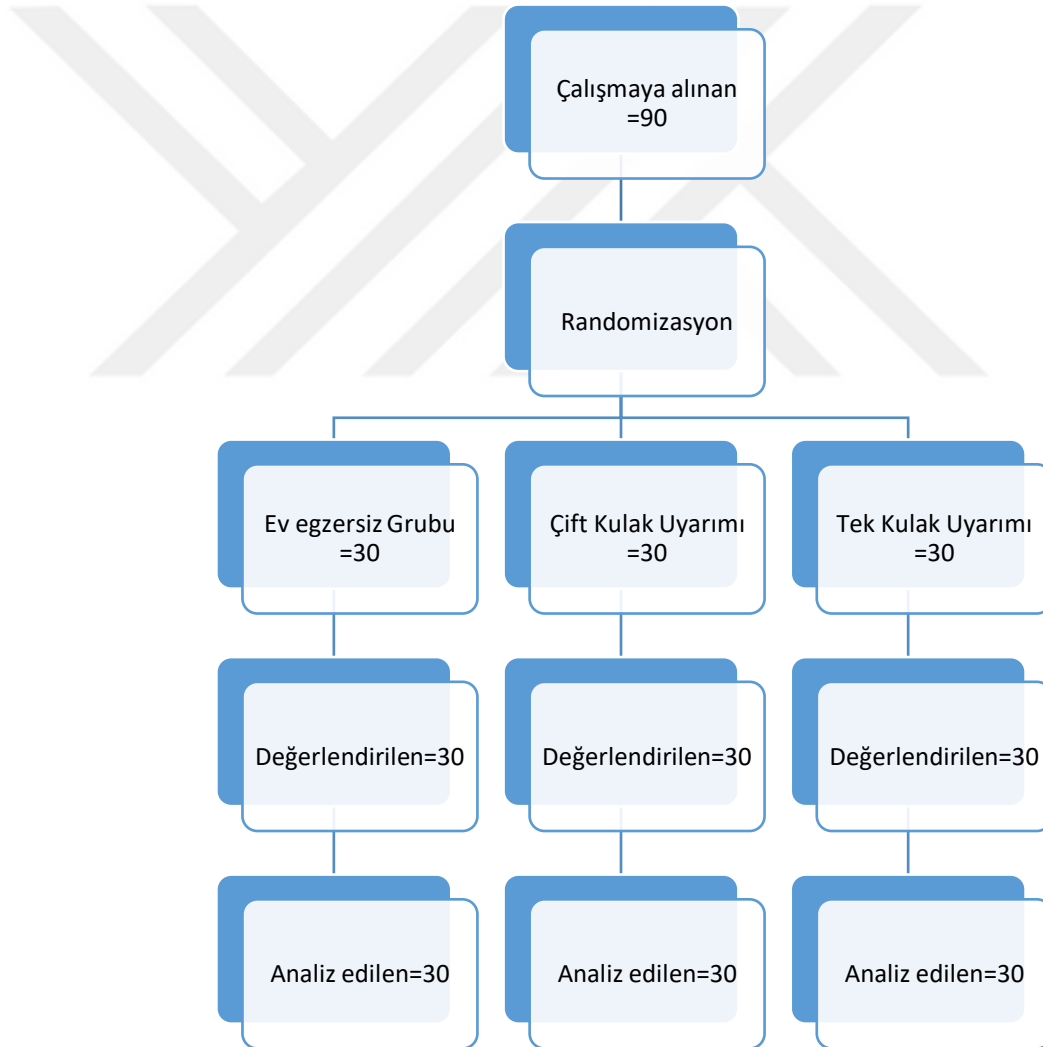
3.5 Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Malignite öyküsü bulunması
2. Egzersize kontraendike bir durumu bulunmak (Kardiyopulmoner rahatsızlık, uzuv yokluğu vs.)
3. Sistemik hastalık bulunmak (Hematolojik, endokrin, romatolojik, renal, kardiyovasküler, gastrointestinal, otoimmün hastalık)
4. Aktif enfeksiyon varlığı
5. Son 6 ay içinde cerrahi veya majör travma geçirmiş olmak
6. Post menopozal dönemde olmak
7. Gebelik veya laktasyon döneminde olmak
8. Nörolojik rahatsızlığı olmak

“Fibromiyalji Hastalarında Transkutaneal Vagus Sinir Uyarımının Egzersiz Performansı Üzerine Etkisi” konulu bu çalışma İstanbul Yeniüzyıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 01.12.2021 tarihli, 40. karar numarası ile onaylanmıştır. Değerlendirmeye alınan bireylerin tümüne çalışmanın amaçları anlatılmıştır ve katılmak isteyenlerden yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Tablo 1

Çalışmanın Akış Diyagramı



3.6 Veri toplama araçları

3.6.1 Demografik bilgiler. Çalışmaya katılan her gönüllü vaka için demografik bilgi formu dolduruldu. Bireylerin yaşı, boyu, vücut ağırlığı, eğitim durumu kaydedilmiştir.

3.6.2 Nabız ve tansiyon. Katılımcıların nabız ve tansiyonu sol dirsek üstünden Omron tansiyon aleti ile ölçüldü.



Resim 5 Omron tansiyon ölçme cihazı

3.6.3 Yorgunluk Protokolü. Katılımcıların 3kg bir dumbell ile tekrarlı fleksiyon-ekstansiyon hareketi yapmaları istenmiş, yoruldukları tekrar sayısında durmaları istenmiştir. Algılanan eforun derecesi (RPE) rezervdeki tekrar (RIR) Skalasına göre yoruldukları zamanı 2 tekrar daha yapabilirdim anı olarak belirlemeleri istenmiştir. (RPE 8 RIR 2)(Zourdos et al., 2016).

RESISTANCE EXERCISE-SPECIFIC RATING OF PERCEIVED EXERTION (RPE)

Rating	Description of Perceived Exertion
10	Maximum effort
9.5	No further repetitions but could increase load
9	1 repetition remaining
8.5	1-2 repetitions remaining
8	2 repetitions remaining
7.5	2-3 repetitions remaining
7	3 repetitions remaining
5-6	4-6 repetitions remaining
3-4	Light effort
1-2	Little to no effort

Tablo 2

Algılanan Yorgunluk Ölçeği

3.6.4 Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi. Otonom sinir sistemi HRV ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme Polar H10 cihazı ile yapılmıştır. Bu cihaz bluetooth ile Elite HRV uygulaması üzerinden cep telefonuna bağlanarak, giyilebilir bir göğüs kemeri ile hassas ayarlanabilir bir sensörü hastanın göğsünün hemen altına yerleştirilerek ölçüm alınmasını sağlar(Chattopadhyay & Das, 2021). Ölçüm 1 dakika boyunca yapılır, ölçüm yapılırken konuşmaması ve hareket etmesi gerektiği söylenen katılımcı oturtularak ölçümler alınır. Daha sonra program tarafından bir dakika boyunca nefes alıp vermesi yönlendirilir ve ölçüm değerleri sisteme otomatik olarak kaydolur.

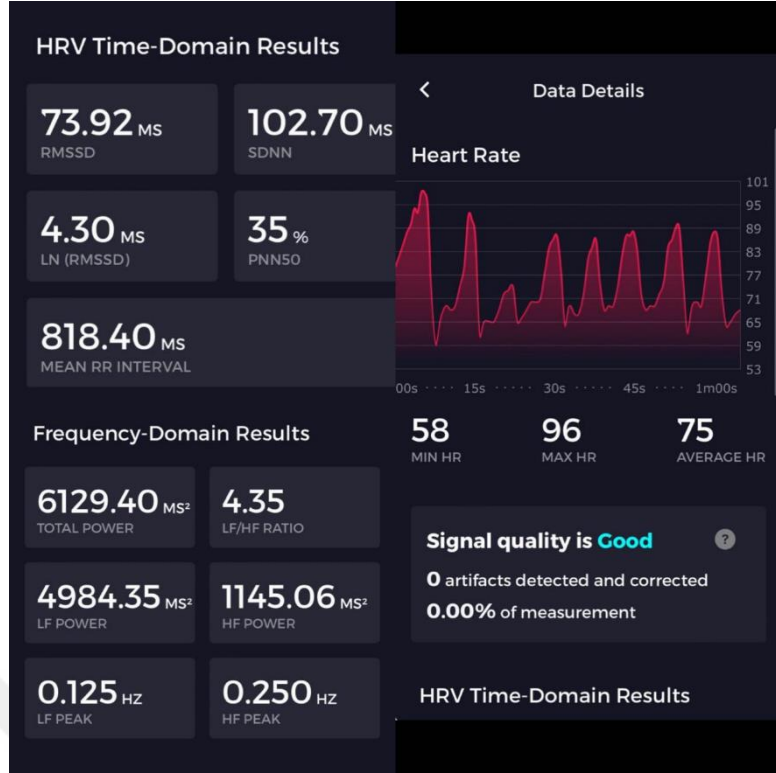
Elite HRV uygulaması R-R aralıklarını kullanarak HRV ‘nin anlık değerlendirilmesinde kullanılan bir yazılımdır(Esco & Flatt, 2014). Ücretsiz bir mobil uygulama olan Elite HRV’nin RMSDD değerini incelemek için geçerli bir uygulama olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(Nabasny et al., 2022; Perrotta, Jeklin, Hives, Meanwell, & Warburton, 2017).

HRV parametrelerinden RMSDD (ardışık normal R-R aralıkları arasındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü) PNN50 (birbirinden 50 ms’den fazla farklılık gösteren ardışık NN intervallerinin yüzdesi) ve HF otonom sinir sisteminin parasempatik dalının aktivitesini yansıtır. LF değeri sempatik sinir sistemi aktivitesini, LF/HF değeri ise sempatovagal aktivitenin oranını bizlere yansıtır.

RMSDD değeri HRV de vagal aktiviteyi anlık olarak gözlemlemek için kullanılan temel parametredir(Shaffer, McCraty, & Zerr, 2014). pNN50'nin, kısa süreli biyogeribildirim sağlamada kısa süreli SDNN ölçümlerinden daha güvenilir olabileceği düşünülmektedir(Shaffer & Ginsberg, 2017). Ayrıca SDNN değeri solunumdan da etkilenebildiği için istatistiksel analizlerde SDNN değeri kullanılmamıştır.



Resim 6 PolarH10 Cihazı

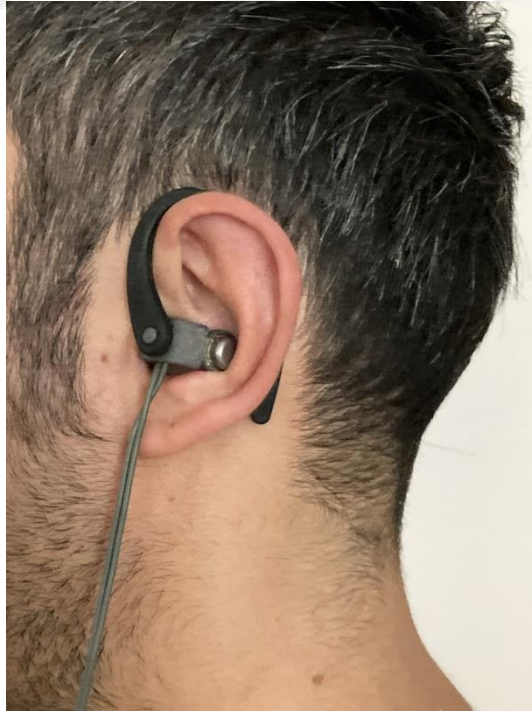


Resim 7 Elite HRV Ara Yüzü

3.6.5 Vagus sinir stimülasyonu. Çalışmamızda tek kulaktan ve çift kulaktan uygulama Vagustim cihazı ile yapıldı. Uyarım, Vagustim cihazından (Vagustim, İstanbul, TÜRKİYE) 10 Hz frekans değeri, bifazik, 300 mikrosaniye atım genişliği ve modülasyon modunda yapıldı. Akım şiddeti ayarlamasında ise denneğin konfor sınırında hissettiği değerde sabit tutularak 30 dakika boyunca uygulandı. Otonom fonksiyonu yansıtan bir biyobelirteç olan kalp atım hızı değişkenliği, sirkadiyen ritimlerle zamanla değişen bir desen sergiler, bu da tutarsız uyarım etkilerinin ana nedeni olabileceği hipotezinden yola çıkılarak 24 katılımcıyla yapılan bir çalışmanın sonucunda stimülasyonun sabah saatlerinde yapıldığında vagus siniri aktivitesini temsil eden HRV göstergelerinin (RMSDD, pNN50, HF power) belirgin şekilde arttığını gösterirken akşam saatleri yapılan uygulamalarda benzer etkiler gözlemlenmemiştir (Geng et al., 2022). Bizim çalışmamızda Geng ve ark. sonuçlarından yola çıkarak sabah saatlerinde uyarımın yapılması uygun bulunmuştur.



Resim 8 Vagustim Cihazı



Resim 9 VAGUSTIM ile Transauriküler vagus sinir uyarımı

3.6.6 Anket değerlendirmeleri

3.6.6.1 Fibromiyalji etki anketi. Katılımcıların fibromiyalji sendromunun semptomlarından ne kadar etkilendiği 2011 yılında revize edilmiş fibromiyalji etki anketi kullanarak değerlendirilmiştir. Fonksiyon, genel ve semptomlar olmak üzere üç bölümde toplam 21 soru ile fibromiyalji hastalarda oluşan limitasyonları ve fonksiyonel disabilitayı değerlendiren bir ankettir (Mesci, 2015). Her soru 0-10 arasında puanlanmaktadır. 70 ve üzeri puan hastalığın şiddetli olduğunu göstermektedir. Skor puanının yüksek olması kişinin FMS'den daha fazla etkinlenmiş olduğu anlamına gelmektedir. Levent Ediz ve ark tarafından 2011 Yılında Türk popölasyonunda geğerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (Ediz, Hiz, Toprak, Tekeoglu, & Ercan, 2011).

3.6.6.2 Beck Depresyon ölçeği. 1961 yılında Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Türkçe geğerlik ve güvenirlik alışması Hisli tarafından yapılmıştır (Hisli, 1989). Sorular bedensel, ruhsal ve bilişsel belirtileri değerlendirir. Alınabilecek en yüksek skor 63'tür. Puanın yükselmesi hastalığın şiddeti hakkında bilgi verir.

3.6.6.3 Beck anksiyete ölçeği (BAÖ). 1988 yılında bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerini ve şiddetini ölçmek için Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu anketin Türkçe geğerlik ve güvenirlik çalışması 1998 yılında Ulusoy ve ark tarafından yapılmıştır (Ulusoy, Sahin, & Erkmen, 1998). 21 maddeden oluşan bu ankette her madde 0 ile 3 arasında puanlanmakta ve toplam puan 0 ile 63 arasında değişmektedir. Puanın yükselmesi hastanın kaygı seviyesinin kötüleştiğini göstermektedir.

3.6.6.4 Pittsburgh Uyku Anketi. 1989 yılında bireylerin aylık uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla Buysse ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Türk popölasyonundaki geğerlik ve güvenirlik alışması Ağargün ve ark. tarafından 1996 yılında yapılmıştır. Bireyin son bir aya ait uyku kalitesini değerlendiren PUKİ toplamda 24 sorudan oluşmaktadır. Son 5 soru bireyin yakını tarafından cevaplanan ancak puanlamaya dahil edilmeyen sorulardır. Puanlama kişinin kendi yanıtladığı 18 sorunun puanı toplanarak yapılır. Toplam PUKİ puanı 0-21 arasında değişkenlik göstermektedir. Toplam puanı 5 ve altında olan kişilerin uyku kalitesi "iyi" olarak değerlendirilirken, puanı 5'in üzerinde olan bireylerin uyku kalitesi "kötü" olarak değerlendirilmektedir (Ağargün MY, Kara H, 2018).

3.7 Verilerin Analiz İşlemleri

İstatistiksel analizler için SPSS 26 (*Statistical Package for the Social Sciences*) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorow Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Paired Sample testi ve Oneway Anova testi, farklılığa neden olan grubun tespitinde varyansların eşit olması durumunda Tukey olmaması durumunda Tamhane 2 kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Wilcoxon testi ve Kruskal Wallis testi, farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunns testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, post hoc test olarak Bonferroni testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Testi, post hoc test olarak Wilcoxon sign testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bölüm 4

Bulgular

Tablo 3

Katılımcıların Demografik Verileri

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
Yaş ^a	29,90(8,90)	31,70(8,92)	30,43(8,93)	0,790
Boy ^b	167,16(7,36)	167,03(7,64)	166,96(7,22)	0,994
Kilo ^b	67,13(11,05)	67(10,34)	67,40(11,37)	0,990
VKI ^b	23,99(3,54)	24(3,38)	24,17(3,86)	0,977
Eğitim Seviyesi ^a	9,10(3,90)	8,90(4,22)	8,97(3,85)	0,798
K/E ⁺	27/3	27/3	27/3	+1,000

Not: ^b OnewayAnova Test , ^a Kruskal Wallis Test

Grupları karşılaştırdığımızda yaş (p=0,790), boy (p=0,994), kilo (p=0,990), vücut kitle indeksi (p=0,977) eğitim seviyesi (yıl) (p=0,798) ve cinsiyet dağılımları (p=1,000) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. (p>0.05) (Tablo 1).

Tablo 4

RMSDD Değerlerinin Karşılaştırılması

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	61,21(25,64)	56,32(26,70)	58,39(24,97)	0,762 ^c
2.ölçüm	59,84(24,58)	55,63(27)	57,18(24,90)	0,812 ^c
3.ölçüm	74,59(34,89)	57,88(27,53)	65,65(29,95)	0,118 ^c
4.ölçüm	73,42(34,59)	64,44(29,71)	56,68(27,80)	0,115 ^c
p değeri	0,001* ^b	0,001* ^b	0,001* ^a	

Not : ^cOneway Anova Test , ^b Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ,
^aFriedman Test

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm (p=0,762) 2.ölçüm (p=0,812) 3.ölçüm (0,118) ve 4.ölçüm (p=0,115) RMSDD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık yoktur (p>0.05)

ÇKV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm RMSDD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır (p=0.001). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsız (p=0,795) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,018). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki düşüşler istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,696).

EV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm RMSDD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır (p=0.001). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsız (p=0,622) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki düşüşler istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,731).

TKV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm RMSSD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,088$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki artış istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,360$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki düşüşler istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,086$).

Tablo 5

RMSSD Farklarının Değerlendirilmesi

	ÇKV n=30	TKV n=30	EV n=30	p değeri
	Ort (SS)	Ort (SS)	Ort(SS)	
1-2.ölçüm	-1,37(4,84)	-,69(2,81)	-1,21(3,94)	0,787
1-3.ölçüm	13,37(10,34)	1,56(2,67)	7,25(6,10)	0,001
2-4.ölçüm	13,58(12,63)	1,05(4,15)	7,25(7,66)	0,001
3-4.ölçüm	-1,16(3,92)	-1,19(3,94)	-1,20(4,15)	0,999

Not: Kruskal Wallis Test

Grupları karşılaştırdığımızda 1.ölçüme kıyasla 2.ölçüm RMSDD değerlerindeki düşüş miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,829$)

Grupları karşılaştırdığımızda 1.ölçüme kıyasla 3.ölçüm RMSDD değerlerindeki artış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,001$). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının belirlemek için yapılan post hoc testler sonucunda; ÇKV grubunun RMSDD artış miktarı, TKV grubundan ($p=0,001$) ve EV grubundan ($p=0,023$ = anlamlı şekilde yüksektir. EV grubunun RMSDD artış miktarı, TKV grubundan anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,001$).

Grupları karşılaştırdığımızda 2.ölçüme kıyasla 4.ölçüm RMSDD değerlerindeki artış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,001$).

Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının belirlemek için yapılan post hoc testler sonucunda; ÇKV grubunun RMSDD artış miktarı, TKV grubundan anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,001$) EV grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,068$). EV grubundaki RMSDD artış miktarı ile TKV grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir($p=0,001$).

Grupları karşılaştırdığımızda 3.ölçüme kıyasla 4.ölçüm RMSDD değerlerindeki düşüş miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,999$)

Tablo 6

PNN50 Değerlerinin Karşılaştırılması

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	36,26(18,87)	34,46(20,98)	35,56(17,19)	0,934 ^c
2.ölçüm	34,76(18,35)	33,13(20,78)	34,10(17,01)	0,944 ^c
3.ölçüm	45,10(18,63)	37,93(21,48)	42(17,75)	0,360 ^c
4.ölçüm	43,73(18,46)	36(21,47)	40,86(17,66)	0,296 ^c
p değeri	0,001 ^b	0,001 ^b	0,001 ^a	

Not: ^cOneway Anova Test , ^bTekrarlayan ölçümlerde varyans analizi , ^aFriedman Test

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm ($p=0,934$) 2.ölçüm ($p=0,944$) 3.ölçüm (0,360) ve 4.ölçüm ($p=0,296$) PNN50 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık yoktur ($p>0.05$)

ÇKV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm RMSSD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,628$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki düşüşler istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,500$).

EV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm RMSSD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,493$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki düşüşler istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=1,000$).

TKV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm RMSSD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,164$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki artış istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,081$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki düşüşler istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,068$).

Tablo 7

PNN50 Farklarının Değerlendirilmesi

	ÇKV n=30	TKV n=30	EV n=30	
	Ort (SS)	Ort (SS)	Ort(SS)	p değeri
1-2.ölçüm	-1,5(4,90)	-1,33(5,62)	-1,46(4,46)	0,829
1-3.ölçüm	8,83(1,23)	3,46(1,35)	6,43(1,86)	0,001
2-4.ölçüm	8,96(6,66)	2,88(8,03)	6,76(5,91)	0,045
3-4.ölçüm	-1,36(4,17)	-1,93(6,58)	-1,13(4,62)	0,853

Not: Kruskal Wallis Test

Grupları karşılaştırdığımızda 1.ölçüme kıyasla 2.ölçüm PNN50 değerlerindeki düşüş miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,829$)

Grupları karşılaştırdığımızda 1.ölçüme kıyasla 3.ölçüm PNN50 değerlerindeki artış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,001$). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının belirlemek için yapılan post hoc testler sonucunda; ÇKV grubunun PNN50 artış miktarı, TKV grubundan ve EV

grubundan anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,001$) EV grubunun PNN50 artış miktarı, TKV grubundan anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,001$).

Grupları karşılaştırdığımızda 2.ölçüme kıyasla 4.ölçüm PNN50 değerlerindeki artış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,045$). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının belirlemek için yapılan post hoc testler sonucunda; ÇKV grubunun PNN50 artış miktarı, TKV grubundan anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,003$) EV grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,439$). EV grubundaki PNN50 artış miktarı ile TKV grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,080$).

Grupları karşılaştırdığımızda 3.ölçüme kıyasla 4.ölçüm PNN50 değerlerindeki düşüş miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,853$)

Tablo 8

LF Değerlerinin Karşılaştırılması

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	3664,86(2102,54)	3744,13(2303,49)	3859,60(2129,62)	0,882 ^c
2.ölçüm	3845,86(2079,26)	4015,26(2389,72)	4268,36(2125,63)	0,741 ^c
3.ölçüm	3161,16(1963,91)	3356,63(2292,98)	3560,03(2099,84)	0,775 ^c
4.ölçüm	3212,06(2109,66)	3436,86(2183,20)	3597,36(2105,02)	0,626 ^c
p değeri	0,001 ^b	0,001 ^b	0,001 ^b	

Not: ^cKruskal Wallis Test , ^b Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm ($p=0,882$) 2.ölçüm ($p=0,741$) 3.ölçüm ($0,775$) ve 4.ölçüm ($p=0,626$) LF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık yoktur ($p>0.05$)

ÇKV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm RMSSD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde

görülen yükseliş istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,998$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,006$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,032$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki yükseliş istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,998$).

EV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm RMSSD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen yükseliş istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,504$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki azalış istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,104$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki yükseliş istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,998$).

TKV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm RMSSD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen yükseliş istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,109$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,003$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,032$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki yükseliş istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,998$).

Tablo 9

LF Farklarının Değerlendirilmesi

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1-2.ölçüm	181(793,23)	271,13(829,90)	408,76(89396)	0,445 ^c
1-3.ölçüm	-503,70(751,72)	-387,5(471)	-299,56(423,08)	0,331 ^c
2-4.ölçüm	-633,80(1154,08)	-578,40(1255,40)	-671(1220,74)	0,977 ^c
3-4.ölçüm	50,90(927,16)	80,23(635,17)	37,33(697,68)	0,959 ^c

Not: ^cKruskal Wallis Test

Grupları karşılaştırdığımızda 1.ölçüme kıyasla 2.ölçüm LF değerinde görülen artış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,445$)

1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen azalış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,331$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki azalış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,977$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki yükseliş miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,959$).

Tablo 10

HF Değerlerinin Karşılaştırılması

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	1354,43(809,12)	1215,86(771,18)	1188,26(797,57)	0,532 °
2.ölçüm	1325(838,99)	1145,03(776,07)	1112,23(574,41)	0,603 °
3.ölçüm	1939,76(1068,14)	1438,66(875,25)	1685,20(1061,74)	0,171 °
4.ölçüm	1784,30(1030,44)	1305,96(889,54)	1480,73(993,75)	0,153 °
p değeri	0,001 ^b	0,001 ^a	0,001 ^b	

Not: °Kruskal Wallis Test^b Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm ($p=0,532$) 2.ölçüm ($p=0,603$) 3.ölçüm (0,171) ve 4.ölçüm ($p=0,153$) HF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık yoktur ($p>0.05$)

ÇKV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm HF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,998$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki düşüşler istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,199$).

TKV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm RMSSD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde

görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,999$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,041$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,027$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki düşüşler istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,085$).

EV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm RMSSD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,998$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,043$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki artış istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,060$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki düşüşler istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,998$).

Tablo 11

HF Farklarının Değerlendirilmesi

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1-2.ölçüm	-29,43(463,58)	-70,83(368,86)	-76,03(720,09)	0,935 ^c
1-3.ölçüm	585,33(604,51)	222,80(418,39)	496,93(942,31)	0,025 ^c
2-4.ölçüm	459,30(477,67)	160,93(286,44)	368,50(731,36)	0,014 ^c
3-4.ölçüm	-155,46(380,85)	-132,70(278,70)	-204,46(853,92)	0,894 ^c

Not: ^cOneway Anova Test

Grupları karşılaştırdığımızda 1.ölçüme kıyasla 2.ölçüm HF değerinde görülen azalış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,935$)

1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen artış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,025$). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının belirlemek için yapılan post hoc testler sonucunda; ÇKV grubunun HF artış miktarı, TKV grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,028$) EV grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p=0,963$). EV grubundaki LF

azalış miktarı ile TKV grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,399$).

2.ölçüme kıyasla 4.ölçümde görülen artış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,014$). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının belirlemek için yapılan post hoc testler sonucunda; ÇKV grubunun HF artış miktarı, TKV grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,015$) EV grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p=0,921$). EV grubundaki LF artış miktarı ile TKV grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,399$).

Grupları karşılaştırdığımızda 1.ölçüme kıyasla 2.ölçüm LF değerinde görülen azalış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,935$)

3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki azalış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,894$).

Tablo 12

LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	2,99(1,35)	3,53(1,41)	4,41(5,48)	0,071 ^c
2.ölçüm	3,44(1,86)	4,49(2,21)	4,15(2,09)	0,029 ^c
3.ölçüm	1,72(0,84)	2,32(0,69)	2,31(1,32)	0,005 ^c
4.ölçüm	2,03(1,38)	3,02(1,35)	2,85(1,23)	0,002 ^c
p değeri	0,001 ^a	0,001 ^a	0,001 ^b	

Not: ^cKruskal Wallis Test ^b Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, ^a Friedman Testi

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm LF/HF oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p=0,071$)

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 2.ölçüm LF/HF oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,029$).

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 3.ölçüm LF/HF oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($0,005$)

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 4.ölçüm LF/HF oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,002$)

ÇKV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm LF/HF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen artış istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,530$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki artışlar istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,116$).

EV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm LF/HF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen artış istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,165$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki artışlar istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,090$).

TKV grubunda 1., 2., 3. ve 4.ölçüm LF/HF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından farklılık vardır ($p=0,001$). 1.ölçüme kıyasla 2.ölçümde görülen artış istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,057$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,005$)

Tablo 13

LF/HF Farklarının Değerlendirilmesi

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1-2.ölçüm	-29,43(463,58)	-70,83(368,86)	-76,03(720,09)	0,626 ^c
1-3.ölçüm	585,33(604,51)	222,80(418,39)	496,93(942,31)	0,766 ^c
2-4.ölçüm	459,30(477,67)	160,93(286,44)	368,50(731,36)	0,996 ^c
3-4.ölçüm	-155,46(380,85)	-132,70(278,70)	-204,46(853,92)	0,614 ^c

Not: ^c Kruskal Wallis Test

Grupları karşılaştırdığımızda 1.ölçüme kıyasla 2.ölçüm LF/HF değerinde görülen artış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,626$) 1.ölçüme kıyasla 3.ölçümde görülen azalış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,766$). 2.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki azalış miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,996$). 3.ölçüme kıyasla 4.ölçümdeki yükseliş miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,614$).

Tablo 14

Egzersiz Tekrar Sayılarının Değerlendirilmesi

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	16,26(4,53)	15,36(3,83)	16,23(4,04)	0,637 ^c
2.ölçüm	19,03(4,27)	16,43(3,69)	19,20(4,43)	0,018 ^c
p değeri	0,001 ^b	0,001 ^a	0,001 ^b	

Not: ^b Paired Sample T Test ^c Oneway Anova Test

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm Egzersiz tekrar sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p=0,637$).

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 2.ölçüm Egzersiz tekrar sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır($p=0,018$).

Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının belirlemek için yapılan post hoc testler sonucunda; ÇKV grubunun egzersiz tekrar sayısı TKV grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,045$) EV grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p=0,987$). EV grubundaki egzersiz tekrar sayısı TKV grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,030$).

Tablo 15

Nabız Değerlendirilmesi

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	83(9,95)	85,16(8,29)	84,3(8,38)	0,640 ^c
2.ölçüm	81,2(10,18)	82,8(8,32)	83,5(9,5)	0,609 ^c
p değeri	0,055 ^b	0,092 ^b	0,069 ^b	

Not: ^c Oneway Anova Test ^b Paired Sample T Test

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm nabız değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p=0,640$).

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 2.ölçüm nabız değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p=0,609$).

ÇKV grubunun 1.ölçüm nabız değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,055$)

TKV grubunun 1.ölçüm nabız değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,092$)

EV grubunun 1.ölçüm nabız değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,069$)

Tablo 16

FEA Değerlendirilmesi

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	30,16(7,97)	30,30(6,74)	30,60(6,85)	0,972 ^c
2.ölçüm	24,63(5,78)	24,70(5,22)	25,13(6,07)	0,934 ^c
p değeri	0,001 ^b	0,001 ^b	0,001 ^b	

Not: ^a Oneway Anova Test ^c Kruskal Wallis , ^b Paired Sample T Test

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm FEA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p=0,910$).

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 2.ölçüm FEA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p=0,584$).

ÇKV grubunun 1.ölçüm FEA değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$)

TKV grubunun 1.ölçüm FEA değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$)

EV grubunun 1.ölçüm FEA değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$)

Tablo 17

BAÖ Değerlendirilmesi

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	66,68(10,16)	65,68(10,16)	66,68(10,45)	0,910 ^a
2.ölçüm	52,35(12,52)	51,85(12,48)	52,82(12,58)	0,584 ^c
p değeri	0,001 ^b	0,001 ^b	0,001 ^b	

Not: ^c Oneway Anova Test , ^b Paired Sample T Test

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm BAÖ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p=0,972$).

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 2.ölçüm BAÖ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p=0,934$).

ÇKV grubunun 1.ölçüm BAÖ değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$)

TKV grubunun 1.ölçüm BAÖ değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$)

EV grubunun 1.ölçüm BAÖ değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$)

Tablo 18

BDÖ Değerlendirilmesi

	ÇKV n=30	TKV n=30	EV n=30	
	Ort (SS)	Ort (SS)	Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	28,83(6,75)	28,93(6,44)	29,96(6,60)	0,763 ^c
2.ölçüm	21,20(7,28)	21,70(7,09)	22,53(6,73)	0,761 ^c
p değeri	0,001 ^b	0,001 ^b	0,001 ^b	

Not: ^c Oneway Anova Test , ^b Paired Sample T Test

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm BDÖ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p=0,763).

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 2.ölçüm BDÖ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p=0,761).

ÇKV grubunun 1.ölçüm BDÖ değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)

TKV grubunun 1.ölçüm BDÖ değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)

EV grubunun 1.ölçüm BDÖ değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)

Tablo 19

PUKİ Değerlendirilmesi

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	9,06(2,22)	9,33(1,98)	9,30(2,39)	0,879 ^c
2.ölçüm	6,43(2,35)	6,16(1,96)	6,30(2,46)	0,902 ^c
p değeri	0,001 ^b	0,001 ^b	0,001 ^b	

Not: ^c Oneway Anova Test , ^b Paired Sample T Test

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm PUKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p=0,879).

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 2.ölçüm PUKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p=0,902).

ÇKV grubunun 1.ölçüm PUKİ değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)

TKV grubunun 1.ölçüm PUKİ değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)

EV grubunun 1.ölçüm PUKİ değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)

Tablo 20

Diastolik kan basınçlarının değerlendirilmesi

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	73,66(10,44)	73,53(8,95)	72,70(10,61)	0,922 ^c
2.ölçüm	71,56(10,47)	71,36(8,89)	70,56(10,55)	0,920 ^c
p değeri	0,001 ^b	0,001 ^b	0,001 ^b	

Not: ^c Oneway Anova Test , ^b Paired Sample T Test

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm Diastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p=0,922).

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 2.ölçüm Diastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p=0,920).

ÇKV grubunun 1.ölçüm Diastolik kan basıncı değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)

TKV grubunun 1.ölçüm Diastolik kan basıncı değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)

EV grubunun 1.ölçüm Diastolik kan basıncı değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)

Tablo 21

Sistolik kan basınçlarının değerlendirilmesi

	ÇKV n=30 Ort (SS)	TKV n=30 Ort (SS)	EV n=30 Ort(SS)	p değeri
1.ölçüm	114,20(22,72)	112,33(22,99)	111,60(19,10)	0,918 ^c
2.ölçüm	112(23,15)	109,93(22,28)	109,60(18,96)	0,927 ^c
p değeri	0,001 ^b	0,001 ^c	0,001 ^c	

Not: ^c Kruskal Wallis Test , ^b Paired Sample T Test , ^c Wilcoxon Test

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 1.ölçüm Sistolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p=0,918).

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda 2.ölçüm Sistolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p=0,927).

ÇKV grubunun 1.ölçüm Sistolik kan basıncı değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)

TKV grubunun 1.ölçüm Sistolik kan basıncı değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)

EV grubunun 1.ölçüm Sistolik kan basıncı değerlerine kıyasla 2.ölçümde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001)

Bölüm 5

Tartışma

Çalışmamızın amacı FMS'li hastalarda, bilateral ve unilateral (sol kulak) transauriküler vagus sinir stimülasyonu (TAVSS) ve ev egzersiz programının uyku, anksiyete, depresyon, egzersiz performansı ve otonomik fonksiyon belirteçlerinden kalp hızı değişkenliği (HRV) parametreleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır. Çalışmamızda fibromiyalji hastalarındaki bozulmuş sempatik ve parasempatik sistem dengesini kurmak ve azalmış vagal tonusu arttırmak amacı ile egzersiz tedavisinin yanında transkutaneal vagus sinir stimülasyonu yöntemini kullandık. Çalışmanın sonucunda, çift kulak vagus grubunun parasempatik aktiviteyi arttırmada diğer gruplardan daha üstün olduğunu, çift kulak vagus uyarımı ve ev egzersiz programının egzersiz performansını arttırmada etkili olduğu sonucuna ulaştık.

Fibromiyalji Sendromu hassas noktalarla karakterize kronik ağrı, yorgunluk, uyku problemleri, duygu durum değişikliği ve bilişsel bozukluğun da görülebildiği toplumda sıklıkla karşılaşılan klinik bir sendromdur(Arnold et al., 2004; Dan Buskila, 2009). Hastalığa sabah tutukluğu, parestezi, anksiyete, baş ağrısı, irritabl barsak sendromu, temporomandibular eklem disfonksiyonu ve raynaud fenomeni gibi semptomlar eşlik edebilmektedir(Wolfe et al., n.d.). Literatür taraması yaptığımızda fibromiyalji sendromuna sahip hastalarda otonom sinir sistemi (OSS) disfonksiyonu ile ilgili çeşitli çalışmalara rastlamaktayız. Sempatik ve parasempatik homeostazinin bozulması ile bu hastalarda artmış sempatik aktivitenin yanında azalmış vagal tonus gözlemlenmektedir. Ayrıca bu hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha değişkenlik gösteren bir HRV'ye rastlanmaktadır(Zetterman, Markkula, Miettinen, & Kalso, 2023). HRV analizi ile değerlendirilen OSS disfonksiyonunun gelecekte fibromiyalji sendromu açısından bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür(Staud, 2008).

Nörobilim alanında son yıllarda önemli bir gelişme olan nöromodülasyon terapisi, sinir sistemini değiştirerek terapötik etki sağlamayı amaçlayan bir tedavi stratejisi olarak ortaya çıkmıştır. Bu stratejik girişimler, sinir sistemine doğrudan veya dolaylı olarak etki edebilir. Vagus sinirinin uyarılması da bu yöntemlerden biri olarak ele alınmaktadır.

Parasempatik sinir sisteminin önemli bir bileşeni olan vagus siniri, vücut ile beyin arasında önemli bir çift yönlü iletişim kanalı sağlar ve büyük ölçüde homeostazın korunmasına katkıda bulunur. "Gezinme" anlamına gelen Latince kökenli bir kelime olan "vagus", beyin sapından kolonun proksimal üçte ikisine kadar uzanan ve birçok torasik ve abdominal organı innerve eden bir sinirdir. Bu sinir, %20 efferent lifler ve %80 afferent liflerden oluşan karma bir yapıya sahiptir ve homeostazın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar(Butt, Albusoda, Farmer, & Aziz, 2020).

Vagus siniri invaziv servikal ve transkutaneal auriküler olarak uyarılabilmektedir. Vagus sinirinin auriküler dalına elektriksel stimülasyon olarak uygulanan transkutanöz auriküler vagus sinir stimülasyonu genellikle unilateral olarak, yani tek bir kulaktan (genellikle sol kulaktan) uygulanır, yapılan çoğu çalışmada sol taraftan uyarımın daha güvenli olduğu inancıyla yapılır. Ancak, Badran ve ark. tarafından gerçekleştirilen büyük çaplı bir çalışmada, unilateral sağ kulak stimülasyonunda da yan etkilerin görülmediği ve klinik uygulanabilirlik tespit edilmiştir(Badran et al., 2018, 2019).

Nervus vagus stimülasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda çeşitli frekanslar üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları terapötik etkilerin belirlenmesi ve olası yan etkilerin önlenmesi açısından önemlidir. Bazı çalışmalar, 20-30 Hz aralığında yapılan stimülasyonun terapötik etkilerini doğrulayamamıştır(Laqua, Leutzow, Wendt, & Usichenko, 2014). Agnew ve McCreery (1990) tarafından yapılan çalışmalar, 50 Hz ve üzeri stimülasyon frekanslarının vagus sinirinde ciddi ve geri dönüşsüz hasarlara neden olabileceğini göstermiştir(Agnew & McCreery, 1990). Groves ve Brown (2005) tarafından, 20 ila 30 Hz arasındaki stimülasyon frekanslarının doğrudan stimülasyonla ilişkili advers olayları sınırlamak için seçildiği ve daha sonra FDA tarafından onaylandığı belirtilmektedir(Groves & Brown, 2005). Daha düşük frekanslarla ilgili araştırmalara baktığımızda Liu ve ark. 10 Hz TAVSSnin nöbet sayısını azalttığı ve 8 Hz stimülasyonun frontal ve limbik beyin alanlarında aktivasyon yarattığını bulmuştur(Liu et al., 2018). Badran ve ark. ise 10 Hz ve 25 Hz frekanslarında yapılan uygulamaların kalp hızını önemli ölçüde azalttığı bulmuş ve 10 Hz frekansın diğerlerine göre daha etkili olduğunu belirtmişlerdir(Badran et al., 2018).

Fibromiyalji etyopatogenezinde yer alan santral sensitizasyon ile ilişkili olarak uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete gibi semptomların değerlendirilmesinde hasta tarafından raporlanan çeşitli testler kullanılmaktadır(AY, 2015; López-

Rodríguez et al., 2013; Onieva-Zafra, García, & Del Valle, 2015; Özkurt et al., 2012). Çalışmamızda fibromiyaljiyi değerlendirmek için literatürle uyumlu olarak fibromiyalji etki anketi kullanılmıştır(Assumpção et al., 2018; Henriksen et al., 2009; C. Wang et al., 2018). Bu ankette katılımcıların günlük aktiviteleri, uyku kaliteleri, depresyon ve anksiyete seviyeleri, enerjileri tutuklukları gibi parametreler değerlendirilmektedir. 2021 yılında Park ve ark. 40 fibromiyalji hastasına haftada iki kez 4 hafta boyunca core bölgesi kuvvetlendirme ve esneme egzersizleri uygulanarak bunların etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Her iki grubunda FEA sonuçlarındaki iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Katılımcıların fibromiyalji etki anketlerinden aldıkları puanlar hem çift kulak vagus sinir stimülasyonu hem tek kulak vagus sinir stimülasyonu hem de ev egzersiz grubunda anlamlı derecede düşüş göstermiştir ancak gruplar arası anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Depresyon, dünya çapında engelliliğin önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmekte ve genel küresel hastalık yüküne önemli bir katkıda bulunmaktadır(“Depressive Disorder (Depression),” n.d.). Fibromiyalji ile depresyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Depresyon, fibromiyaljinin ilerleyen yaşam dönemlerinde teşhis edilme riskini artırırken, fibromiyalji de depresyon gelişme riskini artırır(Chang et al., 2015). Kronik ağrı yaşayan hastaların depresyon tanı kriterlerini karşılama olasılıkları, ağrı yaşamayanlara kıyasla daha yüksektir. Ayrıca, birden fazla ağrı bölgesi olan hastalarda, daha az sayıda ağrı bölgesine sahip olanlara göre depresyon gelişme olasılığının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir(Yepezi, Grandes, Manjunatha, Habib, & Sangaraju, 2022). Hein ve ark tarafından yapılan bir çalışmada major depresyon yaşayan 37 hasta 2 hafta boyunca haftada beş kez günlük olarak uyarım almışlardır. Gün 0 ve 14'te, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile depresyon değerlendirilmiştir. Sham tedavi alan hastalara kıyasla, elektrikle uyarılan kişilerde BDÖ belirgin olarak daha iyi bir sonuç elde edildi. Aktif tedavi grubunda ortalama azalma 12.6 puan iken, sahte grupta 4.4 puan olarak bulunmuştur(Hein et al., 2013). Fang ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada ise depresyon teşhisi konmuş 38 hastaya günde iki kez olmak üzere haftada en az 5 gün 4 hafta boyunca vagus sinir uyarımı yapılırken, diğer gruba sham uygulama yapılmıştır. 0. gün ve 4. hafta sonunda gruplardaki depresyon değerleri incelendiğinde, sham uygulama yapılan grupta depresyon şiddetinin aynı kaldığı ancak vagus sinir uyarımı

uygulanan grupta depresyon şiddetinin hafiflediği gözlemlenmiştir(Fang et al., 2017). Imboden ve ark. tarafından 2020 yılında 42 katılımcı ile yapılan bir çalışmanın sonucunda aerobik egzersizin depresyon belirtilerini azaltmada yani BDÖ skorların iyileştirmede efektif olduğu gösterilmiştir(Imboden et al., 2020). 2003 yılında Chavel ve ark. 89 hasta üzerinde yaptıkları uzun dönem vagus sinir uyarımı etkilerini değerlendirdikleri bir çalışmada Beck anksiyete skorlarında düşüş gözlemlenmiştir ancak bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı değildir(Chavel, Westerveld, & Spencer, 2003). 2017 yılında fibromiyalji hastalarında kas germe egzersizi ve direnç antrenmanının semptomlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etkinliğini karşılaştırmak için yapılan bir çalışmanın sonucunda germe egzersizlerinin fiziksel işlevsellik ve ağrı açısından yaşam kalitesini iyileştirmede en etkili yöntem olduğu ve direnç antrenmanının depresyonu azaltmada en etkili yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır(Assumpção et al., 2018).

Uykusuzluk ve kalitesiz uyku birçok hastalığa eşlik edebildiği gibi fibromiyalji semptomu olan bireylerde de sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. 2022 yılında Jackowska ve ark. tarafından 2 hafta boyunca 68 kişiye 4 gruba ayırarak (erken- sham ve geç-sham) auriküler vagus sinir uyarımı sol kulaktan gerçekleştirilmiştir. Uyarım gruplarında sham gruplara göre uyku kalitesinde iyileşme gözlemlenmiş ve Pittsburgh uyku kalitesi indeksinden alınan puanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma meydana gelmiştir(Jackowska, Koenig, Vasendova, & Jandackova, 2022). Uyku kalitesi üzerinde egzersizlerin rolünü belirlemek için 2024 yılında Santosh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada aerobik egzersiz grubu ve progresif dirençli egzersiz grubu olmak üzere 2 gruba ayrılan katılımcılardan, aerobik egzersiz grubunun PUKİ testinde gösterdiği iyileşme progresif dirençli egzersiz grubundan daha anlamlı bulunmuştur(Hemaa Santhosh. E et al., 2024). 2020 yılında orta yaşlı uyku problemi yaşayan 40 bireyle yapılan bir çalışmada orta şiddette egzersiz eğitiminin uyku kalitesi ve kardiyak otonomik fonksiyon üzerinde faydalı etkisi olduğu gösterilmiştir(Tseng, Chen, Wang, & Chien, 2020).

Çalışmamızda uykunun değerlendirilmesi amacı ile Pittsburgh uyku kalitesi indexi, depresyon ve anksiyetenin değerlendirilmesi için ise Beck depresyon ve anksiyete anketleri uygulanmıştır. Katılımcıların bu anketlerden aldıkları puanlar hem çift kulak vagus sinir stimülasyonu hem tek kulak vagus sinir stimülasyonu hem de ev egzersiz grubunda anlamlı derecede düşüş göstermiştir ancak gruplar arası anlamlı bir

farklılık görülmemiştir. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Ancak Beck anksiyet envanterindeki iyileşme sonuçları Chavel ve ark. aksine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda ev egzersiz grubuna verdiğimiz egzersizlerin ve vagus sinir stimülasyonu tedavisinin fibromiyaljili bireylerde klinik belirtilerde iyileşme sağladığını etkin bir tedavi olduğunu hasta tarafından raporlanan anket sonuçlarına bakarak söyleyebiliriz. Bu etkilerin placebo mu yoksa gerçekten beyin ağındaki nöral değişimlerle mi ilişkili olduğu konusunda kesin bir kanıya varmak için daha çok ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Anketlere verilen yanıtları katılımcıların eğitim seviyelerinin de etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda eğitim seviyeleri eşitlenmiş gruplar arasında çalışılmıştır. Çalışmamızın sonuçları ileride yapılacak olan çalışmalara örnek teşkil etmesi bakımından önemlidir.

Vagus siniri, fizyolojik homeostazı sürdürmede önemli bir rol oynar ve bu, kalp fonksiyonunu düzenleyen refleks yollarını içerir. Vagus siniri aktivitesi ile kalp atım hızı değişkenliğinin yüksek frekanslı bileşimi arasındaki bağlantının vagal ton ile ilişkili olduğu bilinmektedir(Capilupi, Kerath, & Becker, 2020). Zaman parametrelerinden biri olan RMSSD de artış, frekans parametrelerinden ise HF'nin artması doğrudan parasempatik aktivasyonun arttığını, LF de artış sempatik aktivasyonu, LF/HF oranı ise sempatovagal dengeyi göstermektedir(Shaffer et al., 2014).

1900'lü yılların son yarısında, özellikle köpekler üzerinde yapılan birçok hayvan çalışması, vagus sinir stimülasyonunun kalp atış hızında önemli ölçüde düşüş sağladığını ve bu etkinin tekrarlanabilir olduğunu göstermiştir. 1968 yılında Hamlin ve ark. 62 sağlıklı köpek üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, VSS'nin kalp hızını yavaşlattığını göstermişlerdir(Hamlin & Smith, 1968). Matheny ve ark. yayınladığı bir vaka raporunda, 48 yaşında kronik arter hastalığı olan bir hastaya kardiyopulmoner baypas sırasında vagus sinir stimülasyonu uygulanmıştır. Bu uygulamanın, hastanın anastomoz dikişlerinin kritik bir şekilde yerleştirilmesine yardımcı olmak için kalbi kısa süreliğine yavaşlattığı rapor edilmiştir(Matheny & Shaar, 1997). Badran ve ark. 2018 yılında 15 katılımcı ile gerçekleştirdikleri, farklı frekanslarda vagus uyarımını test ettikleri çalışmada çok değişkenli analiz ile aktif vagus stimülasyonu sırasında kontrol grubuna kıyasla kalp hızında azalma, bu azalmayı sağlayan iki frekansıda 10 Hz ve 25 Hz olarak bulmuşlardır(Badran et al., 2018). Machetanz ve ark. 2021 yılında yaptıkları bir çalışmada 100 µs darbe süresinde

ve 2 mA akım şiddetinde transauriküler vagus stimülasyonunun, belirli kulak noktalarında uygulandığında HRV'yi artırmada etkili olduğunu göstermişlerdir. En güçlü etkinin cymba conchae ve fossa triangularisde olduğunu, daha az ölçüde ise iç tragus bölgesinde olduğunu öne sürmüşlerdir(Machetanz, Berelidze, Guggenberger, & Gharabaghi, 2021).

2014 yılında 48 sağlıklı katılımcıda VNS parametrelerinin otonom fonksiyon üzerindeki etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, transauriküler vagus stimülasyonunun sempatik çıkışı azalttığı ve otonomik dengede parasempatik baskınlığa doğru bir kayma olduğunu aynı zamanda HRV'yi de arttırdığını göstermektedir(Clancy et al., 2014). Otonom fonksiyonu yansıtan bir biyobelirteç olan kalp atım hızı değişkenliği, sirkadiyen ritimlerle zamanla değişen bir desen sergiler, bu da tutarsız uyarım etkilerinin ana nedeni olabileceği hipotezinden yola çıkılarak 24 katılımcıyla yapılan çalışmanın sonucunda stimülasyonun sabah saatlerinde yapıldığında vagus siniri aktivitesini temsil eden HRV göstergelerinin (RMSDD, pNN50, HF power) belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (Geng et al., 2022). Akşam saatlerinde ise benzer etkilere rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda Geng ve ark. sonuçlarıyla uyumlu olarak RMSDD ve HF power değerleri ilk gün ve son gün egzersiz öncesi alınan ölçümlerde her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselmiştir İlk gün ve son gün egzersiz sonrası alınan ölçümlerde ise RMSDD TKV ve EV grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken TKV grubunda bu değer istatistiksel olarak anlamlı derecede artmamıştır. HF değeri ise ÇKV grubu ve TKV grubunda anlamlı olarak artarken EV grubunda bu artış anlamsızdır. Antonino ve ark.13 erkek katılımcıyla 2017 yılında yaptıkları bir çalışmanın sonucunda transauriküler vagus stimülasyonunun LF/HF oranını düşürdüğünü yani sempatovagal dengeyi parasempatik baskınlığa kaydırabildiğini ve kalp hızını azaltabildiğini göstermişlerdir. Ayrıca akut transauriküler vagus sinir stimülasyonunun kardiyak barorefleksi iyileştirdiğini de ortaya koymuşlardır(Antonino et al., 2017). Bretherton ve ark. yaptığı bir çalışmada, sağlıklı yetişkinlerde (55 yaş ve üstü) iki hafta boyunca her gün 15 dakikalık transauriküler vagus stimülasyonu uygulanmıştır. Başlangıçta diğer katılımcılara oranla nispeten daha yüksek LF/HF değerlerine sahip kişilerin çalışma sonunda LF/HF oranlarında büyük ölçüde azalma olduğu gözlemlenmiştir(Bretherton et al., 2019). Bu çalışmanın sonucundan yola çıkarak sempatik aktivitenin yüksek olduğu fibromiyalji gibi rahatsızlıklarda vagus sinir uyarımının iyileştirici etkisinin

diğer rahatsızlıklara oranla daha yüksek olabileceğini söylemek mümkündür. Bulgularımız her üç grupta da Bretherton ve ark. ile paralellik göstermektedir. 2022 yılında transkutanöz auriküler vagus sinir stimülasyonunun stres işleme üzerindeki potansiyel etkilerini gözlemlemek için gerçekleştirilen bir çalışmanın sonucunda sadece LF/HF oranının istatistiksel olarak önemli bir değişim gösterdiği tespit edilmiştir. LF/HF oranının stres altında artması beklenirken, uyarılma sırasında bu artışın azaldığını hatta LF/HF oranının azaldığını gözlemlenmiştir(Tarassenko, Guazzotti, Minot, Oganessian, & Vysokov, 2022). Bizim çalışmamızda da her üç grupta da LF/HF oranında azalma görülmüştür. Bu bulgu vagus sinir stimülasyonunun stres esnasında sempatik aktivasyonu azalttığına işaret edebilir. 2015 yılında profesyonel futbolcular arasında bir sezon boyunca kalp atışı değişkenliğinin (HRV) profili belirlemeyi amaçlamaktadır. Toplamda 22 profesyonel futbolcudan 504 kayıt yapılmıştır. HRV, sabah erken saatlerde, oturur pozisyonda ve aç karnına 10 dakikalık bir süre boyunca kaydedilmiştir. Bu çalışmanın sonunda egzersiz öncesi ve sonrasında RMSSD, PNN50 ve SDNN skorları artmıştır(Naranjo, De La Cruz, Sarabia, De Hoyo, & Domínguez-Cobo, 2015). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile benzer olarak her üç grupta da ilk gün ve son gün egzersiz öncesi RMSDD ve PNN50 değerleri artış göstermiştir. 2009 yılında Zhang ve ark. köpeklerde yüksek hızlı ventriküler pacing modelinde, vagus sinir uyarımı ile vagal tonusu artırmanın kalp yetmezliği üzerindeki etkisini araştırmak için 15 köpeği kontrol ve vagus sinir uyarımı grubuna ayırmışlardır. Tüm köpeklerle 8 hafta boyunca yüksek hızlı ventriküler pacing uygulanarak kalp yetmezliği geliştirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda vagus sinir stimülasyonu grubunun kontrol grubuna kıyasla sistolik hacimlerini daha düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da vagus sinir uyarımı sonrası sistolik basınçlar her iki grupta da anlamlı derecede düşmüştür. Tek ya da çift kulaktan uygulamanın basıncı düşürmede birbirine üstünlüğü gözükmemiştir.

Çalışmamızın sonucunda ilk gün egzersiz öncesi ve son gün egzersiz öncesi otonomik ölçümlerden parasempatik sistemi temsil eden RMSDD , PNN50 ve HF değerlerinde her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlemlenmiştir. ÇKV grubu parasempatik aktiviteyi arttırmada (RMSDD , PNN50, HF) diğer gruplara göre daha üstün bulunmuştur. Sempatik sistem belirteçlerinden LF değerinde azalma ve sempatovagal dengeyi gösteren LF/HF oranında azalma her üç grupta istatistiksel olarak anlamlıdır. LF değerlerini ve LF/HF oranını azaltmada ise gruplar arası anlamlı bir fark yoktur.

İlk gün egzersiz sonrası ve son gün egzersiz sonrası otonomik ölçümlerden parasempatik sistemi temsil eden RMSDD değerleri ÇKV ve EV grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken TKV grubunda RMSDD’de ki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. PNN50 değerleri ÇKV ve EV grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken TKV grubundaki PNN50de ki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur, HF değerleri ÇKV ve TKV grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken EV grubundaki HF deki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. RMSDD’yi arttırmada ÇKV ve EV grubu arasında anlamlı bir fark gözükmezken bu iki grubun TKV grubundan daha etkili olduğu bulunmuştur. PNN50 yi arttırmada ÇKV grubu, TKV grubundan daha etkili bulunurken EV grubu ile aralarında anlamlı bir farklılık yoktur. EV grubu ile TKV grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. HF’yi arttırmada ÇKV grubu , TKV grubundan daha etkili bulunurken EV grubu ile aralarında anlamlı bir farklılık yoktur. EV grubu ile TKV grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Sempatik sistem belirteçlerinden LF değerinde azalma ÇKV grubu ve TKV grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterirken EV grubunda bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır. Sempatovagal dengeyi gösteren LF/HF oranında her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. LF değerlerini ve LF/HF oranını azaltmada ise gruplar arası anlamlı bir fark yoktur.

TAVSS uygulaması ve ev egzersiz programının otonomik homeostazı sağlamada parasempatik etkinliği arttırdığı ve sempatik çıkışı azalttığını söylemek mümkündür. Bu şekilde egzersiz performansını da (fleksiyon ekstansiyon tekrar sayısını) arttırdığını söyleyebiliriz. Sempatovagal dengede sempatik sistem aktifken damarlara vazokonstriksiyon yaptırdığını biliyoruz, parasempatik sistemin aktifleşmesi ve sempatik çıkışın azalması ile damarlarda vazodilatasyon (sempatik sistemin baskınlığına oranla daha az vazokonstriksiyon) gerçekleşmesi, kaslardaki dolaşımın artması ve egzersiz sırasında oluşan atıkların uzaklaştırılması ve kasa enerji sağlayan maddelerin geçişlerinin artmasının sempatovagal dengedeki baskınlığın parasempatik sistem lehine artışının egzersiz performansını da arttığını düşünüyoruz.

Bu çalışmanın en büyük limitasyonu COVID-19 Pandemisi sebebi ile fizik tedavi polikliniğine hasta alımlarının bir süre durdurulması ve bunun çalışmanın planlanan süresini epey bir uzatması olmuştur. Hasta alımlarına başladıktan sonra ise HRV ölçümleri için gereken cihazda arıza çıkması sebebi ile cihaz değişikliğine

gidilmiştir. Çalışmamızın 2 haftalık olması sebebi ile kısa süreli etkiler değerlendirilmiş olup uzun süreli tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi önerilir. Katılımcılara 2 hafta sonunda ilk gün yapılan değerlendirmeler tekrar uygulanmıştır, kısa süreli bir tedavide uzun süreli etkilerin gözlemlenmesi için değerlendirmelerin daha uzun bir süre sonra yapıldığı çalışmalar yapılabilir.



Bölüm 6

Sonuç ve Öneriler

Grupların ilk gün ve son gün egzersiz tekrar sayılarını karşılaştırdığımızda ilk gün gruplar arası egzersiz tekrar sayıları arasında bir fark yokken son gün tekrar sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır. Her üç grupta da son gün egzersiz tekrar sayıları istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır.

Grupların ilk gün ve son gün nabız, diastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı değerleri, FEA,BAÖ,BDÖ ve PUKİ puanlarını karşılaştırdığımızda her iki ölçümde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Her üç grupta da son gün ölçülen sistolik kan basınç değerleri, diastolik kan basınç değerleri,FEA,BAÖ,BDÖ ve PUKİ puanları, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür.

Literatür taraması yapıldığında transauriküler vagus sinir stimülasyonunun fibromiyaljili bireylerdeki uyku anksiyete depresyon gibi problemler üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma olması sebebiyle bizim çalışmamızın literatüre bu konuda katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Ayrıca transauriküler vagus sinir stimülasyonunun egzersiz performansına etkisine elit sporcular üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda bakılmasına rağmen fibromiyalji sendromu olan bireylerde, transauriküler vagus sinir stimülasyonunun egzersiz performansına etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışma tespit edilmemiştir. Çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma olması sebebiyle sonuçları önemlidir.

ÇKV ve EV grupları egzersiz performansını artırmada TKV grubuna üstün bulunmuştur. TAVSS uygulaması ve ev egzersiz programının otonomik homeostazı sağlamada parasempatik etkinliği arttırdığı ve sempatik çıkışı azalttığını söylemek mümkündür.Bu şekilde egzersiz performansını da arttırdığını söyleyebiliriz. Sempatovagal dengede sempatik sistem aktifken damarlara vazokonstriksiyon yaptığını biliyoruz, parasempatik sistemin aktifleşmesi ve sempatik çıkışın azalması ile damarlarda vazodilatasyon (sempatik sistemin baskınlığına oranla daha az vazokonstriksiyon) gerçekleşmesi, kaslardaki dolaşımın artması ve egzersiz sırasında oluşan atıkların uzaklaştırılması ve kasa enerji sağlayan maddelerin geçişlerinin artmasının sempatovagal dengedeki baskınlığın parasempatik sistem lehine artışının

egzersiz performansını da arttığını düşünüyoruz. Ancak bu konuda laboratuvar testlerinin yapıldığı, uyarım sırasında anlık ölçümlerin değ rlendirildiğı daha çok örnekleme uzun takipli kesitsel çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKÇA

- 22.2A: Enteric Nervous System - Medicine LibreTexts. (n.d.). Retrieved April 14, 2024, from [https://med.libretexts.org/Bookshelves/Anatomy_and_Physiology/Anatomy_and_Physiology_\(Boundless\)/22%3A_Digestive_System/22.02%3A_Nervous_System_of_the_Digestive_System/22.2A%3A_Enteric_Nervous_System](https://med.libretexts.org/Bookshelves/Anatomy_and_Physiology/Anatomy_and_Physiology_(Boundless)/22%3A_Digestive_System/22.02%3A_Nervous_System_of_the_Digestive_System/22.2A%3A_Enteric_Nervous_System)
- Ablin, J. N., Shoenfeld, Y., & Buskila, D. (2006). Fibromyalgia, infection and vaccination: Two more parts in the etiological puzzle. *Journal of Autoimmunity*, Vol. 27. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2006.09.004>
- Ablin, J., Neumann, L., & Buskila, D. (2008). Pathogenesis of fibromyalgia - A review. *Joint Bone Spine*, Vol. 75. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.09.010>
- Adler, G. K., Kinsley, B. T., Hurwitz, S., Mossey, C. J., & Goldenberg, D. L. (1999). Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *American Journal of Medicine*, 106(5). [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00074-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00074-1)
- Ağargün MY, Kara H, A. Ö. (1996). (2018). Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Derg.* 1996;7(2):107-15. 2018.
- Agnew, W. F., & McCreery, D. B. (1990). Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes. *Epilepsia*, 31 Suppl 2, S27–S32. <https://doi.org/10.1111/J.1528-1157.1990.TB05845.X>
- Akkuş, S., Delibaş, N., & Tamer, M. N. (2000). Do sex hormones play a role in fibromyalgia? [8]. *Rheumatology*, Vol. 39. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.10.1161>
- Akyol, Y., Ulus, Y., Tander, B., Bilgici, A., & Kuru, Ö. (2013). Muscle strength, fatigue, functional capacity, and proprioceptive acuity in patients with fibromyalgia. *Türkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi*, 59(4).
- Al-Allaf, A. W., Dunbar, K. L., Hallum, N. S., Nosratzadeh, B., Templeton, K. D., & Pullar, T. (2002). A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome. *Rheumatology*, 41(4).

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.4.450>

Alshak, M. N., & Das, J. M. (2023). Neuroanatomy, Sympathetic Nervous System. StatPearls. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542195/>

Antonino, D., Teixeira, A. L., Maia-Lopes, P. M., Souza, M. C., Sabino-Carvalho, J. L., Murray, A. R., ... Vianna, L. C. (2017). Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial. *Brain Stimulation*, 10(5). <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.05.006>

Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V., Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B., ... Keck, P. E. (2004). Family Study of Fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 50(3), 944–952. <https://doi.org/10.1002/art.20042>

Assumpção, A., Matsutani, L. A., Yuan, S. L., Santo, A. S., Sauer, J., Mango, P., & Marques, A. P. (2018). Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 54(5). <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04876-6>

AY, S. (2015). Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi. *Türkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation - Special Topics*, 8(3), 5–9. Retrieved from <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-fibromiyalji-sendromunun-patogenezi-72674.html>

Badran, B. W., Mithoefer, O. J., Summer, C. E., LaBate, N. T., Glusman, C. E., Badran, A. W., ... George, M. S. (2018). Short trains of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) have parameter-specific effects on heart rate. *Brain Stimulation*, 11(4). <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.004>

Badran, B. W., Yu, A. B., Adair, D., Mappin, G., DeVries, W. H., Jenkins, D. D., & George, M. S. (2019). Laboratory Administration of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (taVNS): Technique, Targeting, and Considerations. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 2019(143). <https://doi.org/10.3791/58984>

Baker, E., & Lui, F. (2023). Neuroanatomy, Vagal Nerve Nuclei. StatPearls. Retrieved

from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545209/>

- BAYKAL, Y., ÖZET, G., & ÖZDEMİR, Ç. (1999). Enterik Sinir Sistemi Ve Hastalıklardaki Rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 19(1), 40–47. Retrieved from <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-enterik-sinir-sistemi-ve-hastalıklardaki-rolu-1787.html>
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, Vol. 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/426130>
- Bengtsson, A., & Bengtsson, M. (1988). Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain*, 33(2), 161–167. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90086-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90086-3)
- Bengtsson, Ann, Henriksson, K. G., & Larsson, J. (1986). Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 29(7). <https://doi.org/10.1002/art.1780290701>
- Bennet. (1998). *Kelley's Textbook of Rheumatology*.
- Bennett, R. M., Clark, S. C., & Walczyk, J. (1998). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *American Journal of Medicine*, 104(3). [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00351-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00351-3)
- Bennett, R. M., Friend, R., Marcus, D., Bernstein, C., Han, B. K., Yachoui, R., ... Jones, K. D. (2014). Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: Validation of the modified 2010 preliminary American college of rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care and Research*, 66(9), 1364–1373. <https://doi.org/10.1002/acr.22301>
- Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D. C., Russell, I. J., & Matallana, L. (2007). An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-27>
- Berg, A. M., Nades, S. J., & Simms, R. W. (1993). Established fibromyalgia

- syndrome and parvovirus B19 infection. *Journal of Rheumatology*, 20(11).
- Bethea, C. L., Pecins-Thompson, M., Schutzer, W. E., Gundlach, C., & Lu, Z. N. (1998). Ovarian steroids and serotonin neural function. *Molecular Neurobiology*, 18(2). <https://doi.org/10.1007/BF02914268>
- Bhargava, J., & Hurley, J. A. (2023). Fibromyalgia. StatPearls. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540974/>
- Bradley, L. A. (2009a). Pathophysiology of fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 122(12 Suppl). <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2009.09.008>
- Bradley, L. A. (2009b). Pathophysiology of Fibromyalgia. *American Journal of Medicine*, 122(12 SUPPL.). <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.008>
- Branco, J., Atalaia, A., & Paiva, T. (1994). Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology*, 21(6).
- Bretherton, B., Atkinson, L., Murray, A., Clancy, J., Deuchars, S., & Deuchars, J. (2019). Effects of transcutaneous vagus nerve stimulation in individuals aged 55 years or above: Potential benefits of daily stimulation. *Aging*, 11(14). <https://doi.org/10.18632/aging.102074>
- Brill, S., Ablin, J. N., Goor-Aryeh, I., Hyat, K., Slefer, A., & Buskila, D. (2012). Prevalence of fibromyalgia syndrome in patients referred to a tertiary pain clinic. *Journal of Investigative Medicine*, 60(4). <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31824963d1>
- Busch, V., Zeman, F., Heckel, A., Menne, F., Ellrich, J., & Eichhammer, P. (2013). The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception-An experimental study. *Brain Stimulation*, 6(2). <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.006>
- Buskila, D., & Neumann, L. (2000). Musculoskeletal injury as a trigger for fibromyalgia/posttraumatic fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, Vol. 2. <https://doi.org/10.1007/s11926-000-0049-z>
- Buskila, D., Neumann, L., Hershman, E., Gedalia, A., Press, J., & Sukenik, S. (1995). Fibromyalgia syndrome in children - An outcome study. *Journal of*

Rheumatology, 22(3).

Buskila, Dan. (2007). Genetics of chronic pain states. *Best Practice and Research in Clinical Rheumatology*, Vol. 21. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.02.011>

Buskila, Dan. (2009, October 14). Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Research and Therapy*, Vol. 11. <https://doi.org/10.1186/ar2720>

Buskila, Dan, Atzeni, F., & Sarzi-Puttini, P. (2008). Etiology of fibromyalgia: The possible role of infection and vaccination. *Autoimmunity Reviews*, Vol. 8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.023>

Butt, M. F., Albusoda, A., Farmer, A. D., & Aziz, Q. (2020). The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Journal of Anatomy*, Vol. 236. <https://doi.org/10.1111/joa.13122>

Cabo-Meseguer, A., Cerdá-Olmedo, G., & Trillo-Mata, J. L. (2017). Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Medicina Clinica*, Vol. 149. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.008>

Çagliyan Türk, A., & Şahin, F. (2020). Prevalence of juvenile fibromyalgia syndrome among children and adolescents and its relationship with academic success, depression and quality of life, Çorum Province, Turkey. *Archives of Rheumatology*, 35(1). <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2020.7458>

ÇAKIR, T. (2015). Fibromiyalji Sendromunda Tanı Kriterleri. *Türkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation - Special Topics*, 8(3), 22–27. Retrieved from <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-fibromiyalji-sendromunda-tani-kriterleri-72677.html>

Çapacı K, H. S. (1998). Fibromiyalji Sendromu: Etiyopatogenez. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*.

Capilupi, M. J., Kerath, S. M., & Becker, L. B. (2020). Vagus Nerve Stimulation and the Cardiovascular System. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(2). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A034173>

Chakravarthy, K., Chaudhry, H., Williams, K., & Christo, P. J. (2015). Review of the

- Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management. *Current Pain and Headache Reports*, 19(12). <https://doi.org/10.1007/S11916-015-0528-6>
- Chang, M. H., Hsu, J. W., Huang, K. L., Su, T. P., Bai, Y. M., Li, C. T., ... Chen, M. H. (2015). Bidirectional Association between Depression and Fibromyalgia Syndrome: A Nationwide Longitudinal Study. *Journal of Pain*, 16(9). <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.06.004>
- Chattopadhyay, S., & Das, R. (2021). Comparing Heart Rate Variability with Polar H10 Sensor and Pulse Rate Variability with LYFAS: A Novel Study. *Journal of Biomedical Engineering and Technology*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.12691/JBET-9-1-1>
- Chavel, S. M., Westerveld, M., & Spencer, S. (2003). Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 4(3). [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(03\)00109-4](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(03)00109-4)
- Chinn, S., Caldwell, W., & Gritsenko, K. (2016). Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Current Pain and Headache Reports*, Vol. 20. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0556-x>
- Clancy, J. A., Mary, D. A., Witte, K. K., Greenwood, J. P., Deuchars, S. A., & Deuchars, J. (2014). Non-invasive Vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity. *Brain Stimulation*, 7(6). <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.07.031>
- Cordero, M. D., Alcocer-Gómez, E., Culic, O., Carrión, A. M., De Miguel, M., Díaz-Parrado, E., ... Sánchez-Alcazar, J. A. (2014). NLRP3 inflammasome is activated in fibromyalgia: The effect of coenzyme Q10. *Antioxidants and Redox Signaling*, Vol. 20. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5198>
- Coskun Benlidayi, I. (2019). Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatology International*, Vol. 39. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04251-6>
- D., G. K., & G., G. (2009). Effect of physical therapy program on insomnia severity in a patient population with fibromyalgia syndrome. *Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi*, Vol. 55.

- Dani, M., Dirksen, A., Taraborrelli, P., Torocastro, M., Panagopoulos, D., Sutton, R., & Lim, P. B. (2021). Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 21(1). <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2020-0896>
- David J, C. (2011). Fibromiyalji. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, Romatoloji (Dördüncü Baskı).
- De Ferrari, G. M., Crijns, H. J. G. M., Borggrefe, M., Milasinovic, G., Smid, J., Zabel, M., ... Schwartz, P. J. (2011). Chronic vagus nerve stimulation: A new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *European Heart Journal*, 32(7). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq391>
- Depressive disorder (depression). (n.d.). Retrieved April 25, 2024, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Diaz-Piedra, C., Di Stasi, L. L., Baldwin, C. M., Bucla-Casal, G., & Catena, A. (2015). Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: a systematic review of observational studies. *Sleep Medicine Reviews*, 21, 86–99. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2014.09.001>
- Dina, O. A., Levine, J. D., & Green, P. G. (2011). Enhanced cytokine-induced mechanical hyperalgesia in skeletal muscle produced by a novel mechanism in rats exposed to unpredictable sound stress. *European Journal of Pain*, 15(8). <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.02.005>
- Dinerman, H., & Steere, A. C. (1992). Lyme disease associated with fibromyalgia. *Annals of Internal Medicine*, 117(4). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-4-281>
- Ediz, L., Hiz, O., Toprak, M., Tekeoglu, I., & Ercan, S. (2011). The validity and reliability of the Turkish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Clinical Rheumatology*, 30(3), 339–346. <https://doi.org/10.1007/S10067-010-1546-8>
- El Maghraoui, A., Tellal, S., Achemlal, L., Nouijai, A., Ghazi, M., Mounach, A., ... Derouiche, E. M. (2006). Bone turnover and hormonal perturbations in patients

with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24(4).

Elert, J., Aspegren Kendall, S., Larsson, B., Månsson, B., & Gerdle, B. (2001). Chronic pain and difficulty in relaxing postural muscles in patients with fibromyalgia and chronic whiplash associated disorders. *Journal of Rheumatology*, 28(6).

Ellrich, J. (2019). Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 36(6), 437–442. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000576>

Elvin, A., Siösteen, A. K., Nilsson, A., & Kosek, E. (2006). Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise: A contrast media enhanced colour doppler study. *European Journal of Pain*, 10(2). <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.02.001>

Esco, M. R., & Flatt, A. A. (2014). Ultra-Short-Term Heart Rate Variability Indexes at Rest and Post-Exercise in Athletes: Evaluating the Agreement with Accepted Recommendations. *Journal of Sports Science & Medicine*, 13(3), 535. Retrieved from /pmc/articles/PMC4126289/

Fang, J., Egorova, N., Rong, P., Liu, J., Hong, Y., Fan, Y., ... Kong, J. (2017). Early cortical biomarkers of longitudinal transcutaneous vagus nerve stimulation treatment success in depression. *NeuroImage: Clinical*, 14. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.016>

Farmer, A. D., Albu-Soda, A., & Aziz, Q. (2016). Vagus nerve stimulation in clinical practice. *British Journal of Hospital Medicine (London, England : 2005)*, 77(11), 645–651. <https://doi.org/10.12968/HMED.2016.77.11.645>

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 1-2. (n.d.). Retrieved March 29, 2024, from <https://www.guneskitabevi.com/urun/fiziksel-tip-ve-rehabilitasyon-1-2>

Fleming, M. A., Ehsan, L., Moore, S. R., & Levin, D. E. (2020). The Enteric Nervous System and Its Emerging Role as a Therapeutic Target. *Gastroenterology Research and Practice*, Vol. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8024171>

FMS ACR 1990 Kriterleri. (n.d.). Retrieved May 2, 2024, from

<https://www.ftronline.com/fms-acr-1990-kriterleri/>

FMS ACR 2010 Kriterleri. (n.d.). Retrieved May 2, 2024, from <https://www.ftronline.com/fms-acr-2010-kriterleri/>

FMS ACR 2016 Kriterleri. (n.d.). Retrieved May 2, 2024, from <https://www.ftronline.com/fms-acr-2016-kriterleri/>

Frangos, E., Ellrich, J., & Komisaruk, B. R. (2015). Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: FMRI evidence in humans. *Brain Stimulation*, 8(3). <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.018>

Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J., & Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10). <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.006>

Frøkjær, J. B., Bergmann, S., Brock, C., Madzak, A., Farmer, A. D., Ellrich, J., & Drewes, A. M. (2016). Modulation of vagal tone enhances gastroduodenal motility and reduces somatic pain sensitivity. *Neurogastroenterology and Motility*, 28(4). <https://doi.org/10.1111/nmo.12760>

Garip, Y., Öztaş, D., & Güler, T. (2016). Prevalence of fibromyalgia in Turkish geriatric population and its impact on quality of life Türk geriatrik popülasyonda fibromiyalji prevalansı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi PAIN A RI. Agri, 28(4).

Geenen, R., Jacobs, J. W. G., & Bijlsma, J. W. J. (2002). Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, Vol. 28. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(01\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(01)00009-6)

Geng, D., Yang, K., Fu, Z., Zhang, Y., Wang, C., & An, H. (2022). Circadian stage-dependent and stimulation duration effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on heart rate variability. *PLoS ONE*, 17(11 November). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277090>

Giacomelli, C., Sernissi, F., Sarzi-Puttini, P., Di Franco, M., Atzeni, F., & Bazzichi, L. (2013). Fibromyalgia: A critical digest of the recent literature. *Clinical and*

Experimental Rheumatology, Vol. 31.

Gökçe, E. N., Pınar Cengiz, Z., Erbaş, O., Tıp, B. Ü., Öğrencisi, F., Bilim, İ., ... Dalı, A. (2018). Uzun ömrün sırrı: Vagus siniri. FNG & Bilim Tıp Dergisi, 4(3), 154–165. <https://doi.org/10.5606/fng.btd.2018.026>

Greenfield, S., Fitzcharles, M. -A, & Esdaile, J. M. (1992). Reactive fibromyalgia syndrome. Arthritis & Rheumatism, 35(6). <https://doi.org/10.1002/art.1780350612>

Groves, D. A., & Brown, V. J. (2005). Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 29(3), 493–500. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2005.01.004>

Gür, A. (2008). Fibromiyaljiye etiyopatogenez. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, Vol. 54.

Gur, A., Cevik, R., Sarac, A. J., Colpan, L., & Em, S. (2004). Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: The potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. Annals of the Rheumatic Diseases, 63(11). <https://doi.org/10.1136/ard.2003.014969>

Gur, Ali, Cevik, R., Nas, K., Sarac, A. J., & Ozen, S. (2006). Quality of life in young fibromyalgia patients and effect of depression. APLAR Journal of Rheumatology, 9(1). <https://doi.org/10.1111/j.1479-8077.2006.00168.x>

Hamlin, R. L., & Smith, C. R. (1968). Effects of vagal stimulation on S-A and A-V nodes. The American Journal of Physiology, 215(3). <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1968.215.3.560>

Harris, R. E., & Clauw, D. J. (2008). Newer treatments for fibromyalgia syndrome. Therapeutics and Clinical Risk Management, 4(6), 1331. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S3396>

Hayano, J., & Yuda, E. (2021). Assessment of autonomic function by long-term heart rate variability: beyond the classical framework of LF and HF measurements.

Journal of Physiological Anthropology, Vol. 40. <https://doi.org/10.1186/s40101-021-00272-y>

Hein, E., Nowak, M., Kiess, O., Biermann, T., Bayerlein, K., Kornhuber, J., & Kraus, T. (2013). Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. *Journal of Neural Transmission* (Vienna, Austria : 1996), 120(5), 821–827. <https://doi.org/10.1007/S00702-012-0908-6>

Hemaa Santhosh. E, Kumaresan A, Prathap Suganthirababu, Vignesh Srinivasan, Surya Vishnuram, Priyadharshini K, ... Iyyappan Manickavasagam. (2024). Effect of Aerobic Exercise and Progressive Resistance Exercise in Pittsburgh Sleep Quality Index Among Insomnia: A Comparative Study. *Indian Journal of Physiotherapy & Occupational Therapy - An International Journal*, 18. <https://doi.org/10.37506/gkkqdp09>

Henriksen, M., Lund, H., Christensen, R., Jespersen, A., Dreyer, L., Bennett, R. M., ... Bliddal, H. (2009). Relationships between the fibromyalgia impact questionnaire, tender point count, and muscle strength in female patients with fibromyalgia: A cohort study. *Arthritis Care & Research*, 61(6), 732–739. <https://doi.org/10.1002/ART.24512>

Hisli. (1989). The validity and reliability of Beck Depression Inventory for university students.

Howland, R. H. (2014). Vagus Nerve Stimulation. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 1(2). <https://doi.org/10.1007/s40473-014-0010-5>

Imboden, C., Gerber, M., Beck, J., Holsboer-Trachsler, E., Pühse, U., & Hatzinger, M. (2020). Aerobic exercise or stretching as add-on to inpatient treatment of depression: Similar antidepressant effects on depressive symptoms and larger effects on working memory for aerobic exercise alone. *Journal of Affective Disorders*, 276, 866–876. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2020.07.052>

Jackowska, M., Koenig, J., Vasendova, V., & Jandackova, V. K. (2022). A two-week course of transcutaneous vagal nerve stimulation improves global sleep: Findings from a randomised trial in community-dwelling adults. *Autonomic Neuroscience*:

Basic and Clinical, Vol. 240. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.102972>

Jennum, P., Drewes, A. M., Andreasen, A., & Nielsen, K. D. (1993). Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *Journal of Rheumatology*, 20(10).

Jensen, B., Wittrup, I. H., Wiik, A., Bliddal, H., Friis, S., McLaughlin, J. K., ... Olsen, J. H. (2004). Antipolymer antibodies in Danish fibromyalgia patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 22(2).

Jones, C. J., Rutledge, D. N., & Aquino, J. (2010). Predictors of physical performance and functional ability in people 50+ with and without fibromyalgia. *Journal of Aging and Physical Activity*, 18(3). <https://doi.org/10.1123/japa.18.3.353>

Jones, K. D., Deodhar, P., Lorentzen, A., Bennett, R. M., & Deodhar, A. A. (2007). Growth Hormone Perturbations in Fibromyalgia: A Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 36(6). <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.09.006>

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI FİBROMİYALJİ
SENDROMLU HASTALARDA GÖRSEL REAKSİYON. (n.d.).

Karemaker, J. M. (2017). An introduction into autonomic nervous function. *Physiological Measurement*, Vol. 38. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa6782>

Kasch, H., Bach, F. W., Stengaard-Pedersen, K., & Jensen, T. S. (2003). Development in pain and neurologic complaints after whiplash: A 1-year prospective study. *Neurology*, 60(5). <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000046661.82212.04>

Kashikar-Zuck, S., & Ting, T. V. (2014). Juvenile fibromyalgia: Current status of research and future developments. *Nature Reviews Rheumatology*, Vol. 10. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.177>

Katz, D. L., Greene, L., Ali, A., & Faridi, Z. (2007). The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Medical Hypotheses*, 69(3). <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.10.037>

Kenny, B. J., & Bordoni, B. (2022). *Neuroanatomy, Cranial Nerve 10 (Vagus Nerve)*.

StatPearls. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537171/>

- Kim, C., Kim, H., & Kim, J. (2012). Prevalence of chronic widespread pain and Wbromyalgia syndrome: A Korean hospital-based study. *Rheumatology International*, 32(11). <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2195-1>
- Kötter, I., Neuscheler, D., Günaydin, I., Wernet, D., & Klein, R. (2007). Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. *Rheumatology International*, 27(11). <https://doi.org/10.1007/s00296-007-0413-7>
- Krahl, S. (2012). Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms. *Surgical Neurology International*, 3(2). <https://doi.org/10.4103/2152-7806.91610>
- Kurtais-Aytur Y. (n.d.). “Fibromiyalji sendromu,” *Romatoloji e-Kitap*. <Http://Trasdromatolojiekita.org/>, 2019.
- Laqua, R., Leutzow, B., Wendt, M., & Usichenko, T. (2014). Transcutaneous vagal nerve stimulation may elicit anti- and pro-nociceptive effects under experimentally-induced pain - a crossover placebo-controlled investigation. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 185, 120–122. <https://doi.org/10.1016/J.AUTNEU.2014.07.008>
- Lawson, V. H., Grewal, J., Hackshaw, K. V., Mongiovi, P. C., & Stino, A. M. (2018). FIBROMYALGIA SYNDROME AND SMALL FIBER, EARLY OR MILD SENSORY POLYNEUROPATHY. *Muscle and Nerve*, 58(5). <https://doi.org/10.1002/mus.26131>
- Leal-Cerro, A., Povedano, J., Astorga, R., Gonzalez, M., Silva, H., Garcia-Pesquera, F., ... Dieguez, C. (1999). The growth hormone (GH)-releasing hormone - GH - insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 84. <https://doi.org/10.1210/jc.84.9.3378>
- Liu, H., Yang, Z., Meng, F., Huang, L., Qu, W., Hao, H., ... Li, L. (2018). Chronic vagus nerve stimulation reverses heart rhythm complexity in patients with drug-resistant epilepsy: An assessment with multiscale entropy analysis. *Epilepsy &*

Behavior : E&B, 83, 168–174. <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2018.03.035>

López-Rodríguez, M. M., Fernández-Martínez, M., Matarán-Peñarrocha, G. A., Rodríguez-Ferrer, M. E., Granados Gámez, G., & Aguilar Ferrándiz, E. (2013). [Effectiveness of aquatic biodance on sleep quality, anxiety and other symptoms in patients with fibromyalgia]. *Medicina Clinica*, 141(11), 471–478. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2012.09.036>

Lund, E., Kendall, S. A., Janerot-Sjöberg, B., & Bengtsson, A. (2003). Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 32(3). <https://doi.org/10.1080/03009740310002461>

MacFarlane, J. G., Shahal, B., Mously, C., & Moldofsky, H. (1996). Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: Comparisons of clinical features and sleep parameters. *Sleep*, 19(3). <https://doi.org/10.1093/sleep/19.3.200>

Machetanz, K., Berelidze, L., Guggenberger, R., & Gharabaghi, A. (2021). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation and heart rate variability: Analysis of parameters and targets. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 236. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102894>

Marques, A. P., Santo, A. de S. do E., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 57(4). <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>

Martínez-Martínez, L. A., Mora, T., Vargas, A., Fuentes-Iniestra, M., & Martínez-Lavín, M. (2014). Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: A review of case-control studies. *Journal of Clinical Rheumatology*, Vol. 20. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000089>

Matheny, R. G., & Shaar, C. J. (1997). Vagus nerve stimulation as a method to temporarily slow or arrest the heart. *Annals of Thoracic Surgery*, 63(6 SUPPL.). [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(97\)00423-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(97)00423-2)

- McCain, G. A., & Tilbe, K. S. (1989). Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: A comparison with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 16(SUPPL. 19).
- McCorry, L. K. (2007). Physiology of the autonomic nervous system. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 71(4). <https://doi.org/10.5688/AJ710478>
- McIver, K. L., Evans, C., Kraus, R. M., Ispas, L., Sciotti, V. M., & Hickner, R. C. (2006). NO-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. *Pain*, 120(1–2). <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.10.032>
- McLean, S. A., & Clauw, D. J. (2004). Predicting chronic symptoms after an acute “stressor” - Lessons learned from 3 medical conditions. *Medical Hypotheses*, 63(4). <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.03.022>
- Mesci, E. (2015). Fibromiyaljili kadınlarda yalnızlık hissi ve yaşam doyum düzeylerinin değerlendirilmesi.
- Million, M., & Larauche, M. (2016). Stress, sex, and the enteric nervous system. *Neurogastroenterology and Motility*, 28(9), 1283–1289. <https://doi.org/10.1111/NMO.12937>
- Moini, J., & Piran, P. (2020). Functional and Clinical Neuroanatomy: A Guide for Health Care Professionals. *Functional and Clinical Neuroanatomy: A Guide for Health Care Professionals*, 1–748. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-01786-7>
- Moldofsky, H., Scarisbrick, P., England, R., & Smythe, H. (1975). Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with “fibrositis syndrome” and healthy subjects. *Psychosomatic Medicine*, 37(4), 341–351. <https://doi.org/10.1097/00006842-197507000-00008>
- Nabasny, A., Rabinowitz, A., Wright, B., Wang, J., Preminger, S., Terhorst, L., & Juengst, S. B. (2022). Neurobehavioral Symptoms and Heart Rate Variability: Feasibility of Remote Collection Using Mobile Health Technology. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 37(3), 178–188. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000764>

- Naranjo, J., De La Cruz, B., Sarabia, E., De Hoyo, M., & Domínguez-Cobo, S. (2015). Heart Rate Variability: A Follow-up in Elite Soccer Players Throughout the Season. *International Journal of Sports Medicine*, 36(11). <https://doi.org/10.1055/s-0035-1550047>
- Neeck, G., & Riedel, W. (1992). Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology*, 19(7).
- Neeck, Gunther. (2000). Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, Supplement, 29(113). <https://doi.org/10.1080/030097400750001743-1>
- Neuhuber, W. L., & Berthoud, H. R. (2022). Functional anatomy of the vagus system: How does the polyvagal theory comply? *Biological Psychology*, 174. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCHO.2022.108425>
- Nørregaard, J., Bülow, P. M., Vestergaard-poulsen, P., Thomsen, C., & Danneskiold-samsøe, B. (1995). Muscle strength, voluntary activation and cross-sectional muscle area in patients with fibromyalgia. *Rheumatology*, 34(10). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.10.925>
- Oakes, P. C., Fisahn, C., Iwanaga, J., DiLorenzo, D., Oskouian, R. J., & Tubbs, R. S. (2016a). A history of the autonomic nervous system: part I: from Galen to Bichat. *Child's Nervous System*, Vol. 32. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3246-4>
- Oakes, P. C., Fisahn, C., Iwanaga, J., DiLorenzo, D., Oskouian, R. J., & Tubbs, R. S. (2016b). A history of the autonomic nervous system: part II: from Reil to the modern era. *Child's Nervous System*, Vol. 32. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3247-3>
- Okifuji, A., & Turk, D. C. (2006). Sex Hormones and Pain in Regularly Menstruating Women With Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Pain*, 7(11). <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.04.005>
- Onieva-Zafra, M. D., García, L. H., & Del Valle, M. G. (2015). Effectiveness of guided imagery relaxation on levels of pain and depression in patients diagnosed with fibromyalgia. *Holistic Nursing Practice*, 29(1), 13–21.

<https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000062>

ÖZÇETİN, A. (2014). Fibromiyalji; Bir Psikiyatrik Bozukluk Mu, Yoksa Birliktelik Mi? Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 4(3), 34–44.

Özden, A. V., Çınar, O. Y., Çorbacı, T., Su, D. B., Uzer, K., & Alptekin, H. K. (2021). Auriküler Vagus Sinir Uyarımının Kişiselleştirilmesi ve Optimizasyonu. Sağlık Bilimlerinde Yapay Zeka Dergisi (Journal of Artificial Intelligence in Health Sciences) ISSN:2757-9646, 1(3), 6–10.
<https://doi.org/10.52309/JAI.2021.14>

Özkan, N. (n.d.). FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA BÜTÜNCÜL YAKLAŞIM
COMPLEMENTARY APPROACH IN FIBROMYALGIA SYNDROME. 12 |
Journal of Complementary Medicine, 11, 2017. Retrieved from
www.barnat.com.tr

Özkurt, S., Dönmez, A., Karagülle, M. Z., Uzunoğlu, E., Turan, M., & Erdoğan, N. (2012). Balneotherapy in fibromyalgia: a single blind randomized controlled clinical study. Rheumatology International, 32(7), 1949–1954.
<https://doi.org/10.1007/S00296-011-1888-9>

Öztek, M. F. (1995). Primer fibromyalji sendromunda nokturnal growth hormon sekresyonu. Retrieved from
<http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/handle/11468/3731>

Pamuk, Ömer N., & Çakır, N. (2005). The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. Clinical and Experimental Rheumatology, 23(6).

Pamuk, Ömer Nuri, & Çakır, N. (2007). The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms. Clinical Rheumatology, 26(1). <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0237-y>

Pellegrino, M. J., Waylonis, G. W., & Sommer, A. (1989). Familial occurrence of primary fibromyalgia. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 70(1).
[https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(21\)01650-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(21)01650-6)

Perrotta, A. S., Jeklin, A. T., Hives, B. A., Meanwell, L. E., & Warburton, D. E. R.

- (2017). Validity of the Elite HRV Smartphone Application for Examining Heart Rate Variability in a Field-Based Setting. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 31(8), 2296–2302. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001841>
- Petersel, D. L., Dror, V., & Cheung, R. (2011). Central amplification and fibromyalgia: Disorder of pain processing. *Journal of Neuroscience Research*, Vol. 89. <https://doi.org/10.1002/jnr.22512>
- Petzke, F., & Clauw, D. J. (2000). Sympathetic nervous system function in fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, 2(2), 116–123. <https://doi.org/10.1007/S11926-000-0051-5>
- Rodriguez-Pintó, I., Agmon-Levin, N., Howard, A., & Shoenfeld, Y. (2014). Fibromyalgia and cytokines. *Immunology Letters*, 161(2). <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.01.009>
- Rosenfeld, V. W., Rutledge, D. N., & Stern, J. M. (2015). Polysomnography with quantitative EEG in patients with and without fibromyalgia. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 32(2). <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000134>
- Rudin, N. J. (2019). Fibromyalgia. *Pain*, 693–697. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5_148
- Ruffoli, R., Giorgi, F. S., Pizzanelli, C., Murri, L., Paparelli, A., & Fornai, F. (2011). The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 42(4), 288–296. <https://doi.org/10.1016/J.JCHEMNEU.2010.12.002>
- Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Franco, M. Di, Lama, N., Batticciotto, A., Iannuccelli, C., ... Valesini, G. (2008). Anti-polymer antibodies are correlated with pain and fatigue severity in patients with fibromyalgia syndrome. *Autoimmunity*, 41(1). <https://doi.org/10.1080/08916930701620035>
- Schaefer, K. M. (2003). Sleep disturbances linked to fibromyalgia. *Holistic Nursing Practice*, 17(3). <https://doi.org/10.1097/00004650-200305000-00002>
- Scott-Solomon, E., Boehm, E., & Kuruvilla, R. (2021). The sympathetic nervous system in development and disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 22(11), 685–

702. <https://doi.org/10.1038/S41583-021-00523-Y>

Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, 5. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2017.00258>

Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2014.01040>

Shahrestani, J., & Das, J. M. (2023). Neuroanatomy, Auerbach Plexus. *StatPearls*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551559/>

Sherry, D. D., Brake, L., Tress, J. L., Sherker, J., Fash, K., Ferry, K., & Weiss, P. F. (2015). The Treatment of Juvenile Fibromyalgia with an Intensive Physical and Psychosocial Program. *Journal of Pediatrics*, 167(3). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.06.036>

Siracusa, R., Di Paola, R., Cuzzocrea, S., & Impellizzeri, D. (2021). Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 22. <https://doi.org/10.3390/ijms22083891>

Soyupek, F., Ilgün, E., Uslusoy Ay, G., Taş, T., & Adiloğlu, A. (2009). The frequency of fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis B and C infections and evaluation of their psychological status. *Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi*, 55(4).

Staud, R. (2007). New Insights into the Pathogenesis of Fibromyalgia Syndrome: Important Role of Peripheral and Central Pain Mechanisms. *Current Rheumatology Reviews*, 3(2). <https://doi.org/10.2174/157339707780619377>

Staud, R. (2008). Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Future Rheumatology*, 3(5), 475. <https://doi.org/10.2217/17460816.3.5.475>

Staud, R., Craggs, J. G., Perlstein, W. M., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2008). Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *European Journal of Pain*, 12(8). <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.02.002>

- Suhr, J. A. (2003). Neuropsychological impairment in fibromyalgia: Relation to depression, fatigue, and pain. *Journal of Psychosomatic Research*, 55(4). [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00628-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00628-1)
- Sumpton, J. E., & Moulin, D. E. (2014). Fibromyalgia. *Handbook of Clinical Neurology*, 119, 513–527. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00033-3>
- Talotta, R., Bazzichi, L., Di Franco, M., Casale, R., Batticciotto, A., Gerardi, M. C., & Sarzi-Puttini, P. (2017). One year in review 2017: Fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 35.
- Tarasenko, A., Guazzotti, S., Minot, T., Oganessian, M., & Vysokov, N. (2022). Determination of the Effects of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on the Heart Rate Variability Using a Machine Learning Pipeline. *Bioelectricity*, 4(3). <https://doi.org/10.1089/bioe.2021.0033>
- Tindle, J., & Tadi, P. (2022). Neuroanatomy, Parasympathetic Nervous System. StatPearls. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553141/>
- Tseng, T. H., Chen, H. C., Wang, L. Y., & Chien, M. Y. (2020). Effects of exercise training on sleep quality and heart rate variability in middle-aged and older adults with poor sleep quality: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 16(9). <https://doi.org/10.5664/jcsm.8560>
- Turhanolu, A. D., Yilmaz, S., Kaya, S., Dursun, M., Kararmaz, A., & Saka, G. (2008). The epidemiological aspects of fibromyalgia syndrome in adults living in Turkey: A population based study. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 16(3). <https://doi.org/10.1080/10582450802161820>
- Üçeyler, N., Häuser, W., & Sommer, C. (2011). Systematic review with meta-analysis: Cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskeletal Disorders*, Vol. 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-245>
- Üçeyler, N., Zeller, D., Kahn, A. K., Kewenig, S., Kittel-Schneider, S., Schmid, A., ... Sommer, C. (2013). Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*, 136(6). <https://doi.org/10.1093/brain/awt053>
- Ulusoy, M., Sahin, N. H., & Erkmen, H. (1998). Turkish version of the Beck Anxiety

Inventory: Psychometric properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly*, 12(2).

Ünal, E. (2014). Romatizmal hastalıklarda biyopsikososyal model : bilişsel egzersiz terapi yaklaşımı (bety). Retrieved from <https://www.nobelkitabevi.com.tr/romatoloji/9870-romatizmal-hastaliklarda-biyopsikososyal-model-bilissel-egzersiz-terapi-yaklasimi-9786056474101.html>

Vij, B., Whipple, M. O., Tepper, S. J., Mohabbat, A. B., Stillman, M., & Vincent, A. (2015). Frequency of migraine headaches in patients with fibromyalgia. *Headache*, 55(6). <https://doi.org/10.1111/head.12590>

Wallace, D. J., Linker-Israeli, M., Hallegua, D., Silverman, S., Silver, D., & Weisman, M. H. (2001). Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: A hypothesis and pilot study. *Rheumatology*, 40(7). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.7.743>

Wallace, D. J., Margolin, K., & Waller, P. (1988). Fibromyalgia and interleukin-2 therapy for malignancy. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 108. https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-6-909_1

Wang, C., Schmid, C. H., Fielding, R. A., Harvey, W. F., Reid, K. F., Price, L. L., ... McAlindon, T. (2018). Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 360. <https://doi.org/10.1136/BMJ.K851>

Wang, H., Buchner, M., Moser, M. T., Daniel, V., & Schiltenswolf, M. (2009). The role of IL-8 in patients with fibromyalgia: A prospective longitudinal study of 6 months. *Clinical Journal of Pain*, 25(1). <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31817e13a3>

Waxenbaum, J. A., Reddy, V., & Varacallo, M. (2023). *Anatomy , Autonomic Nervous System*. StatPearls - NCBI Bookshelf.

Wikner, J., Hirsch, U., Wetterberg, L., & Röjdmarm, S. (1998). Fibromyalgia - A syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clinical Endocrinology*, 49(2). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00503.x>

- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., ... Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/J.SEMARTHRT.2016.08.012>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., ... Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 38(6), 1113–1122. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100594>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., ... Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research*, 62(5), 600–610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., ... West-ern Hospital, T. (n.d.). THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY 1990 CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF FIBROMYALGIA Report of the Multicenter Criteria Committee.
- Wu, Y. L., Chang, L. Y., Lee, H. C., Fang, S. C., & Tsai, P. S. (2017). Sleep disturbances in fibromyalgiaA meta-analysis of case-control studies. *Journal of Psychosomatic Research*, Vol. 96. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.03.011>
- Yakunina, N., Kim, S. S., & Nam, E. C. (2017). Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. *Neuromodulation*, 20(3). <https://doi.org/10.1111/ner.12541>
- Yener, M., & Akkuş, S. (2006). Fibromyalji □li hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 13(2), 26–30.
- Yepez, D., Grandes, X. A., Manjunatha, R. T., Habib, S., & Sangaraju, S. L. (2022). Fibromyalgia and Depression: A Literature Review of Their Shared Aspects. *Cureus*, 14(5). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.24909>

- Yuen, K. C. J., Bennett, R. M., Hryciw, C. A., Cook, M. B., Rhoads, S. A., & Cook, D. M. (2007). Is further evaluation for growth hormone (GH) deficiency necessary in fibromyalgia patients with low serum insulin-like growth factor (IGF)-I levels? *Growth Hormone & IGF Research: Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 17(1), 82–88. <https://doi.org/10.1016/J.GHIR.2006.12.006>
- Yunus, M. B., Hussey, F. X., & Aldag, J. C. (1993). Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: A controlled study. *Journal of Rheumatology*, 20(9).
- Yunus, M., Masi, A. T., Calabro, J. J., Miller, K. A., & Feigenbaum, S. L. (1981). Primary Fibromyalgia (Fibrositis): Clinical Study of 50 Patients With Matched Normal Controls. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism*.
- Yunus, Muhammad B., Khan, M. A., Rawlings, K. K., Green, J. R., Olson, J. M., & Shah, S. (1999). Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology*, 26(2).
- Zetterman, T., Markkula, R., Miettinen, T., & Kalso, E. (2023). Heart rate variability responses to cognitive stress in fibromyalgia are characterised by inadequate autonomous system stress responses: a clinical trial. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27581-9>
- Zourdos, M. C., Klemp, A., Dolan, C., Quiles, J. M., Schau, K. A., Jo, E., ... Blanco, R. (2016). Novel Resistance Training-Specific Rating of Perceived Exertion Scale Measuring Repetitions in Reserve. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 30(1), 267–275. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001049>
- Zygmunt, A., & Stanczyk, J. (2010). Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Archives of Medical Science*, Vol. 6. <https://doi.org/10.5114/aoms.2010.13500>