

S. ÇELİK ŞAHİN	FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PROBİYOTİK TÜKETİM DURUMU VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ	2019
-----------------------	---	-------------

T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PROBİYOTİK TÜKETİM DURUMU VE
YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

SEHER ÇELİK ŞAHİN

İSTANBUL -TEMMUZ 2019

T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PROBİYOTİK TÜKETİM DURUMU VE
YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

SEHER ÇELİK ŞAHİN

DANIŞMAN

PROF. DR. SEYİT ANKARALI

İSTANBUL - TEMMUZ 2019

BİLDİRİM

Hazırladığım tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt ederim.

Seher ÇELİK ŞAHİN

TEZ ONAYI

Seher ÇELİK ŞAHİN tarafından hazırlanan “Fibromiyalji Hastalarında Probiyotik Tüketim Durumu ve Yaşam Kalitesine Etkisi” başlıklı bu yüksek lisans tezi, Fizyoloji Anabilim Dalında hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

[Prof. Dr.Seyit ANKARALI]

Kurumu: Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

[Doç. Dr. Ferihan ÇETİN]

Kurumu: Medeniyet Üniversitesi

[Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ]

Kurumu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 04 / 07 / 2019

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin tez hazırlanması süresince bilgi ve tecrübeleriyle büyük emeği olan ilgi ve anlayışını esirgemeyen saygıdeğer tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Seyit ANKARALI'ya, tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen hocam Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Handan ANKARALI'ya, istatistiksel değerlendirmelerin tamamlanmasında katkıda bulunan Arş. Gör. Nurgül BULUT'a ve her zaman yanımda olan değerli aileme, eşime ve arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Seher Çelik Şahin

ÖZET

FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PROBİYOTİK TÜKETİM DURUMU VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

Probiyotik gıdaların sağlık üzerine olumlu etkileri konusundaki araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Bu çalışma fibromiyaljili hastaların tedavileriyle beraber probiyotik besin tüketimlerinin yaşam kalitesine etkilerinin araştırılması amaçlanarak yapılmıştır. 01 Şubat -01 Mayıs 2018 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran 99 Fibromiyalji Sendromlu 10 erkek ve 89 kadın hastaya anket formu uygulanarak yapılmıştır.

Fibromiyaljili hastalara ait genel bilgiler ve demografik durumlar sorgulanmıştır. Fibromiyalji hastalığının geçmişi, bu hastalığa eşlik eden başka hastalıklarının olup olmamasına dair bilgiler kaydedilmiştir. Probiyotiklerle ilgili olarak probiyotik teriminin bilinip bilinmediği, probiyotik besin tüketim sıklığı ve miktarı, fibromiyalji hastalarına sağladığı faydalarına dair bilgiler edinilmiştir. Fibromiyalji hastalarının probiyotik besinlerle ilgili cevaplarına dair tablolar değerlendirilmiştir. Fibromiyalji hastalarının %24,5'inin probiyotik terimini bildiği ve büyük çoğunluğu probiyotik mikroorganizmalardan küf ve mayaları bildiğini belirtmiştir. Fibromiyalji hastalarının %90,9'unun yoğurt tükettiği, %21,2'sinin probiyotiklerden fayda gördüğü, %58,6'sının fayda görmediği belirtilmiştir. Probiyotik besinlerden fayda görenlerin oranının görmeyenlerin oranından daha düşük olduğu istatistiksel analiz programı ile bulunmuştur.

SF-12 (Short Form-12) yaşam kalitesi ölçeği kullanılarak fibromiyalji hastalarının fiziksel, sosyal ve psikolojik yönlerinin ölçümü yapılarak, hastaların günlük hayatta fibromiyalji belirtilerinin ölçülmesi yapılmıştır.

Çalışmaya katılan 99 fibromiyalji hastasının %75,5'inin probiyotik terimini bilmediğini ve hastaların %15,2'sinin üniversite mezunu olup, üniversite mezunlarının %78,6'sının probiyotik terimini bildiğini belirtmiştir. Probiyotik besin çeşidi olarak fibromiyalji hastalarının %90,9'u yoğurt, %7,1'i kefir, %55,6'sı turşu, %8,1'i şalgam, %59,6'sı ayran, %40,4'ü mayalı süt ürünleri tüketmektedir. Fibromiyalji hastalarının %21,2'si probiyotik besinlerden fayda gördüğünü, %58,6'sı fayda görmediğini

belirterek, probiyotik besin tüketiminin hastalıklarda sağladığı faydalar incelendiğinde; %22,22'sinin kabızlık, %3,70'inin diyare (ishal), %2,47'sinin laktoz intoleransı, %8,64'ünün inflamatuvar bağırsak hastalıkları, %8,64'ünün yüksek kolesterol, %3,70'inin ürogenital enfeksiyonlar, %37,04'ünün irritabl bağırsak sendromu, %2,47'sinin depresyon, %6,17'sinin helicobakter pylori ve %4,94'ünün diğer hastalıklardan fayda gördüğünü belirtmiştir. Fibromiyalji hastalarında SF-12 yaşam kalitesi alt birimlerinin (fiziksel fonksiyon, genel sağlık, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, ağrı, mental sağlık, sosyal fonksiyon, canlılık) probiyotik besin çeşitleriyle olan ilişkisi incelendiğinde yoğurt tüketimi ile fiziksel fonksiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.036$). Yine fibromiyalji hastalarının SF-12 sosyal fonksiyonu ile probiyotik besin çeşidi olarak şalgam ve ayran arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0.039$, $p = 0.006$).

Eğitim seviyesinin yüksek olması probiyotiklerin tüketiminin de yüksek olduğunu göstermektedir. Hastalara tedavilerine alternatif olarak probiyotikler hakkında bilgi ve eğitimler verilebilir. Fibromiyalji hastalığı dışında başka hastalıklara probiyotiklerin sağladığı faydalar göz önüne alınarak, hastalara; uzmanlarca probiyotikler tavsiye edilerek alternatif destek sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Probiyotik; Fibromiyalji; Yaşam kalitesi

ABSTRACT

THE EFFECT OF PROBIOTIC CONSUMPTION STATUS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA

Research on the positive effects of probiotic foods on health is increasing day by day. The aim of this study was to investigate the effects of probiotic nutrient consumption on quality of life in patients with fibromyalgia. A questionnaire form was applied to 10 male and 89 female patients with Fibromyalgia Syndrome who applied to Düzce University Research and Practice Hospital Physical Therapy and Rehabilitation Outpatient Clinic between 01 February-01 May 2018.

General information and demographic conditions of patients with fibromyalgia were questioned. The history of fibromyalgia, the presence of other diseases associated with this disease has been recorded. Information about probiotics, the frequency and amount of probiotic nutrient consumption, the benefits of fibromyalgia patients are obtained. The tables on the response of fibromyalgia patients to probiotic foods were evaluated. 24.5% of patients with fibromyalgia know the term probiotic, the majority of them know that the mold and yeast from probiotic microorganisms. It was reported that 90,9% of fibromyalgia patients consumed yogurt, 21,2% of fibromyalgia patients benefited from probiotics and 58,6% of them did not benefit. It was found with the statistical analysis program that the ratio of those who benefited from probiotic foods was lower than those who did not.

The physical, social and psychological aspects of the patients with fibromyalgia were measured by using the SF 12 (Short Form) quality of life scale, and fibromyalgia symptoms were measured in daily life.

A total of 99 fibromyalgia patients were included in the study. Of the fibromyalgia patients who participated in study, 24,5% knew the term probiotic the, 75,5% did not know the term probiotic and 15,2% of the patients were university graduates, 78,6% stated that they knew the term probiotic. 90.9% of fibromyalgia patients as yogurt, kefir consume 7,1%, pickle 55,6% turnip 8,1%, 59,6% buttermilk and 40,4% fermented milk products. 21.2% of patients with fibromyalgia benefit from probiotic nutrients and 58,6% of them stated that they did not benefit. Examining the benefits of probiotic food consumption in diseases; 22,22% of constipation, 3,70% of diarrhea,

2,47% had lactose intolerance, 8,64% had inflammatory bowel disease, 8,64% had high cholesterol, 3,70% had urogenital infections, 37,04% had irritable bowel syndrome, 2,47% had depression, and 6,17% had helicobacter pylori and 4,94% reported benefit in other diseases. In fibromyalgia patients, SF-12 quality of life subscales (general health, physical function, physical role difficulty, emotional role difficulty, social function, pain, mental health, vitality) there was a significant relationship between yogurt consumption and physical function ($p=0.036$). In addition, SF-12 social function of fibromyalgia patients was found to be a significant relationship between turnip and buttermilk as probiotic type ($p = 0.039$, $p = 0.006$).

High level of education shows that the consumption of probiotics is also high. As an alternative to their treatment, patients can learn about probiotics and trainings. Alternative support can be provided to the patients by considering the benefits of probiotics to other diseases other than fibromyalgia.

Keywords: Probiotic; Fibromyalgia; Life quality

İÇİNDEKİLER

BİLDİRİM	i
TEZ ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
TABLolar LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PROBİYOTİKLER.....	3
2. 1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Probiyotik Bakteriler.....	4
2.1.4. Probiyotik Mikroorganizmaların Özellikleri.....	5
2.1.5. Başlıca Probiyotik Mikroorganizmaların Sağlığımız Üzerindeki Etkileri.....	6
2.1.6. Probiyotiklerin Etki Mekanizması.....	7
2.1.6.1. Epitel Bariyerin Güçlendirilmesi.....	8
2.1.6.2. Bağırsak Mukozasında Artan Adezyon Mekanizması.....	10
2.1.6.3. Patojenik Mikroorganizmaların Rekabetçi Dışlanması.....	11
2.1.6.4. Antimikrobiyal Maddelerin Üretilmesi.....	11
2.1.6.5. Probiyotiklerin İmmün Sisteme Etkisi.....	12
2.1.7. Probiyotiklerin Dozu.....	13
2.1.8. Probiyotiklerin Yan Etkileri Ve Güvenilirliği.....	14
2.1.9. Probiyotik İçeren Gıdalar.....	15
2.1.10. Probiyotiklerin Hastalıklar Üzerindeki Etkileri.....	16

2.1.11. Probiyotiklerin İritabl Bağırsak Sendromu Üzerindeki Etkileri.....	16
2.2. FİBROMİYALJİ SENDROMU.....	19
2.2.1. Tanım.....	19
2.2.2. Tarihçe.....	19
2.2.3. Epidemiyoloji.....	20
2.2.4. Etiyopatogenez.....	21
2.2.4.1. Genetik.....	21
2.2.4.2. Nörohormonal Bozukluklar.....	23
2.2.4.3. İmmünolojik Faktörler.....	23
2.2.4.4. Çevresel ve Psikolojik Faktörler.....	24
2.2.4.5. Uyku Bozuklukları.....	25
2.2.5. Fibromiyaljide Ağrı Mekanizmaları.....	26
2.2.6. Tanı.....	27
2.2.6.1. ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri.....	27
2.2.6.2. ACR 2010 Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri.....	28
2.2.6.3. ACR 2013 Fibromiyalji Sendromu Alternatif Tanı Kriterleri.....	30
2.2.6.4. ACR 2016 Fibromiyalji Sendromu Alternatif Tanı Kriterleri.....	31
2.2.7. Tedavi.....	33
2.2.8. Probiyotikler ve Fibromiyalji.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Katılımcılar.....	38
3.2. Verilerin Toplanması.....	39
3.3. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Demografik Veriler.....	41
4.2. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotikler Hakkındaki Bilgileri.....	41
4.3. Fibromiyalji Hastalarının Tükettikleri Probiyotik Besin Çeşitliliği.....	42
4.4. Fibromiyalji Hastalarının Bakteri Türlerini Bilme Durumları.....	42
4.5. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besin Tüketim Durumları.....	43

4.6. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besin Tüketim Miktarları.....	44
4.7. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besinlerden Faydalanma Durumları.....	44
4.8. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besinlerden Sağlığa Fayda Durumları.....	45
4.9. Fibromiyalji Hastalarının Cinsiyete Göre Probiyotik Besin Tüketim İlişkisi.....	46
4.10. Fibromiyalji Hastalarının Öğrenim Durumuna Göre Probiyotik Terimini Bilip Bilmeme Durumu.....	47
4.11. Fibromiyalji Hastalarının Tanımlayıcı Veri Analizleri.....	47
4.12. Fibromiyalji Hastalarının SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Bilme Durumu İle İlişkisi.....	48
4.13. Fibromiyalji Hastalarının SF-12 Yaşam Kalitesinin Yoğurt Tüketimi ile İlişkisi.....	50
4.14. Fibromiyalji Hastalarının SF-12 Yaşam Kalitesinin Kefir Tüketimi ile İlişkisi.....	51
4.15. Fibromiyalji Hastalarının SF-12 Yaşam Kalitesinin Turşu Tüketimi ile İlişkisi.....	52
4.16. Fibromiyalji Hastalarının SF-12 Yaşam Kalitesinin Şalgam Tüketimi ile İlişkisi.....	53
4.17. Fibromiyalji Hastalarının SF-12 Yaşam Kalitesinin Ayran Tüketimi ile İlişkisi.....	54
4.18. Fibromiyalji Hastalarının SF-12 Yaşam Kalitesinin Mayalı Süt Ürünleri Tüketimi ile İlişkisi.....	55
5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
5.1. Tartışma.....	57
5.2. Kısıtlılıklar.....	63
5.3. Sonuç ve Öneriler.....	64
KAYNAKLAR.....	65

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay Formu.....	82
EK-2. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besinler Hakkında Bilgi Düzeyleri ve Tüketim Durumlarının Belirlenmesi Anketi.....	84
EK-3. Kısa Form-12 Sağlık (SF-12) Ölçeği.....	86
EK-4. Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	88
EK-5. Özgeçmiş.....	90

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: American College of Rheumatology (Amerikan Romatizma Birliği)
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AYS	: Ağrı Yerleşim Skoru
CFU	: Colony Forming Unit (Koloni Oluşturan Birim)
CLR	: C Tipi Lektin Reseptörü
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
COMT	: Katekol-o-metil transferaz
DC	: Dendritik Hücre
EULAR	: European League Against Rheumatism (Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği)
EEG	: Elektroensefalografi
FAO	: Gıda ve Tarım Örgütü
GH	: Growth Hormone (Büyüme Hormonu)
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
HHA	: Hipotalamus Hipofiz Adrenal Aks
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IEC	: Bağırsak Epitel Hücresi
IgA	: İmmunoglobulin A
IL	: İnterlökin
ISAPP	: Uluslararası Bilimsel Probiyotikler ve Prebiyotikler Derneği
İBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
LAB	: Laktik Asit Bakterileri
MUP	: Mukus Bağlayıcı Protein
NLR	: Nükleotid Benzeri Reseptör
NOD	: Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon İçeren Protein
PAMP	: Patojen İlişkili Moleküler Madde
REM	: Rapid Eye Movements (Hızlı Göz Hareketi)
SES	: Semptom Etki Sorgulaması

SŞS	: Semptom Şiddet Skalası
SF-12	: Short Form-12 (Kısa Form-12)
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
VSL3	: Pre-Probiyotik Karışımı
YAI	: Yaygın Ağrı İndeksi
WHO	: Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Probiyotiklerin Etki Mekanizması.....	9
Şekil 2. ACR 1990 Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterlerine Göre Hassas Noktalar.....	28
Şekil 3. Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği (EULAR) 2016 Yönergesi.....	35

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Tanımlanmış Olan Probiyotik Bakteriler Ve Sınıflandırmaları.....	5
Tablo 2. Probiyotik Türleri Ve Tedavi Amaçlı Kullanıldığı Hastalıklar.....	18
Tablo 3. Semptom Etkilenme Skoruması.....	31
Tablo 4. Yaygın Ağrı İndeksi.....	32
Tablo 5. Fibromiyalji Hastalarının Cinsiyet Durumları.....	42
Tablo 6. Fibromiyalji Hastalarının Öğrenim Durumları.....	42
Tablo 7. Hastalarının Probiyotik Terimini Bilme Durumu.....	43
Tablo 8. Fibromiyalji Hastalarının Tükettikleri Probiyotik Besin Çeşitleri.....	43
Tablo 9. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Bakteri Türlerini Bilme Durumu.....	44
Tablo 10. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besin Tüketim Sıklığı.....	44
Tablo 11. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besin Tüketim Miktarı.....	45
Tablo 12. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besinlerden Fayda Görme Durumu.....	45
Tablo 13. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besinlerden Sağlığa Fayda Durumları.....	46
Tablo 14. Fibromiyalji Hastalarında Cinsiyete Göre Probiyotik Besin Tüketimi	47
Tablo 15. Fibromiyalji Hastalarında Öğrenim Durumuna Göre Probiyotik Terimini Bilip Bilmeme Durumu.....	48
Tablo 16. Fibromiyalji Hastalarında Tanımlayıcı İstatistiksel Veriler.....	49
Tablo 17. SF-12 Alt Biriminin Probiyotik Bilme Durumu ile İlişkisi.....	50

Tablo 18. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Besin Tüketimi ile İlişkisi (Yoğurt).....	51
Tablo 19. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Besin Tüketimi ile İlişkisi (Kefir).....	52
Tablo 20. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Besin Tüketimi ile İlişkisi (Turşu).....	53
Tablo 21. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Besin Tüketimi ile İlişkisi (Şalgam).....	54
Tablo 22. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Besin Tüketimi ile İlişkisi (Ayran).....	55
Tablo 23. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Besin Tüketimi ile İlişkisi (Mayalı süt ürünleri).....	56
Tablo 24. Fibromiyalji Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklarla Probiyotik Bilip Bilmeme Arasındaki İlişki.....	57

1. GİRİŞ

Etiyolojisi hala bilinmeyen Fibromiyalji Sendromu (FMS) sabah tutukluğu, yorgunluk, depresyon ve uyku problemleri gibi semptomların bulunduğu yaygın bir kronik ağrı hastalığıdır (1,2). Avrupa ülkelerinden, Fransa'da %1,4'ten İtalya'da %3,7'ye kadar farklı FMS prevalans oranları görülmektedir (3). Benzer prevalans verileri Kuzey Amerika'da %2,0 ile %3,3 arasında tahmin edilen bir yaygınlık oranında bulunmuştur (4). Bununla birlikte, bu yaygınlık oranı kullanılan tanı ölçütlerine göre değişebilir. Örneğin, 2010 yılı değiştirilmiş kriterleri ile prevalans oranı %5,4'e çıkmakta, kadın-erkek oranı 2,3:1 olarak gözlenmektedir (4,5).

Fibromiyaljide en sık görülen semptomları bağ doku, eklem, kas ağrıları ve yorgunluk oluştursa da gastrointestinal şikayetlerinde sıklıkla beraber görüldüğü bir hastalıktır (6). Fibromiyalji hastalarının %81'inde düzensiz bağırsak sorunun olduğu %63'ünde de diyare ve kabızlık olduğu bildirilmiştir (7). Fibromiyalji hastalarının %32 ila %80'i arası, gastrointestinal sistemin ortak bir fonksiyonel bozukluğu olan İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS) kriterlerini taşımaktadır (8). Fibromiyalji hastalarında sinirlilik, hafıza kaybı, unutkanlık ve kafa karışıklığı gibi bilişsel ve duygusal bozukluklar bildirilmiştir (9). Bu nörolojik ve bilişsel bozulmaların şiddetinin, Bifidobacterium seviyesinin azalması ve Enterococcus spp düzeyleri artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Pozitif fakültatif anaerobik, D-laktik asit bakterilerinin bağırsak kolonizasyonu ile semptom ekspresyonu arasında bir bağlantı olduğu öne sürülür. Bağırsakta aşırı bakteri üremesi olan hastalarda bilişsel işlev bozukluğu ve nörolojik bozulma olduğu bildirilmiştir (11).

Pimentel ve arkadaşları, fibromiyalji hastalarında %78 normal bağırsak mikrobiyatasının kalitatif ve kantitatif bir değişim ile karakterize olarak ince bağırsakta yaşayan bakteriyel kolonilerin artış gösterdiğini bildirmişler ve bu duruma "ince bağırsakta aşırı bakteri üremesi" (Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SİBO) demişlerdir. Normal koşullar altında, ince bağırsak 10^3 organizma/ml'yi aşmayan gram-pozitif bakteriler tarafından kolonize edilir. Bu kolonilerin sayısı, SİBO durumunda 10^5 - 10^6 organizma/ml'ye yükselir (12). Stres, yetersiz beslenme, hastalık ve bazı ilaçların alınımından dolayı florada bulunan mikroorganizmaların sayısı azaldığında bağırsağa bağlı sağlık sorunları görülmektedir (ishal, kolit vs.). Antijenik

proteinlerin geçiş durumu geçirgenliği değişen bağırsaklarda inflamatuvar cevabın oluşmasına neden olur. Probiyotik desteği bağırsaklarda flora dengesinin bozulduğu (antibiyotik kullanımı) durumlarda önem kazanır. Probiyotikler, yeterli miktarda kullanıldığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalardır (13). İmmün sistemini uyaran, bağırsak florasını düzenleyen, sağlığın olumlu yönde etkilenmesini sağlayan canlı mikroorganizma desteği olarak da bilinmektedir probiyotikler (14). Fibromiyalji hastalarındaki bulgular, probiyotiklerin potansiyel kullanımına işaret ederek fibromiyaljide mikrobiyota ile ilişkili olduğunu göstermektedir (12,15).

Bazı araştırmacılar, probiyotiklerin etkilerinin cinse özgü olabileceğini, kullanılan tre, suşa veya doza bağlı olduğunu öne sürmektedir (16). Araştırmacılar, İBS hastalarında ağrı ve semptom şiddet skorlarının probiyotik tüketiminden sonra azaldığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, probiyotiklerin SİBO hastalarında da faydalı olduğu gösterilmiştir (17).

Fibromiyalji hastalarında bazen duygusal semptomlar da bulunabilir ve probiyotiklerin sağladığı yararlar ile bu semptomlar düzeltilebilir (18). Depresyon ve anksiyetenin iyileştirilmesinde probiyotik etkinliği, bağırsak-beyin eksenini arasındaki bağlantıyla gerçekleştirilir (19,20).

Sonuç olarak, fibromiyalji hastalarında gastrointestinal patolojiler, anksiyete veya depresyon gibi bazı semptomlar en sık grlen şikayetlerdir. Fibromiyaljide mevcut semptomlarda probiyotiklerin yararlı etkileri göz önüne alındığında, bu patolojideki probiyotik etkilerin daha iyi anlaşılması, hasta bakımından bütünleştirici yaklaşımlar geliştirmek için gereklidir. Probiyotik eylem mekanizmaları hakkında bilgi sahibi olmak, yalnızca probiyotik kavramın güvenilirliğini artırmaya yardımcı olmakla kalmayıp, aynı zamanda gastrointestinal ve otoimmün hastalıkların tedavisi veya önlenmesi için yeni stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Fibromiyaljide probiyotiklerin bağırsak–beyin ekseninde nöral iletişim yoluyla yaşam kalitesine olumlu etkiler yaptığı düşünülmektedir.

Bu araştırmanın amacı fibromiyalji hastalarında probiyotik tüketim durumunu ve tüketimin hastanın yaşam kalitesine etkisi olup olmadığını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROBİYOTİKLER

2.1.1. Tanım

“Probiyotik” kavramı Yunan dilindeki "yaşam için" anlamında kullanılan bir kelimeden türetilmiştir. Ancak probiyotiklerin tanımlanmasında, zaman içinde canlı bakteriyel takviyelerin kullanımında artan etki ve ilgi mekanizmaların anlaşılması sonucu kaydedilen ilerlemeyle birlikte değişmiştir. Bu kavram başlangıçta mikroorganizmalar tarafından üretilen ve başkalarının büyümesine yardımcı olan maddeleri belirtmek için kullanılmıştır. Yakın zamana kadar, probiyotik kavramının çeşitli yollarla geliştirilmesinde çalışmaları bulunan Fuller'ın en yaygın kullanılan tanımı şöyledir: “probiyotikler, mikrobiyal dengeyi geliştirerek konakçı hayvanı faydalı bir şekilde etkileyen canlı mikrobiyal yem takviyeleridir” (21).

2.1.2. Tarihçe

Probiyotikler bilindiği kadarıyla Rus bilim adamı ve Paris'teki Pasteur Enstitüsü'nde Nobel Ödülü sahibi olan Elie Metchnikoff tarafından 1900'lü yılların başında keşfedildikleri zamanlardan bu yana araştırılmaya başlanmıştır. Daha önceki zamanlarda kullanılmış olmalarına karşın, probiyotik olarak kabul edilen bazı bakterilerin sağlık için faydalı oldukları bilinmemektedir.

Bulgaristan'da 1907 yılında Metchnikoff çalışırken, belirli Bulgar halkı sakinlerinin diğerlerine göre neden daha fazla yaşayabildiklerini merak etmiş ve özellikle 100 yaşını aşmış olan sakinler üzerinde çalışmalar yapmaya başlamıştı. Sağlığa katkıda bulunanlar ile normalin üzerinde yaşları olan kişiler arasındaki ilişkileri incelemiştir. Metchnikoff, üzerinde araştırmalar yaptığı kişilerin günlük olarak fermente yoğurt içeceği içtiklerini gözlemlemiş ve bununla ilgili araştırmalarına devam etmiştir. Sağlığa olumlu yönde etkileri ve insanların uzun ömürlü olmalarına desteği olan probiyotiğin çalışmalarında *Lactobacillus bulgaricus* olabileceğini bulmuştur.

İlk defa Lilly ve Stillwell tarafından 1965 yılında Yunan dilinden alınan “yaşam için” tanımı kullanılmıştır. “Bağırsak dengesine katkıda bulunan organizma ve maddeler olarak tanımlayan Parker tarafından 1974 yılında değiştirilmiştir.

Probiyotikler için Fuller, hayvanlar ve insanlar tarafından tüketilen canlı mikroorganizmaların bağırsak mikroflorasını kalitatif veya kantitatif olarak etkileyerek ve bağışıklık durumunu değiştirerek, yararlı etkileri göstermesi tanımını yapmıştır (22).

Şu anda kullanılan tanım Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından verilmiş olup, bu tanıma göre probiyotikler, “yeterli miktarlarda uygulandığında konak üzerinde bir sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak yeniden tanımlanmıştır (23).

2.1.3. Probiyotik Bakteriler

Laktik asit bakterileri (LAB), probiyotik olarak kullanılan bakterilerin büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. İnsanlarda kullanılan probiyotik mikroorganizmaların çoğunluğunu *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* cinsine ait türler oluşturmaktadır. Bununla birlikte *Bacillus* cinsine ait gram pozitif bakteri türleri ve *Saccharomyces* cinsine ait bazı mayalar da probiyotik olarak bilinmektedir (Tablo 1) (24).

Laktik asit bakterileri karbonhidrat fermantasyonunun başlıca son ürünü olarak laktik asit üretebilen gram-pozitif, basil ve koklardan oluşur. Bu bakterilerin çoğunluğu fakültatif anaerob veya mikroaerofilik olan mikroorganizmalardır ve yaşayabildikleri uygun sıcaklık aralığı 35-38 °C’dir. Uygun pH: 5,5-6,0’dır. Bu bakterilere süt ve süt ürünlerinde, insan sindirim sisteminde rastlanır. Laktik asit bakterileri karbonhidrat fermantasyonunda son ürün olarak laktik asit, organik asit, hidrojen peroksit, karbondioksit, bakteriyosin gibi antimikrobiyal bileşikler üreterek patojen mikroorganizmaların gelişimini önlerler (25).

Tablo 1. Tanımlanmış Olan Probiyotik Bakteriler Ve Sınıflandırmaları (26,27).

Lactobacillus	Bifidobacterium	Diğer Laktik Asid Bakterileri	Diğer Mikroorganizmalar
<i>L. acidophilus</i> (a),*			
<i>L. amylovorus</i> (b),*			
<i>L. casei</i> (a),(b),*	<i>B. adolescentis</i> (a)		
<i>L. gasseri</i> (a),*	<i>B. animalis</i> (a),*	<i>Enterococcus faecium</i> (a)	<i>Bacillus clausii</i> (a),*
<i>L. helveticus</i> (a),*	<i>B. bifidum</i> (a)	<i>Lactococcus lactis</i> (b),*	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 (a)
<i>L. johnsonii</i> (b),*	<i>B. breve</i> (b)	<i>Streptococcus thermophilus</i> (a),*	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. pentosus</i> (b),*	<i>B. infantis</i> (a)		(<i>boulardi</i>) (a),*
<i>L. plantarum</i> (b),*	<i>B. longum</i> (a),*		
<i>L. reuteri</i> (a),*			
<i>L. rhamnosus</i> (a),(b),*			

(a) Farmasötik ürün olarak (b) Gıda katkı maddeleri olarak; * Nitelikli, güvenli mikroorganizmalar

2.1.4. Probiyotik Mikroorganizmaların Özellikleri

Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak seçilebilmesi için probiyotik olduğunu belirten şu özellikleri olmalıdır:

- Zararsız ve güvenilir olmalı
- İnsanların ve hayvanların kullanımına yönelik hazırlanan ürünlerde kullanılan mikroorganizmalar, gelişmiş teknikler kullanılarak insan ve hayvan orijinli tanımlanmış güvenilir suşlar olmalıdır
- Fenotip ve genotip olarak hassas bir şekilde teşhisi yapılmalı
- Enfeksiyona sebep olduğuna dair verileri olmamalı
- Bağırsak ekosisteminde rekabet edebilecek yeteneğe sahip olmalı
- Metabolik aktiviteyi sürdürebilmeli ve hedef olan bölgelerde büyüme yeteneğine sahip olmalı
- Safra tuzları ve enzimlere karşı dirençli olmalı

- Mide içinde düşük pH'a dayanıklı olmalı
- Patojenler için antagonistik aktivite (örn. *H. pylori*, *Salmonella sp.*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*) göstermeli
- Konakçı organizma içindeki belirli bölgeleri kolonize edebilme özelliğine sahip olmalı
- Bakteriyofajlara karşı dayanıklı olmalı (23,28).

2.1.5. Başlıca Probiyotik Mikroorganizmaların Sağlığımız Üzerindeki Etkileri

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'ne (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre probiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığı zaman konakçıda sağlık yararları sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (23). Bu probiyotik tanımı ayrıca Uluslararası Bilimsel Probiyotikler ve Prebiyotikler Derneği (ISAPP) tarafından da benimsenmekte olup ve çoğu bilimsel yayınlarda kullanılmaktadır. Yüzyıllardır fermente gıdaların tüketilmesinin insanlara yararları bilinmektedir. Bazı mikroorganizmaların pozitif sağlık yararı sağladıkları probiyotikler keşfedilmeden çok öncede bilinmekteydi. Metchnikoff bir yüzyıldan daha uzun bir süre önce bağırsak mikrobiyomunun sağlığın geliştirilmesinde, yoğurttaki bulunan konakçı bakterilerle yaşlanmayı geciktirebileceği teorisini ortaya koymuştur (29).

Yaklaşık son yirmi yılda, biyoteknoloji literatürlerinde probiyotikleri konu alan 6000'in üzerinde yayınlar yapılmıştır. Bu yayınlar en üst düzey bilimsel dergilerde son beş yılda %60'ın üzerinde yayınlanmıştır. Probiyotik mikroorganizma türlerinin en yaygın olanları laktik asit bakterileri ve bifidobakteri olup, diğer bakteriler ve bazı mayalar da bulunmaktadır (30). Probiyotiklerde bir suşun başarısının veya başarısızlığının başka suşa aktarılamayacağı, biyolojik etkilerinin türe özgün olduğunu vurgulamak önemlidir. Probiyotikler, antibiyotiklerin dirençli rahatsız edici yan etkilerini hafifletme, bağırsak florasını dengeleme, sindirimi iyileştirme gibi birçok iyi bilinen yarara sahiptir.

Probiyotiklerin en büyük faydaları şunlardır:

- Probiyotik laktobasillerin oral yoldan uygulanmasının, çocuklarda antibiyotikle ilişkili diyarenin önlenmesinde ve gastrointestinal sistemde normal floranın yeniden kurulmasında terapötik etkileri (31)
- Antibiyotiklerin, nadir görülen diyarelerde yan etkilerinin dengelenmesi (31)
- Cerrahi hastalardaki bulaşıcı komplikasyonların azalması (32)
- Daha sağlıklı bir cilt görünümü (33)
- Yiyeceklerin sindirimi (34)
- Üst solunum yollarının sağlığı için terapötik etkiler (35)
- Kadınların ürogenital sistem ve fetüs sağlığına katkı (31)
- Bazı gastrointestinal hastalıklarda iyileşmeye destek (31)
- Ağız kokusu ve ağız sağlığı için bir ilaç olarak etki gösterme (31)
- B vitaminleri sentezinin artması (36)
- Kalsiyum emilimi artışı (37)
- K vitamini üretimi desteği (38)

2.1.6. Probiyotiklerin Etki Mekanizması

Probiyotiklerin kriter seçiminde kullanılan özellikleri arasında patojenlerin rekabetine aykırı olma durumları, gastrointestinal mukozaya tutunabilme, gastrointestinal hastalıklara (gastrik asit ve safra) tolerans gösterilebilir (39). Çok faktörlü olması muhtemel olan probiyotiklerin faydalı etkilerinin altında yatan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. Probiyotiklerin rekabetçi etkileri ile ilgili birçok mekanizma vardır.

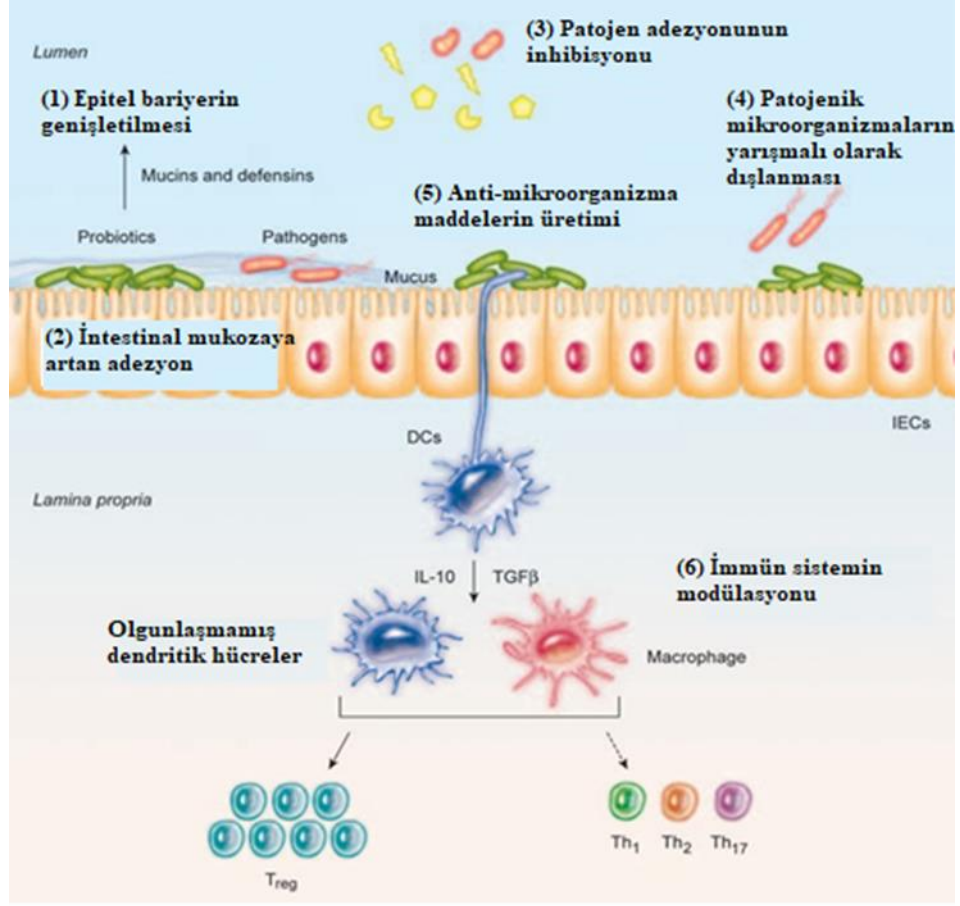
Bu mekanizmalar arasında:

- 1- Epitel bariyerinin güçlendirilmesi
- 2- Bağırsak mukozasında artan adezyon mekanizması
- 3- Patojenik mikroorganizmaların rekabetçi dışlanması
- 4- Antimikroorganizmal maddelerin üretimi
- 5- Bağışıklık sisteminin modülasyonu yer alır (40).

2.1.6.1. Epitel Bariyerin Güçlendirilmesi

Bağırsak epiteli, lümen içerikleri ve değişken dinamik enterik flora ile sürekli temas halindedir. Bağırsak bariyeri, organizmayı çevre etkilerinden korumak, patojenlerin çoğalmasını azaltmak, epitel bütünlüğünü korumak için kullanılan büyük bir savunma mekanizmasıdır. Bağırsak bariyerinin savunmasını, epitelyal adezyon kompleksi, mukus tabakası, IgA salgısı, antimikrobiyal peptitler oluşturur (41). Bu bariyer fonksiyonunun bir kez bozulması sonucu gıda ve bakteriyel antijenlerinin submukozaya ulaşması görülür. Bunun sonucunda inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi bağırsak bozukluklarını gösterecek inflamatuvar yanıtları tetiklenebilir. Bağırsak bariyeri fonksiyonuna patojen olmayan bakterilerin varlığı katkıda bulunabilir ve bu bariyerin korunmasında probiyotik bakteriler yer alırlar. Fernandes ve arkadaşları, antimikrobiyal maddeler oluşturan bazı bakterilerin patojen mikroorganizmaların çoğalmasını önlediğini saptamışlardır. Örneğin, hidrojen peroksit üreten *Lactobacillus lactis*'in *E. coli*'nin invivo olarak üremesini durdurduğunu gözlemişlerdir. Bağırsak ve üriner sistem enfeksiyonlarına karşı üretilen antimikrobiyal maddelerin laktik asit bakterilerinin koruyucu bir özellikleri olduğunu yaptıkları çalışmalarda tespit etmişlerdir (43). Birçok çalışma, sıkı bağlantı sinyalleşmesinde rol oynayan genlerin artan ekspresyonunun bağırsak bariyer bütünlüğünü arttırmak için olası bir mekanizma olduğunu göstermiştir (44).

Probiyotiklerin etki mekanizması Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Probiyotiklerin Etki Mekanizması (41).

Epitel mukusun majör makro moleküler bileşenlerini müsin glikoproteinleri oluşturmaktadır. Uzun zamandır sağlıkta ve hastalıkta rol oynadıkları bilinmektedir. Mukus salgılanmasını probiyotikler, bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi ve patojenlerin dışlanması geliştirmek için bir mekanizma olarak destekleyebilir. Müsin salgısını birçok *Lactobacillus* türü, insan bağırsak hücre dizilerinde artırır. Bununla birlikte bu koruyucu etki muhtemelen tek tabakalı hücre dizisinin in vivo olarak meydana gelmeyen *Lactobacillus* yapışmasına bağlıdır(45).

Bunun dışında başka bir grup HT29 hücrelerinde *Lactobacillus acidophilus* A4 hücre ekstresinin, MUC2 salgısını arttırmak için yeterli olduğunu göstermiştir. Ek olarak bazı *Lactobacillus* türlerini içeren VSL3 (pre-probiyotik karışımı) bariyer fonksiyonunu MUC2, MUC3 ve MUC5AC ekspresyonunu ve mukus tabakasını HT29 hücrelerinde artırır (46). Çalışmaların in vivo sayıları az olduğu için daha az tutarlıdır, çünkü yalnızca çalışmaların birkaçı yapılmıştır. Farelere 14 gün boyunca günlük olarak verilen VSL3 müsin ekspresyonu veya mukus tabakası kalınlığında değişiklik

sergilememektedir (47). Buna karşılık 7 gün boyunca günlük VSL3 verilen sıçanlarda MUC2 ekspresyonunda 60 misli bir artış ve aynı anda mutant sekresyonunda bir artış gözlenmiştir (48). Bu nedenle probiyotikler ile mukus üretimi in vivo olarak arttırılabilir daha net bir açıklama yapmak için daha ileri çalışmalar uygun olacaktır.

2.1.6.2. Bağırsak Mukozasında Artan Adezyon Mekanizması

Kolonizasyon için bağırsak mukozasına yapışma bir ön koşul olarak kabul edilir ve konakçı ile probiyotik suşlar arasındaki etkileşim için önemlidir (49). Bağışıklık sisteminin modülasyonu ve patojenlere karşı rekabet için probiyotiklerin yapışması önemlidir (50).

Laktik asit bakterileri, çeşitli yüzey belirleyicileri bulundurarak bağırsak epitel hücreleri (IEC) ve mukus ile etkileşim içerisinde olurlar. Patojenik bakterilerin yapışmasını önleyen ve IEC'leri tarafından üretilen mukusun temel bileşeni olarak kompleks bir glikoprotein karışımı olan müsin salgılanır (51). Lipitler, serbest proteinler, immünoglobulinler ve tuzlar mukoza jelinde bulunur. Probiyotik bakterilerin yüzey proteinleri ile patojenlerin mukustan rekabetçi bir şekilde çıkarılması bu spesifik etkileşim arasında olası bir ilişki olduğunu göstermiştir (52). Mukus yapışmasını birkaç *Lactobacillus* proteininin arttırdığı gösterilmiştir ve yüzey adezyon bileşenlerinin bakteri mukoza tabakasına tutunmaya aracılık ettiği bildirilmiştir (53). Proteinler bu sürece esas olarak aracılık eder ancak sürece sakkarit parçaları ve lipoteikoik asitler de dahil edilmiştir. *Lactobacillus reuteri* mukus hedefleyici bakteriyel adezinlerin en çok incelenen örneğidir ve *Lactobacillus reuteri* tarafından mukus bağlayıcı protein (MUP) üretilir.

Laktobasilinin mukoza yapışma fenotipinde rol oynayan proteinler esas olarak salgılanır ve bir lipit parçası yoluyla zara tutturulan veya hücre duvarına gömülü olan yüzey ilişkili proteinlerdir (54).

Hücre yüzeyindeki müsin sentezini probiyotikler ve VSL3'ün arttırdığı ve bakteriyel hücrelerin bağırsak epitelyasına yapışmasına bağlı olarak müsin gen ekspresyonunu modüle ettiği bildirilmiştir (48).

LAB'ın mikrobiyal yapışma işlemi pasif kuvvetleri, elektrostatik etkileşimleri, hidrofobik etkileşimleri, sterik kuvvetleri, lipoteikoik asitleri ve lektinler tarafından kapsanan dış uzantılar gibi spesifik yapıları da içerir. Çok çeşitli moleküller patojenik bakterilerin yapışmasına aracılık eder. Adezyona aracılık eden faktörlerin anlaşılması *Lactobacillus* için sınırlı düzeydedir (55).

2.1.6.3. Patojenik Mikroorganizmaların Rekabetçi Dışlanması

Patojenik bakterilerin kolonizasyonunu yüzey proteinleri ve münisler arasındaki etkileşime bağlı olarak özel yapışkanlık özellikleri inhibe edebilir. Bunun sonucu olarak bazı probiyotik suşların gastrointestinal patojenlerin adezyonuna karşı antagonistik aktivitesinin bir sonucudur (56). *E. coli*, *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes* ve *Rotavirus* dahil olmak üzere çok çeşitli patojenleri *Lactobacilli* ve *Bifidobakterilerin* inhibe ettiği gösterilmiştir (57,58). Probiyotiklerin farklı özellikleri ve mekanizmaları olan dışlama, maddelerin üretimi ve IEC'lerin stimülasyonu dahil olmak üzere patojen yapışmasını inhibe edebilir. Mevcut besinler ve mukozal adezyon bölgeleri için bağırsak bakterileri tarafından rekabetçi dışlama rekabetin aracılık ettiği bir bakteriyel etkileşime dayanır. Bakteriler rakiplerine karşı rekabet avantajı elde etmek için ortamlarını daha az uygun hale getirmek için çevresel modifikasyon olarak laktik ve asetik asit gibi antimikrobiyal maddeleri üretmeleri bu durum için bir örnek teşkil edebilir (59). Bazı enteropatojenlerle bazı *Lactobacilli* ve *Bifidobakteriler* karbonhidrat bağlanma özelliklerini paylaşır. Bu da spesifik patojenlerle suşların konak hücreler üzerindeki reseptör bölgeleri için rekabet etmesini mümkün kılar. Sterik engelleme yoluyla genel olarak probiyotik suşlar enterosit patojen reseptörlerinde patojenik bakterilerin bağlanmasını inhibe edebilir (60,61).

2.1.6.4. Antimikrobiyal Maddelerin Üretilmesi

Özellikle asetik asit ve laktik asit olan organik asitler gram-negatif bakterilere karşı güçlü bir inhibitör etkiye sahiptir ve bunlar ana mikrobiyal bileşikler olarak probiyotiklerin patojenlere karşı inhibitör aktivitesinden sorumludurlar (62). Organik asidin ayrışmamış formu bakteri hücresine girer ve sitoplazması içinde ayrışır.

Organik asidin hücre içi iyonize formunun birikimi patojenlerin ölmesine neden olabilir.

Bakteriyosinler ve antibakteriyel peptitler birçok LAB tarafından üretilir. Gram-pozitif bakteriler (genellikle LAB, *L. acidophilus*'tan laktazin B, *L. plantarum*'dan plantaricin ve *Lactococcus lactis*'ten gelen nisin dahil) ile üretilen bakteriyosinler dar bir aktivite spektrumuna sahiptir ve sadece yakından ilişkili bakterilere karşı hareket ederler ancak gıda kaynaklı patojenlere karşı bazı bakteriyosinler de aktiftir (63).

Kompleks mikrobiyal ortamlarda birçok çalışma bakteriyosin üretiminin ilişkili olduğu antimikrobiyal aktivitelerin bir sonucu olarak bir rekabet avantajı ile suşlar üretmesini sağladığını ortaya koymuştur. Gastrointestinal sistemdeki patojen büyümesinin doğrudan inhibisyonunu etkileyen bakteriyosin üretimi, suşların üretilmesini ve yaygınlaşmasını mümkün kılabilir (64).

Safra tuzlarının türevleri olan eşlenmemiş safra asitlerini probiyotik bakteriler üretebilirler. Konakçı organizmanın sentezlediği safra tuzlarına kıyasla eşlenmemiş safra asitleri daha güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterir. Probiyotiklerin kendilerini kendi bakteriyal metabolitlerinden nasıl koruduğunu veya tamamen eşlenmiş safra asitlerine karşı dirençli olduklarını açığa kavuşturmaya devam etmektedir (65).

2.1.6.5. Probiyotiklerin İmmün Sisteme Etkisi

İmmünomodülatör etki probiyotik bakteriler tarafından gösterilebileceği iyi bilinmektedir. Epitelyal ve dendritik hücrelerle (DC'ler), monositler/makrofajlar ve lenfositlerle probiyotik bakteriler etkileşime girme kabiliyetine sahiptir. Doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık sistemi bağışıklık sisteminin arasında bölünebilir. Belirli antijenler için spesifik olan B ve T lenfositlerine bağlı olarak edinsel bağışıklık yanıtı oluşturulur. Patojenlerin büyük çoğunluğu tarafından paylaşılan patojen-ilişkili moleküler maddeler (PAMP) adı verilen ortak yapılar doğuştan gelen bağışıklık yanıtını oluşturur (66). PAMP'leri bağlayan patern tanıma reseptörleri (PPR'ler) tarafından patojenlere birincil yanıt oluşturulur. Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) en çok çalışılan PPR'lerdir. İmmün stimülatör etki TLR-spesifik (Toll-like reseptörler) tarafından gösterilir. İntestinal epitelyal bariyerleri konağı korurlar. Hücre dışı C-tipi lektin reseptörleri (CLR'ler) ve hücre içi nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon içeren

protein (NOD) benzeri reseptörlerin (NLR'ler) bakterilerle etkileşime girdikten sonra sinyal ilettiği bilinmektedir (67).

Probiyotik bakterileri makrofaj veya dendritik hücreler (DC) içine alır ve bağışıklık yanıtının oluşmasını sağlarlar. DC'ler dendritlerini bağırsak laminasında bulunan intestinal epitelyal hücreler (IECS) arasında genişletecek şekilde yerleştirmişlerdir. Bu özellik onları farklı tiplerde sitokinler salmaları üzerine geliştirir ve bağışıklık fonksiyonlarını düzenleyen DC'lerin, T hücrelerinin ve B hücrelerinin serbest bırakacağı farklı sitokin türlerini salgılamasını sağlar. Daha sonra bağırsak ilişkili lenfoid dokudaki DC'leri T hücrelerinin ve B hücrelerinin bağışıklık fonksiyonunu düzenler. Makrofaj ve DC'ler probiyotik suşların açığa çıkması ile farklı tip olan IL-12 ve IL-10 gibi sitokinlerin salınmasına neden olur ve bunun sonucu IL-12 hücrel bağışıklığı aktiflerken, IL-10 inflamatuvar yanıtlarını bastırır (68).

2.1.7. Probiyotiklerin Dozu

Dünya Sağlık Örgütü probiyotikleri “yeterli dozda uygulandığında konağa sağlık için yarar sağlayabilen canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlar ancak yeterli dozun ne kadar olduğundan bahsetmez (23). Etkili probiyotik dozu sağlık durumu, kullanılan spesifik probiyotik, uygulanma amacı ve uygulanma yolu dahil olmak üzere çok sayıda değişken tarafından etkilenir. Bu faktörler probiyotik etkiler için bir optimal dozun genelleştirilmesini zorlaştırır.

Tipik olarak birim hacim (doz) başına yaşayan bakteri miktarı açısından probiyotik dozları standardize edilir. Her canlı bakteri bir koloni oluşturan birim (CFU- Colony Forming Unit) olarak adlandırılır.

Ürün içinde yer alan canlı organizmaların sayısı probiyotik gıdaların ve takviyelerin dozajını belirlemektedir. Başarılı sonuçlar klinik çalışmalarda 10^7 – 10^{11} CFU/ gün arasında elde edilmiştir (69).

Minimum probiyotik bakteri konsantrasyonu suşa bağlı olarak terapötik etkileri göstermektedir. Örneğin bazı suşlar için (örneğin, *Lactobacillus reuteri*) 10^7 CFU yararlı etkiler göstermek için yeterli bir miktar olmasına karşın başka suşlar için 10^9

CFU gereklidir (70). Suştan suşa farklı dozajın etkilerinin gözlenmesi minimum etkili dozaj tavsiyelerini zorlaştırmaktadır.

Minimum dozun bazı suşlar için 10^9 CFU/gün olduğu göz önüne alındığında takviyelerde bulunan spesifik suşun daha küçük dozlarda etkin olduğu gösterilmediği sürece, 10^9 CFU/doz ve üstü konsantrasyonları içermesi en iyisidir. Bir probiyotik ürün birden fazla suş içeriyorsa, etkinliğin iyi bir şekilde sağlanması için her suşun 10^9 CFU/doz seviyelerinde bulunması gerekir (70).

Probiyotiklerde devamlı kolonizasyon söz konusu olamadığı için hergün düzenli alınması gerekir. Düzenli probiyotik kullanımı bağırsaktaki zararlı bakterilerin kontrol altında tutulmasını sağlar. Kolonda yararlı bakterilerin düzenli bir şekilde kolonizasyonu için probiyotiklerin düzenli olarak alınması gerekmektedir (71).

Probiyotiklerin ortalama raf ömrü 3 ile 6 hafta arasındadır. Kullanılan bakteri düzeyine bağlı olarak kurutulmuş supplementlerin probiyotik miktarı 12 ay içerisinde azalma göstermektedir (72).

2.1.8. Probiyotiklerin Yan Etkileri ve Güvenilirliği

WHO'nun 2002 yılında düzenlenen raporuna göre probiyotikler temel olarak dört tür yan etkiye neden olmaktadır. Bunlar; duyarlı bireylerde sistemik enfeksiyonlar, zararlı metabolik aktiviteler, aşırı bağışıklık sistemi uyarılması ve gen transferidir. Bununla birlikte eşlik eden gastrointestinal semptomlar da görülmüştür. Her ne kadar probiyotikler insan vücudundaki bakterilere benzer olsa da, diğer etkili tedavi yöntemleri veya ilaçlarda olabileceği gibi yan etkileri ortaya çıkabilir. Şişkinlik ve gaz gibi çok hafif semptomlar genellikle kötü mikroorganizmaların ortadan kalkma sürecinde görülen durumlardır. Bazen kolonda bulunan sıkışmış gazlar, hafif kramplar, ağrı ve asit reflüsü eşlik edebilir. Mayalar, virüsler ve bağırsaklardaki kötü bakteriler ishale neden olur. Probiyotiklerin iyi ve kötü bakterileri dengeleyerek ishali tedavi etmede oldukça etkili olduğu yapılan son araştırmalarda görülmektedir. Sindirim sistemini uyaran probiyotikler ilk 2 ile 3 gün içinde hafif ishale yol açabilmektedir. İlk kullanıldığı zamanlarda probiyotikler deri döküntülerine ve bir miktar akneye yol açabilir. Bileşenlerden birine karşı alerjik bir reaksiyon oluştuğu

zamanda deri döküntülerine neden olabilir. Bakteri dengesizlikleri ve belirli bakteriler ciltte akneye neden olabilir. Vücuda eklenmiş olan probiyotik bakteriler ilk zamanlarda sivilcelere neden olabilmektedir (73).

Bağırsaklardaki mikroorganizmaların bileşimi probiyotiklerin kullanılmasından etkilendiği için bu yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Zaman içerisinde vücudun bu değişikliklere uyum sağlaması gözlenmelidir. Dört hafta boyunca denenmesi uzmanlar tarafından tavsiye edilmektedir. Bu süre içerisinde, iyileşmeler veya bozulmalar gözlem altında tutulmalıdır.

Vücudun probiyotiklere uyumunu hafif semptomlar gösterebilir. Ancak bazı durumlarda probiyotik alınması çok şiddetli yan etkilerin görüleceği zamanlarda tavsiye edilmez. Bağışıklık sistemini baskılayan, zayıflatan reçeteli ilaçlar ve antibiyotikler kullanılırken probiyotikler kullanılmamalıdır. Zayıflamış bağışıklık ve HIV hastalığında da probiyotikler kullanılmamalıdır. Mantar enfeksiyonlarına probiyotiklerin takviyesi sonucu mayaların büyümesi neden olabileceği için dikkat edilmelidir (73).

2.1.9. Probiyotik İçeren Gıdalar

Probiyotik suşlar içeren gıda ürünlerinin kapsamı geniş ve hala büyümektedir. Piyasada en çok kullanılan ürünleri süt tozu, mayalanmış sütler, yoğurt, ayran, peynir, dondurma ve tereyağ gibi süt içerikli ürünler oluşturmaktadır (74).

Soya bazlı ürünler, beslenme çubukları, tahıllar, kuruyemişler, meyveler, bakliyatlar ve tüketiciye uygun bir probiyotik aracı olarak süt ürünü olmayan çeşitli meyve suları probiyotik gıdalar arasında yerini alır (75,76). Bu tür ürünlere dahil edilmesinin etkililiğinin değerlendirilmesinde probiyotik suşların ele alınmasında gereken faktörler, güvenliğin yanı sıra ürünün mikroorganizma ile uyumluluğu, gıda işleme, paketlenme ve saklama koşulları yoluyla yaşayabilirliğinin sürdürülmesidir. Probiyotiklerin hayatta kalmasını ve büyümesini belirleyen en önemli faktör ürünün pH'sıdır. Bu faktör yumuşak peynirlerin ve yoğurdun canlı probiyotiklerin gastrointestinal sistemde avantajlı olmasını sağlar (77,78). Artan tüketici talebini karşılayan günümüzdeki teknolojik yenilikler probiyotiklerin kararlılık ve canlılık

sorunlarının üstesinden gelebilecek yollar sunmaktadır. Bakterileri dış ortamın neden olduğu hasarlardan korumak için mikrokapsülasyon teknolojileri geliştirilmiştir. Tüketicilere yeni formlar probiyotik bakterinin kuru bir formunu içeren bir dağıtım sisteminin piyasaya sürülmesiyle imkan bulmuştur. Bunun dışında, piyasada probiyotik canlı sporlar mevcuttur. Aynı zamanda Bifidobakteriler tarafından üretilen, antibiyotiklerin potansiyeli antimikrobiyal özellikler gösteren maddeler, gıda alanında uygulanmaları için araştırılmaktadır (79).

2.1.10. Probiyotiklerin Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

Mikrobiyal enfeksiyonlara karşı müdahale edebilmeleri, güvenli ve uygun maliyetli olmaları probiyotiklerin kanıtlanmış özellikleridir. Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında antibiyotik direnci nedeniyle antibiyotiklerin faydasız olduğu durumlarda probiyotiklerin en önemli savunma sistemi olduğunu kabul etmiştir (80).

Probiyotik türleri ve tedavi amaçlı kullanıldığı hastalıklar Tablo 2’de yer almaktadır.

2.1.11. Probiyotiklerin İrritabl Bağırsak Sendromu Üzerindeki Etkileri

Potansiyel etkileri kanıtlanmış olan probiyotikler, insan sağlığı üzerinde etkili olan canlı mikroorganizmalardır (82). Probiyotikler irritabl bağırsak sendromu semptomlarının görüldüğü karın ağrısı, şişkinlik, mide gazı, distansiyon, değişik bağırsak hareketleri, krampların ve bağırsak mikrobiyotalarını içeren durumları etkileyebilir (83).

İrritabl bağırsak sendromu (İBS) karın ağrısı, şişkinlik, bağırsak hareketleri ve düzeninde değişikliklerle ortaya çıkan kronik bir gastrointestinal rahatsızlıktır. Etiyolojisi hakkında çeşitli teoriler belirtilmiştir bunlar; semptom kompleksi, psikolojik, davranışsal, psikososyal ve çevresel faktörler sayılabilir (84). Son zamanlarda yapılan mikrobiyoloji çalışmaları, İBS hastaları ve sağlıklı bireyler arasındaki bağırsak mikrobiyosunun bileşiminde farklılıklar olduğunu göstermiştir. Fizyolojik çalışmalar, bağırsak mikrobiyosunun probiyotikler tarafından manipüle edilmesinin İBS patogeneğinde ilgili bağırsak fonksiyonlarını (örneğin, hareketlilik) etkileyebileceğini göstermiştir. İBS’de probiyotiklerin plaseboya karşı etkilerini

karşılaştıran birkaç randomize kontrol denemesi yayınlanmıştır. Mevcut veriler İBS semptomlarının iyileştirildiğini ve kalıcı İBS semptomları riskinin azaldığını göstermektedir (85).

Antimikrobiyal özellikleri ile patojenik bakterilere karşı koruyabildikleri için probiyotiklerin doğası bağırsak fonksiyonlarındaki yararlı rollerini açıklamaktadır (86). Bağırsak epiteli arasındaki sıkı bağlantıların güçlendirilmesinde ve geçirgenliğin stabilize edilmesinde de probiyotikler görev alırlar. Probiyotikler bağırsak hareketlerini normalleştirmek ve bağırsak bariyeri fonksiyonunu güçlendirmek için mukus üretmek amacıyla goblet hücrelerini uyarırlar (86,87). İBS hastalarında birçok probiyotik suş faydalı sonuçlar göstermiştir. Bunlar arasında en önemlisi *Bifidobacterium infantis* bulunmaktadır (88).

Tablo 2. Probiyotik Türleri ve Tedavi Amaçlı Kullanıldığı Hastalıklar (81).

Hastalık	Probiyotik suşu
Egzema	<i>Escherichia coli</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Lactococcus lactis</i>
Gıda alerjileri	<i>Escherichia coli</i>
İmmün sistem bozuklukları	<i>Bacillus circulans</i> PB7 <i>Lactobacillus plantarum</i> DSMZ 12028
Antibiyotik yan etkisinin giderilmesi	<i>Enterococcus mundtii</i> ST4SA <i>Lactobacillus plantarum</i> 423 <i>Lactobacillus brevis</i> KB290 <i>Lactobacillus strains</i> <i>Bifidobacterium strains</i>
Gastroenterit	<i>Lactobacillus casei</i>
İntestinal hiperpermeabilite	<i>Lactobacillus plantarum</i> species 299 (LP299)
Vajinal kandida	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14
Üriner sistem enfeksiyonları	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14
Laktoz intoleransı	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
İrritabl bağırsak sendromu	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 <i>Escherichia coli</i> DSM17252 <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624
Radyasyon indüklü diyare	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001
Kolon kanseri önlenmesi	<i>Enterococcus faecium</i> M-74 <i>lactic acid bacteria</i>
Ülseratif kolit	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 <i>Bifidobacterium</i>
Peptik ülser	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Hiperkolestrolemi ve kardiyovasküler hastalıklar	<i>Enterococcus faecium</i> M-74 <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Propionibacterium freudenreichii</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> PH04

2.2. FİBROMİYALJİ SENDROMU

2.2.1. Tanım

Fibromiyalji yaygın kronik ağrı, yorgunluk, uyku problemleri, çoklu somatik ve bilişsel problemler ile karakterize klinik bir sendromdur (89).

2.2.2. Tarihçe

Gowers 1904 yılında kas ağrılarının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynakladığını belirtmiş ve bunun üzerine fibrosit terimini kullanmıştır. Smythe, 1972'de yaygın ağrı ve hassas noktaları tanımlayarak modern fibromiyaljinin temelini atmıştır. Bilinen semptomların ve hassas noktaların doğrulanması ile yapılan ilk kontrollü klinik çalışma Bennet ve Yunus tarafından 1981'de yayınlanmıştır. Bu çalışmada, ilk veri temelli kriterler de önerilmiştir. Fibromiyalji ve diğer benzer koşulların birbirine bağlandığı önemli kavram 1984'te önerilmiştir. İlk American College of Rheumatology (ACR) kriterleri 1990 yılında yayınlanmıştır (90).

Bu kriterler doğrultusunda minimum 3 aydır süren ağrı geçmişinin ve 18 hassas noktanın (simetrik olarak baş arkası, omuz, kürek kemikleri, boynun ön bölgesi, göğüs, dirsekler, ön kol, bel, kalçalar, kalçaların üst kısmı, dizler) minimum 11 yerinde elle muayenede ağrı hissedilmesi halinde, bu olgunun fibromiyalji olduğu belirlenmiştir (91).

ACR tarafından 2010 yılında modifiye edilen kriterlere göre fiziksel veya hassas bir nokta incelemesi gerektirmeyen semptom şiddet ölçeğinin değerlendirildiği yeni bir tanı kriteri açıklanmıştır (92).

Bennet ve arkadaşları tarafından daha çok alanın sorgulanarak ağrı durumunun değerlendirildiği alternatif ACR 2013 tanı kriterleri belirlenmiştir. Tanı kriteri doğrultusunda ağrı yerleşim skoru ve semptom etkilenme sorgulaması belirlenmiştir (93).

ARC 2016 yılındaki yayınlanan revizyonunda, doktor ve anket kriterlerini birleştiren, bölgesel ağrı bozukluklarının yanlış sınıflandırılmasını en aza indiren ve tanı dışlamaları ile ilgili daha önce kafa karıştırıcı olan önerileri ortadan kaldıran alternatif tanı kriterleri yayınlanmıştır (94).

2.2.3. Epidemiyoloji

Fibromiyalji, dünya genelinde tüm popülasyonlarda görülen yaygın bir hastalıktır. Küresel ortalama fibromiyalji prevalansı %2,7'dir. Dünya genelinde fibromiyalji prevalansına bakıldığında; Yunanistan'da %0,4, Tunus'ta %9,3 ortalama oran Amerika'da %3,1, Avrupa'da %2,5 ve Asya'da %1,7'dir. Kadınlarda ortalama sıklık %4,2, erkeklerde oran %1,4'dür. Kadın/erkek oranı 3: 1'dir (95-97).

Bir Alman sağlık sigortası şirketinin fibromiyalji hastalarında yaptıkları değerlendirmede, 7 milyon sigortalı bireyin faturalarında fibromiyalji kodu üzerinden yaptıkları çalışmalarda, fibromiyaljisi olan kişilerin bir yıllık yaygınlığını %0,3 olarak tespit etmiştir. Yine aynı çalışmada yapılan oranlamada kadınların erkeklere oranının 12: 1 olduğu ve sigortalı bireylerin çoğunun 50-60 yaş arasında olduğu gösterilmiştir (98). İspanya'da %2,4'lük bir yaygınlık bildirmiştir (99).

Ülkemizdeki oranlara bakıldığında Trabzon'da 20-64 yaş arasındaki kadınlardaki oran %3,6'dır (100). Denizli'deki tekstil işçileri arasındaki oran %7,3'dür (kadınlarda %9,0 ve erkeklerde %0,8) (101). Fibromiyalji prevalansı kadınlar, orta yaş, eğitim düzeyi ve yıllık geliri düşük çalışanlar arasında daha yüksek görülmektedir. Türkiye'de fibromiyaljinin kadınlardaki yaygınlığının %6,8 oranında olduğu belirtilmiştir (102). Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada prevalans %8,8 olarak bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere göre 2,45 kat daha yaygın ve kentsel alanlarda kırsal alanlara göre 2,3 kat daha yüksek bulunmuştur (103).

Medeni duruma göre yapılan araştırmada, Topbaş ve arkadaşları dul hastalarda fibromiyaljinin daha sık olduğunu bulmuşlardır. Çobankara ve arkadaşları evli insanlarda fibromiyaljinin daha fazla görüldüğünü belirtmişlerdir (100,101). Turhanoğlu ve arkadaşları Türkiye'de, şehir nüfusunda daha yüksek bir prevalans bulmuştur (103).

ACR 1990 kriterleri klinik araştırmalar için kullanıldığında, kadınların daha sık bu kriter ile tanı aldığı görölmektedir. Kadın ve erkek oranı, klinik kurumlarda ve anketlerde çalışılan hastalarda bu kriterlerle oranı yaklaşık 9:1 olarak bulunmuştur (104).

Fibromiyalji her etnik grupta, her yaşta ve cinsiyette görölebilir. Hastalık çoğunlukla 40-60 yaş grubundaki kadınları etkiler ve hastaların %85-90'ı kadındır. Kadınlarda, erkeklere göre görölme sıklığı 4-9 kat daha fazladır (105).

2.2.4. Etiyopatogenez

Fibromiyalji, merkezi sinir sisteminin anahtar bir unsur oluşturmasıyla görölen birçok sistemde çok çeşitli semptomlar ve fonksiyonel değişiklikler içeren karmaşık bir sendromdur. Fibromiyaljinin etiyopatogenezi tam olarak belirlenememiştir ve multifaktöriyeldir.

Multifaktöriyel etiyolojide genetik, immünolojik, nörohormonal faktörler, uyku bozuklukları, çevresel ve psikolojik faktörlere ait kanıtlar vardır (106).

2.2.4.1. Genetik

Fibromiyaljinin gelişiminde genetik faktörlerin diğer kronik ağrı durumlarında gözleendiği gibi etkili olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir (107). Birinci derece akrabası fibromiyalji olan hastaların, sendromu yaşama konusunda sekiz kat daha büyük bir risk gösterdiği ve aile üyelerinin kontrollere göre daha fazla hassasiyete sahip olduğu görölmüştür. Diğer fonksiyonel bozukluklardan baş ağrısı, (vücut fonksiyonunu etkileyen) irritabl bağırsak sendromu (İBS), temporomandibular bozukluk ve diğer bölgesel ağrı sendromlarına sahip olma riskini arttırdığı görölmektedir (108).

Yapılan birçok çalışma fibromiyaljide genetik bir yatkınlığa sahip bulunduğunu göstermektedir. İkizler ile yapılan çalışmalarda, fibromiyaljiye sahip bir ikizin, diğerinde de %20-30 oranında fibromiyalji olabileceğini göstermektedir.

Farklı fonksiyonel somatik sendromlarla birlikte kümeleşen ve riskin yarısının gelişmesinde katkıda bulunan genetik faktörler benzer çalışmalarda ispat edilmiştir. Birçok polimorfizm bu genetik riskin spesifik işareti olarak tanımlanmıştır (109). Metabolizma ve nörotransmitter bozulması ile alakalı olarak ağrı modülasyonuna karışmış genlerdeki polimorfizm kodlaması katekol-o-metiltransferaz (COMT), tip 4 dopamin reseptör, seratonin-5-hidroksitriptamin 2A reseptör ve seratonin taşıyıcılarını kapsamaktadır (110). COMT dopamin, epinefrin, norepinefrin gibi katekolaminleri inaktive eden bir enzimdir. COMT genindeki genetik mutasyonlar, COMT enziminde işlevsel bozulmasına ve COMT aktivitesindeki değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle, COMT genindeki polimorfizm, fibromiyalji duyarlılığı ve semptom şiddeti ile ilişkili bir genetik faktör olarak önerilmiştir (111).

Dopamin ağrı algısında rol oynayan önemli bir nörotransmitterdir. Fibromiyalji hastalarında değişmiş dopamin reseptör fonksiyonu gösterilmiştir (112). Yapılan çalışmalar, tip 4 dopamin reseptör polimorfizminin fibromiyalji hastalarının kişilik durumuyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (113).

Ağrı ile ilgili yapılan bir çalışmada 5-HT_{2A} reseptör geni genotipinin 168 fibromiyalji hastasında ve 115 kontrol grubunda farklı olduğu bulunmuş ve ağrıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (114).

Ağrı mekanizmalarındaki genetik faktörlerin oynadığı rol netleştikçe, fibromiyaljinin temelinde olası genetik yatkınlığın olduğu düşünülmüştür. Fibromiyalji hastaları arasındaki ailesel agregasyon, genetik faktörler fibromiyalji gelişimi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (115). Pellegrino ve arkadaşları, fibromiyaljinin kalıtsal bir durum olabileceğine dair kanıtları değerlendirmek için 17 fibromiyalji hastasının 50 aile üyesini değerlendirmiştir. Çalışmada fibromiyalji hastalarının ebeveynlerin ve kardeşlerin 26'sının (%52) fibromiyaljiye dair klinik kanıtlar gösterdiği görülmüştür. Bununla beraber 11'inde (%22) belirgin semptomlar olmadan palpasyonda anormal kas tutulması sergilediği bulunmuştur (116,117).

2.2.4.2. Nörohormonal Bozukluklar

Fibromiyalji stresle ilişkili bir hastalık olarak kabul edildiğinden, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksın üzerinde durulmaktadır (118). Yapılan çalışmalarda, özellikle akşamları bozulmuş sirkadiyen ritm ile ilişkili olarak yüksek kortizol seviyeleri gözlenmiştir. Bu hastalar, hem kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) kronik hiposekresyonunun bir sonucu olarak hem de strese yanıt olarak yüksek adrenokortikotropik hormon (ACTH) değerleri göstermişlerdir. Hipotalamustan salınan kortikotropin salgılayan hormon, ön hipofizden adrenokortikotropik hormonu serbest bırakır. ACTH ayrıca, kortizolün adrenal bezlerden salınımını uyarır. Sabahları kortizol salınımı daha fazladır. Adrenal bezden salınan kortizolün CRH ve ACTH üzerinde negatif geri bildirimi vardır. Fibromiyalji hastalarında HHA aks işlevinde bozukluk görüldüğü adrenokortikotropik hormonun daha fazla salınımına karşılık adrenal cevapta azalma olduğu bildirilmiştir. Fibromiyalji hastalarında toplanan 24 saatte idrar atım örneklerinde kortizolün atılmasının akşamları fazla, sabahları az olması diüurnal ritminin bozulmasının göstergesidir. Bu durum fibromiyalji hastalarında strese karşı azalmış bir kortizol yanıtını gösterir (119,120).

2.2.4.3. İmmünolojik Faktörler

Fibromiyaljide enflamatuvar süreçlerin olmamasına rağmen, hastalıkta seyreden yorgunluk, ağrı, uyku bozukluğu, depresyon gibi semptomlar araştırmacılara sitokinlerin ve kemokinlerin patofizyolojide rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sitokinler bağışıklık sistemi habercisi olarak çalışan küçük çözümlü faktörlerdir. Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler olarak sınıflandırılabilirler. Kemokinler, dolaşımdaki mononükleer hücrelerin yaralanan tarafa hareketini yönlendiren özel bir pro-inflamatuvar sitokin türüdür. Bazı pro-inflamatuvar sitokin seviyeleri (ör; IL-1Ra, IL-6 ve IL-8) ve bazı kemokin düzeylerinin fibromiyalji hastalarında arttığı bulunmuştur. Bu moleküler artışın birçok semptomla ilgili olabileceği düşünülmektedir (121). Araştırmalar, fibromiyalji hastalarının vücutlarında bu durumdan etkilenmeyen insanlara göre daha yüksek oranlarda sitokin olabileceğini göstermiştir. İmmün yanıtın fibromiyalji hastalarında vücuttaki enfeksiyon ve strese karşı daha az duyarlı olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada sitokin/kemokin

ile uyarılmış yanıt kompozit skorunun, fibromiyalji hastalarının ayırıcı tanısında klinik olarak yararlı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya göre yüksek düzeyde serum IL-6 ve IL-8 düzeyi fibromiyalji ayırıcı tanısında klinik açıdan önem taşımaktadır (122).

2.2.4.4. Çevresel ve Psikolojik Faktörler

Yapılan çalışmalarda net bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun olmaması fibromiyalji sendromunun psikolojik kaynaklı olduğunu da düşündürmektedir. Fibromiyalji gelişiminde çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Araştırmalar, bireyin toksik olmayan dozlarda çeşitli metaller, inorganik ve organik kimyasallara maruz kalınmasının fibromiyaljiyi tetikleyebileceğini göstermektedir. Dış çevresel uyarılar davranışları yönlendirmekte ve otonom işlevler yoluyla fizyolojik homeostaziyi (iç denge) etkilemektedir. Bu ortamlar, fizyolojiyi ve duygusal durumu doğrudan etkilemektedir. Ancak, fibromiyalji ve çevresel faktörler arasında patoloji veya hastalık etiolojisinin kantitatif fiziksel kanıtı sınırlı düzeydedir (123).

Çevresel stresörlerin her zaman fiziksel olmaları gerekmez, sosyal olarak da oluşabilirler. Sosyal çevre, fiziksel dünyada olduğu gibi insan sağlığının korunmasında da önemlidir. Stres, potansiyel sağlık sorunlarının yaratılmasında en önemli faktörlerden biridir. İş ya da ev ortamı, strese bağlı kardiyovasküler hastalıklar ve yüksek tansiyon gibi bir dizi hastalığın gelişme riskini artıracak çok stresli koşullar içerebilir. Stresin fibromiyalji gelişimine de katkısı vardır (124).

Ağır kaldırma, tekrarlayan hareketler veya uzun süreler boyunca çömelme gibi manuel yapılan aktiviteleri içeren bir dizi değişken, yaygın ağrının da dahil olduğu çeşitli kas iskelet sistemi ağrı durumlarının ortaya çıkmasıyla önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Ancak, çalışanların memnuniyetsizliğe dair raporları; iş yerlerinde aldıkları psikososyal destek miktarı ve monoton olarak iş tanımları da, yaygın ağrının daha yüksek başlangıç riskiyle ilişkili bulunmuştur (125). Kısa süreli psikososyal stresörlere maruz kalınmasının da bireylerin fibromiyalji ile ilişkili ağrı algılarını etkileyebileceği fibromiyalji ve osteoartritli kadınları içeren bir çalışmada gösterilmiştir (126).

Psikolojik durumlar açısından ise dikkat bozukluğu, hiperaktivite, blumia nevroza, anksiyete bozukluğu, majör depresif bozukluk, pre-menstrüel disforik bozukluk ve sosyal fobinin fibromiyalji ile ilişkilendirildiği bulunmuştur (127).

2.2.4.5. Uyku Bozuklukları

Birçok çalışmada uyku problemleri fibromiyalji hastalarında ağrı ve depresyon ile ilişkili bulunmuştur (128). Fibromiyaljili hastaların elektroensefalografilerinde (EEG) non-REM (non-Rapid Eye Movements) uykusunun 4.evresinde delta uyku fazında anormallikler gözlenmiştir. Normal EEG’de gözlemlenen düşük frekanslı, yüksek amplitüdlü delta dalgalarının gözlenmesi gerekirken uyanma ve REM uyku (hızlı göz hareketi) sırasında görülen yüksek frekanslı düşük amplitüdlü alfa dalgaları görülür. Alfa dalgalarının gözlenmesi zayıf uykuya sebep olur (129).

Özel olarak fibromiyalji için yapılan araştırmalar, iyi uyku kalitesinin duygu ile ağrı arasındaki ilişkiyi hafifletebileceğini göstermektedir (130). Temel olarak, iyi bir gece uykusu, ağrıya bağlı acılara direnme yeteneğini artırır; öte yandan düşük kaliteli uyku, özellikle kronik olduğunda semptomlara karşı savunmasızlığı artırabilir.

Epidemiyolojik çalışmalar kötü uyku kalitesinin, sağlıklı bir popülasyon üzerinde kronik yaygın ağrının gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Mekanik olarak uyku yoksunluğu, ağrıyı kontrol etmede ve başa çıkmada önemli olan ağrı kesici inhibisyon yollarını bozar. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin klinik denemeleri, uyku kalitesinin iyileştirilmesinin ağrı ve yorgunluğu azaltabileceğini, ayrıca uyku işlev bozukluğunun fibromiyaljinin patojenik bir uyarıcısı olduğu hipotezini desteklediğini göstermiştir (131).

Melatoninin uykunun başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli bir fizyolojik role sahip olduğu bilinmektedir. Melatonin eksikliğinin uyku kalitesini, miktarını ve devamlılığını bozabileceği de bilinmektedir. Bunun üzerine fibromiyalji hastalarının en büyük şikayeti olan uyku sorunun melatonin ile olan ilişkisinin gözlemlendiği çalışmalar yapılmıştır.

21 kadın hastayı içeren bir çalışmada, 4 hafta boyunca uykudan 30 dakika önce 3 mg melatonin verildiğinde hastalarda bazal seviyeye göre anlamlı bir uyku iyileşmesi ve ağırlı tetik nokta sayısında bir azalma olduğu bildirilmiştir (132).

Zanette ve arkadaşları 2014 yılında, fibromiyalji hastalarında melatonin tedavisi üzerine yaptıkları çalışmalarında, 63 kadın hasta (18-65 yaş arası) üç gruba ayrılmış: birinci grup hastaya uykudan önce 25 mg amitriptilin (antidepresan), ikinci grup hastaya uykudan önce 10 mg melatonin ve üçüncü grup hastaya 25 mg amitriptilin ve 10 mg melatonin kombinasyonu verilmiştir. Altı haftalık çalışma sonunda 25 mg amitriptilin ve 10 mg melatonin kombinasyonu, izole melatoninin uygulanmasının, fibromiyalji hastalarında ağrı, sabah tutulması ve uyku bozuklukları ile ilgili olarak amitriptilinden daha etkili olduğunu ortaya koymuştur (133).

2.2.5. Fibromiyaljide Ağrı Mekanizmaları

Fibromiyalji kas-iskelet sisteminin kronik ağrılarının en uç noktasını temsil eder ve depresyon, uyku problemleri, yorgunluk, sıkıntı ile karakterizedir. Fibromiyalji hastalarında yaygın kutanöz ağrıları olmasına rağmen, ağrıya dair şikayetlerini bağ doku, eklem ve kas ağrıları oluşturmaktadır. Fibromiyaljide anormal ağrı duyarlılığı kimyasal, termal ve elektriksel uyaranlarına duyarlılığı da kapsar (134).

Yapılan çalışmalar, fibromiyaljide sıklıkla ağrı görülen ligament, eklem ve kas dokuların merkezi duyarlılığı başlatabilen veya koruyabilen nosiseptif girdi ile ilişkisini işaret etmektedir. Kalıcı veya yoğun nosisepsiyon omurilikte ve beyinde transkripsiyon ve translasyonel değişikliklere yol açabilmekte ve bu durum merkezi duyarlılık ve ağrı ile sonuçlanmaktadır. Bu mekanizma, irritabl bağırsak sendromu, temporomandibular bozukluk, migren ve bel ağrısı gibi fibromiyaljinin ve diğer birçok kronik ağrı sendromunun bir belirticidir. Önemli olarak, merkezi duyarlılaşma sağlandıktan sonra, kronik ağrı durumunun korunması için sadece minimal nosiseptif girdi gereklidir. Ağrıya bağlı olumsuz etkiler de dahil olmak üzere diğer faktörlerin, klinik fibromiyalji ağrısına önemli ölçüde katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Santral duyarlılığı ve klinik ağrıyı karakterize eden mekanizmaların daha iyi anlaşılması,

fibromiyaljinin ve diğer kronik ağrı sendromlarının önlenmesi ve tedavisi için yeni yaklaşımlar sağlayacaktır (135).

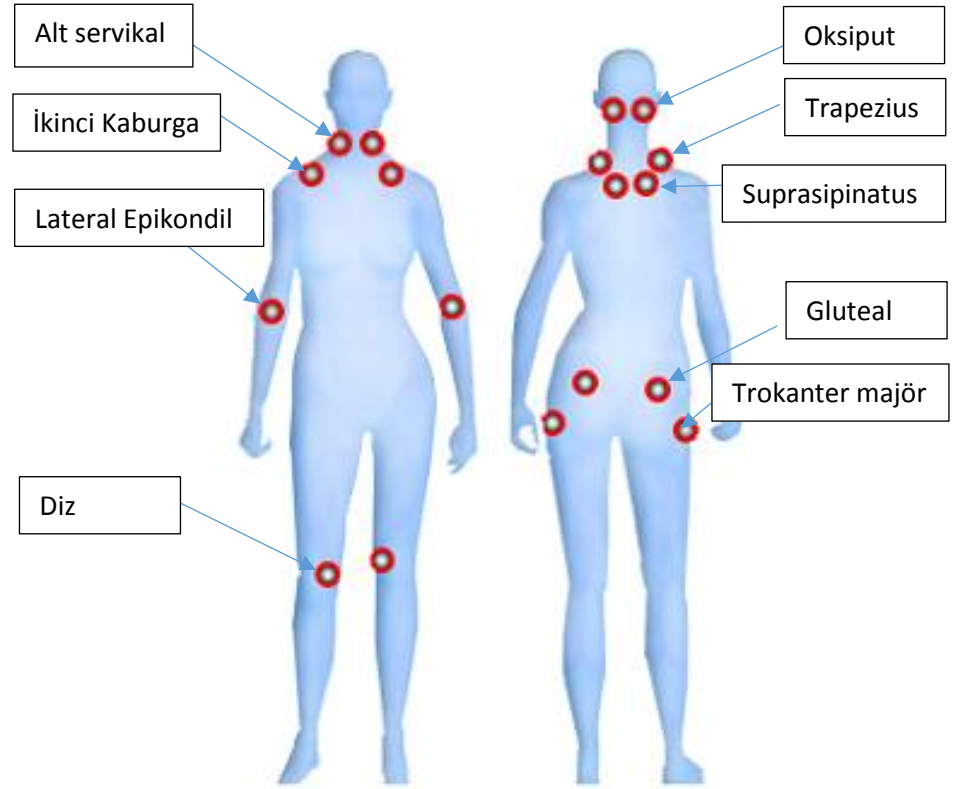
2.2.6. Tanı

Fibromiyalji için görüntüleme, doğrulayıcı kan testi ve histolojik analizler yoktur. Bununla birlikte kronik geniş çaplı ağrısı olan hastanın başlangıç değerlendirmesinde, tüm tıbbi değerlendirme ve laboratuvar testleri de dahil olmak üzere farmakolojik ilaç kullanım öyküsü dahil tüm bilgiler (tam kan sayımı, c-reaktif protein seviyesi, serum kalsiyum seviyesi, kreatin fosfokinaz seviyesi ve tiroid uyarıcı hormon seviyesi) ve tıbbi durum taraması fibromiyalji semptomlarını aydınlatılabilir (136,137). Ek olarak, diğer tıbbi durumların teşhisi hastanın yaygın ağrısının kontrol edilmesine katkıda bulunur; örneğin, dizdeki kireçlenme şiddetli diz ağrısının nedenidir ve fibromiyalji dışında bir tedavi stratejisi gerektirir.

Fibromiyalji tanısı, fibromiyalji durumuna benzer hastalık öyküsüne ve diğer somatik durumların reddedilmesiyle yeterince açıklanmış semptomlara dayanır (136). ACR tanı kriterleri ile teşhisler açıklanmaya çalışılmaktadır.

2.2.6.1. ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Fibromiyalji tanısı için ACR 1990 tanı kriterleri uzun yıllardır hassas nokta incelemesini ele almıştır. Bu kritere göre, en az 3 aydır mevcut olan genel bir ağrı şikayeti olduğunda ve 18 hassas noktanın en az 11 tanesinde el muayenesiyle ağrı olması durumunda bu olgunun fibromiyalji olduğu kabul edilir (Şekil 2). Diğer hastalıkların varlığı fibromiyalji tanısını dışlamaz (138).



Şekil 2. ACR 1990 Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterlerine Göre Hassas Noktalar (138).

2.2.6.2. ACR 2010 Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri

ACR 2010'da, yeni kriterler doğrultusunda semptomların sorgulanması temelinde ve hassas nokta muayenesi gerektirmeyen kriterler belirlemiştir. ACR 2010 tanı kriterinin amacı fibromiyaljinin tanısına eşlik eden kriterleri basitleştirmek, kullanımını hassas nokta incelemesi olmadan yaygınlaştırmak, bilişsel işlev bozukluğu, depresyon, uyku sorunları ve yorgunluk gibi ağrının dışındaki koşulların önemliliğini belirlemek, kriterlerini karşılamayan hastaların takibi ve tedavilerin başarısını değerlendirebilmektir. İlk olarak, eşlik eden semptomların şiddeti ölçülmelidir. Değerlendirme, Yaygın Ağrı İndeksi (YAI) ve Semptom Şiddeti Skalası (SS) ile yapılır. Yaygın Ağrı skoru ≥ 7 ve Semptom Şiddet skoru ≥ 5 veya yaygın ağrı skoru 3-6 ve semptom şiddet skoru ≥ 9 olan, semptomları 3 ay boyunca benzer doğrultuda

süren, bunun dışında ağrıya eşlik edebilecek diğer hastalıkların bulunmaması fibromiyalji olarak değerlendirilir (2).

1. Yaygın Ağrı İndeksi:

Ağrılı vücut bölgelerinin sayısı son 1 haftaya göre belirlenir. Puanlama 0 ve 19 arasındadır. Omuz kuşağı (sol), omuz kuşağı (sağ), üst kol (sol), üst kol (sağ), ön kol (sol), ön kol (sağ), kalça (gluteal bölge, sol), kalça (gluteal bölge,sağ), üst bacak (sol), üst bacak (sağ), alt bacak (sol), alt bacak (sağ), çene (sol), çene (sağ), karın, bel, sırt, göğüs. Ağrı olan her alan 1 puan olarak değerlendirilir. Toplam puan aralığı 0 ve 19 olarak değişmektedir.

2. Semptom Şiddeti Skoru:

Puanlama 0 ve 12 arasında değişir.

1. Yorgunluk

2. Dinlenmeden uyanma

3. Bilişsel semptomlar

Son 1 haftada semptom skoru ölçümünde 1, 2 ve 3 numaralı durumların değerlendirmesi

0 = sorunsuz, 1 = hafif problem, 2 = orta seviye problem, 3 = devamlı problem şeklinde puanlandırılır.

4. Somatik semptomlar

0 = semptom bulunmaması, 1= çok az semptom, 2 = orta derecede semptom, 3 = çok fazla semptom değerlendirmesi yapılır (2).

Belirlenen somatik semptomlar: Karın ve baş ağrısı, baş dönmeleri, kas güçsüzlüğü, uyku problemleri, depresyon, sinirlilik, bulantı, göğüs ağrısı, ağız kuruluğu, kulaklarda çınlama, iştahsızlık hali, tat duyusunda değişiklik, kusma, ishal.

ACR 2010 kriterleri 2011 yılında modifiye edilmiştir. Amaç, doktor muayenesine ihtiyaç duyulmadan hasta ifadesine dayalı kriterler oluşturmaktır. Yaygın ağrı indeksindeki 19 bölge ve semptom şiddet skalasındaki yorgunluk, dinlenmeden

uyanma ve bilişsel semptomlar aynen korunmuş sadece somatik semptomlar modifiye edilmiştir. Hastaların son 6 ay içerisindeki baş ağrısı, karın ağrısı, depresyon semptomlarının evet/hayır şeklinde cevaplandırılmaları istenmiştir. Doktor tarafından değerlendirilen somatik semptomlar normal, hafif, orta, şiddetli değil evet/hayır şekline dönüştürülmüştür. Evet, “1 puan”, hayır “0 puan” olarak belirlenmiştir. Değerlendirilen somatik semptomlarda baş ağrısı, karın ağrısı ve depresyon en fazla alınan 3 puan olarak kabul edilir. Bu durumda yaygın ağrı indeksi 0-19 puan, değiştirilen semptom şiddet skalası 0- 12 puan toplamda 0-31 puan arasında değişen fibromiyalji semptom skalası oluşturularak 13 puan ve fazlasının alınması fibromiyalji tanısını gösterir (5).

2.2.6.3. ACR 2013 Fibromiyalji Sendromu Alternatif Tanı Kriterleri

Fibromiyalji tanısının kriterleri hassaslık durumunun belirlenmesinde yeterli olmamasından dolayı 2013 yılında tekrar bir revizyon durumu söz konusu olmuştur. Ağrı durumunun sorgulanması bakımından daha çok bölgenin ele alındığı ve semptomların daha fazla değerlendirildiği ACR 2013 Tanı Kriterleri açıklanmıştır. Tanı kriteri doğrultusunda Ağrı Yerleşim Skoru (AYS) ve Semptom Etkilenme Sorgulaması (SES) belirlenmiştir. Semptomların ve ağrıların minimum 3 ay devam ettiği, Ağrı Yerleşim Skorunun ≥ 17 ve Semptom Etkilenme Skorunun ≥ 21 olan hastalar fibromiyalji hastası olarak değerlendirilir.

Ağrı Yerleşim Skoru: Son 7 gün içerisinde sürekli hissedilen ağrı bölgeleri belirlenir. Puanlama 0 ve 28 arasındır. Boyun, sağ çene, sol çene, sağ sırt, sol sırt, sağ bel, sol bel, orta bel, orta sırt, ön göğüs, sağ omuz, sol omuz, sağ kol, sol kol, sağ el bileği, sol el bileği, sağ el, sol el, sağ kalça, sol kalça, sağ uyluk, sol uyluk, sağ diz, sol diz, sağ ayak bileği, sol ayak bileği, sağ ayak, sol ayak bölgelerinden ağrının olduğu bölgeler işaretlenir.

Semptom Etkilenme Skoru: Son 7 gün içerisinde belirtilerin hissedildiği şiddet 0 ve 10 arasında kaydedilir. Puanlam 0 ve 100 arasında değişir. Toplamda elde edilen skorun ikiye bölünmesinde sonuç bulunur (Tablo 3) (93).

Tablo 3. Semptom Etkilenme Skorlaması

		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
1-Ağrı	Ağrı yok	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Dayanılmaz ağrı
2-Enerji	Çok fazla enerji	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Enerji yok
3-Tutukluluk	Tutukluluk yok	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Şiddetli tutukluluk
4-Uyku	Dinlenmiş uyanma	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok yorgun uyanma
5-Depresyon	Depresyon yok	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Şiddetli depresyon
6-Hafıza	İyi hafıza	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok kötü hafıza
7-Anksiyete	Anksiyete yok	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok anksiyete
8-Dokunmaya duyarlılık	Duyarlılık yok	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok duyarlı
9-Denge problemleri	Denge bozukluğu yok	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Ciddi denge bozukluğu
10. Yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık	Duyarlılık yok	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Aşırı duyarlılık

2.2.6.4. ACR 2016 Fibromiyalji Sendromu Alternatif Tanı Kriterleri

ACR 1990 tanı kriterine karşı, 2010/2011 kriterlerinin orta düzey duyarlılığı %86 ve özgüllüğü %90'dır. 2010/2011 kriterleri, bölgesel ağrı noktalarına uygulandığında yanlış sınıflandırma yapılmasına neden olmuştur, ancak değiştirilmiş bir yaygın ağrı kriteri (genelleştirilmiş ağrı kriteri) eklendiğinde yanlış sınıflandırma ortadan kaldırılmıştır. Bu verilere ve klinik kullanım verilerine dayanarak, 2010/2011 fibromiyalji kriterlerine göre bir 2016 revizyonu geliştirilmiştir. 2016 kriterleri fibromiyalji belirleme ve puanlama yöntemlerini değiştirmiştir. Aşağıdaki kriterlerin tümü karşılandığında artık yetişkinlerde fibromiyalji teşhisi konulabilir.

ACR 2016 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterlerine göre;

- En az 5 bölgeden 4'ünde ağrı olarak tanımlanan genelleşmiş ağrı mevcut olmalıdır. Çene, göğüs ve karın ağrısı, genelleştirilmiş ağrı tanımına dahil değildir.
- Belirtiler en az 3 aydır benzer seviyede devam etmelidir.
- Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 , semptom şiddeti skalası skoru (ŞSS) ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi 4- 6, semptom şiddet skoru ≥ 9 olmalıdır.
- Fibromiyalji tanısı klinik olarak önemli diğer hastalıkların varlığını dışlamaz.

Yaygın Ağrı İndeksi: Hastanın geçen hafta içinde ağrı aldığı bölgelere göre kaç alanda ağrı hissettiğine bakılır. Puanlama 0 ile 19 arasında olur (Tablo 4).

Tablo 4. Yaygın Ağrı İndeksi

Sol üst bölge (bölge 1)	Sağ üst bölge (bölge 2)	Alt sol bölge (bölge 3)	Alt sağ bölge (bölge 4)	Eksen bölgesi (bölge 5)
Çene (sol)	Çene (sağ)	Kalça (sol)	Kalça (sağ)	Boyun
Omuz hizası (sol)	Omuz hizası (sağ)	Üst bacak (sol)	Üst bacak (sağ)	Üst sırt
Üst kol (sol)	Üst kol (sağ)	Alt bacak (sol)	Alt bacak (sağ)	Alt sırt
Alt kol (sol)	Alt kol (sağ)			Göğüs
				Karın

Semptom Şiddet Skalası:

- Yorgunluk (0-3)
- Dinlenmeden uyanma (0-3)
- Bilişsel semptomlar (0-3)

Yukarıdaki her 3 semptom için, son bir hafta içerisindeki semptom şiddet skalasında 0= bir problem olmadığını, 1= hafif problemlerin olduğunu, 2= orta seviye problemleri, 3= şiddetli problemleri gösteren rakamsal değerlendirmede toplam puan 0-9 arasında kaydedilir. Son 6 ay içerisindeki baş ağrısı, karın ağrısı ve depresyon

soruları için evet “1 puan” ve hayır “0 puan” olarak kaydedilen somatik semptomlarla beraber toplamda semptom şiddet skalası 0-12 olarak değerlendirilir. Fibromiyalji şiddet ölçeği YAI ve SSS'nin toplamıdır.

Bu revizyon, doktor ve anket kriterlerini birleştirmekte, bölgesel ağrı bozukluklarının yanlış sınıflandırılmasını en aza indirmekte ve tanı dışlamaları ile ilgili daha önce kafa karıştırıcı olan önerileri ortadan kaldırmaktadır. Bireysel hasta teşhisi için doktor temelli kriterler geçerlidir. Kriterlerin öz rapor versiyonu bireysel hastalarda klinik tanı için geçerli değildir, ancak araştırma çalışmaları için geçerlidir (139).

2.2.7. Tedavi

Fibromiyaljinin tam olarak anlaşılması ağrı, fonksiyon ve psikososyal bağlamın kapsamlı bir değerlendirmesini gerektirir.

Hekim hastayı fibromiyalji tedavisi olmadığına dair bilgilendirmelidir. Bununla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri, eğitim, düzenli fiziksel aktivite ve uygun ilaçlar hastalığın büyük bir ölçüde kontrol altına alınmasını sağlar (140). Fibromiyalji hastaları bu hastalığın seyrini tam olarak anladıkları zaman hastalığın kontrol süreci ve tedaviye uyumluluk daha istenilen bir şekilde gözlemlenir.

EULAR (European League Against Rheumatism) 2016 yılında belirlenen fibromiyalji tedavi klavuzuna göre, öncelikle fibromiyalji için erken tanı gerekir (141). Genel olarak fibromiyalji yönetimi aşamalı bir biçimi almalıdır (Şekil 3).

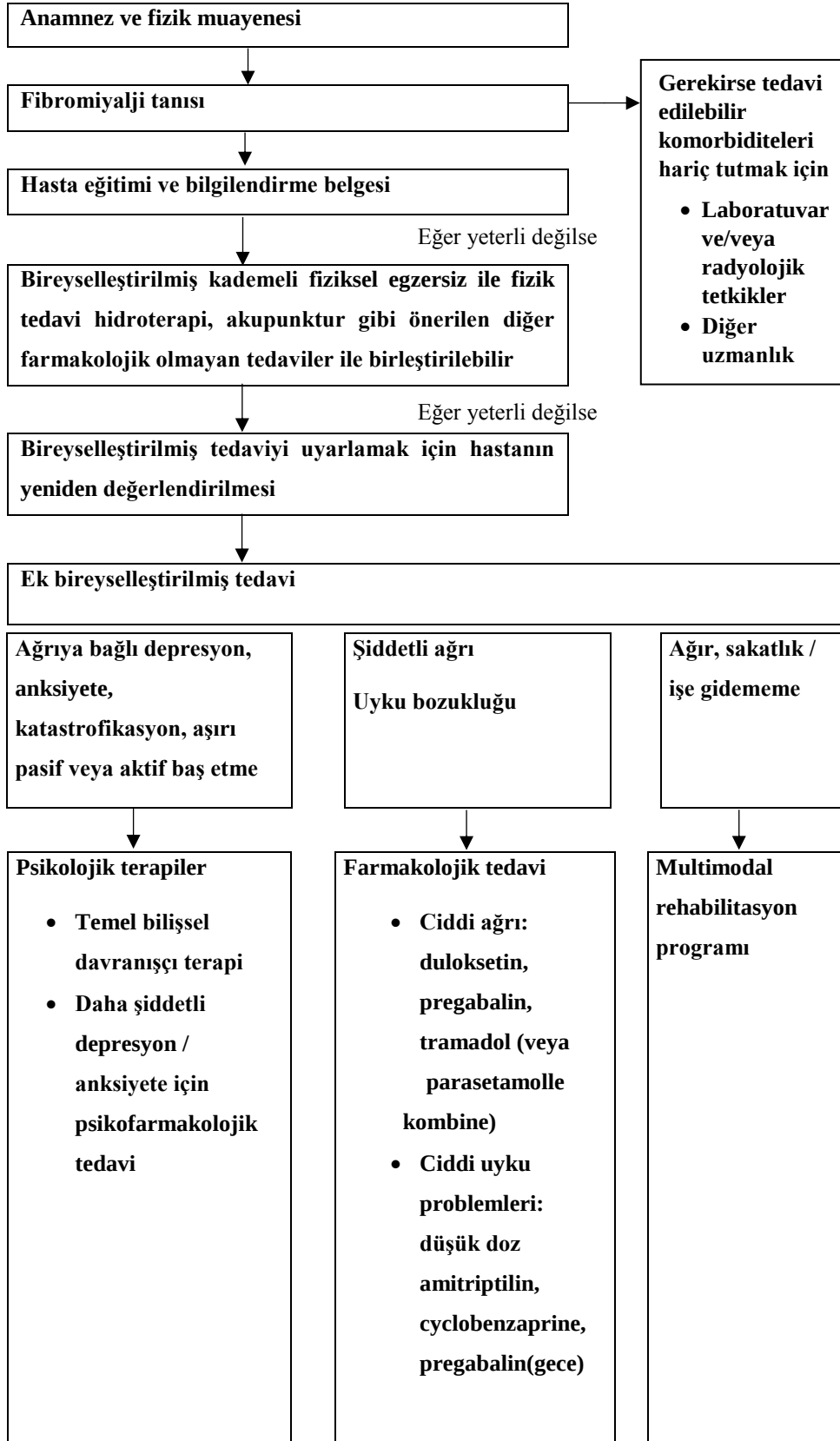
Fibromiyalji tedavisi, risk ve faydaları arasındaki ilişkiyi dengeleyerek yaşam kalitesini yükseltmeyi amaçlamalıdır. Bu da farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavi yöntemlerinin bir kombinasyonu ile multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu tedaviler ağrı şiddeti, hastalıkla ilişkili durumlar, depresyon, yorgunluk, uyku bozukluğu, hastanın tercihleri ve ko-morbiditelerine göre hastayı da tedaviye dahil ederek birlikte karar verilerek uygulanmalıdır. İlk tedavi farmakolojik olmayan tedaviler üzerine olmalıdır.

Esas olarak önerilen farmakolojik olmayan tedaviler:

- Aerobik ve güçlendirici egzersiz,
- Bilişsel davranışçı tedaviler
- Çok bileşenli tedaviler
- Tanımlanmış fiziksel tedaviler: akupunktur ve hidroterapi
- Meditatif hareket terapileri (qigong, yoga, tai chi) ve farkındalık temelli stres azaltma

Sonraki seçenek aşağıdaki gibi farmakolojik tedaviler olabilir.

- Amitriptilin (düşük dozda)
- Duloksetin veya milnasipran
- Tramadol
- Pregabalin
- Cyclobenzaprine



Şekil 3. Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği (EULAR) 2016 yönergesindeki tavsiyeler diyagramı (141).

2.2.8. Probiyotikler ve Fibromiyalji

Fibromiyalji sendromu sabah tutukluğu, yorgunluk, depresyon ve bilinmeyen etiyoloji ile uyku sorunlarına ait semptomlarla birlikte görülen yaygın kronik ağrılı bir hastalıktır (1,2).

Fibromiyalji hastalarında gastrointestinal semptomlar görülmektedir, hastaların %81'inde düzensiz bağırsak hareketleri ile %63'ünde diyare ve kabızlık vardır (6,7). Fibromiyaljili hastaların %32 ile %80'i ciddi bir komorbidite ile birlikte gastrointestinal sistemde yaygın bir fonksiyonel bozukluk olan irritabl bağırsak sendromu kriterlerini taşırlar (6,8).

Fibromiyaljili hastalarda bilişsel bozukluklar, unutkanlık, konsantrasyon zorlukları, kelime kaybı ve zihinsel yavaşlamayı içeren duygusal ve ruh hali sorunları da yaygındır (142). Bu nörolojik ve bilişsel eksikliklerin ciddiyetinin Bifidobacterium seviyelerinin azalması ve Enterococcus spp seviyelerinin artması ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (10). Yapılan bir araştırma, fibromiyalji hastalarının %100'ünde, İBS'li hastaların %84'ünde ve sağlıklı kişilerin %20'sinde ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması teşhisi konulduğu gösterilmiştir. Bu durum fibromiyalji hastalarının mikrobiyota ile ilişkili olup, bu sendromda bazı araştırmacılar tarafından önerildiği gibi probiyotiklerin potansiyel kullanımına işaret etmektedir (143).

Probiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığında, konağa sağlık açısından yararı olan canlı mikroorganizmalardır (144). Probiyotikler İBS'de ve ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalması olan başka hastalıklarda yararlı olduğunu göstermiştir. Fibromiyaljide mevcut olan gastrointestinal semptomlarının düzeltilmesinde, probiyotik etkilerin daha iyi anlaşılmasıyla hasta bakımına iyileştirici yaklaşımlar sunması beklenmektedir (145,146).

Son yıllarda probiyotik araştırmalarına duyulan ilgi bağırsak eksenini yoluyla depresyon, anksiyete, bilişsel işlevler ve benzeri semptomları iyileştiren ruh hali ve duygusal modülasyondaki etkinlik konusunda artmıştır (20,22). Yapılan bir analizde, sağlıklı gönüllülerde probiyotik tüketiminin, depresyon, anksiyete ve algılanan stresin psikolojik belirtileri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (147). Probiyotiklerin bu etkileri yapabildiği mekanizmaları bağırsak epitel

hücrelerine bağlanması, patojenik bakterilere karşı rekabet, bağırsak epitelyal bariyer fonksiyonunun arttırılması, patojenlerin antimikrobiyal peptitlerin salgılanması ile büyümesinin engellenmesi ve serum IgA üretiminin arttırılmasını içerir (148).

Probiyotikler ayrıca merkezi sinir sistemini bağırsak eksenini yoluyla da etkileyebilir:

a) gama-amino bütirik asit (GABA), serotonin, dopamin ve asetilkolin gibi nöroaktif maddelerin üretimini ve dağıtımını arttırmak;

b) vagus siniri

c) kan-beyin bariyeri.

Örneğin, bazı probiyotiklerin serotoninin öncüsü olan plazmada triptofan seviyelerinde bir yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir (149). Serotonin duygusal süreçler, biliş, motor fonksiyon ve ağrı ile birlikte gıda alımı, sirkadiyen ritimler ve üreme aktivitesi gibi nöroendokrin fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Bu durumda probiyotiklerin nöropsikiyatrik bozukluklardan muzdarip hastalarda sağlık yararları yaratabileceği sonucuna varılabilir (150). Bu nedenle, fibromiyalji hedef popülasyondan biridir. Probiyotiklerle yapılan önceki çalışmalarda İBS ve fibromiyalji hastalarında yaşam kalitesi, ağrı şiddeti azalması ve anksiyete gibi duygusal semptomlar gibi tedavi sonrasında yararlı etkileri olduğu gözlenmiştir (6,151).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Bu ankete, 01 Şubat - 01 Mayıs 2018 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'nde kayıtlı olan, 99 Fibromiyalji Sendromlu 10 erkek ve 89 kadın katılımcı hasta eşlik etmiştir. Çalışmanın yapılabilmesi için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 05.02.2018 tarih ve 2018/21 no'lu etik kurul onayı alınmıştır. Bu araştırmada Fibromiyalji Sendromu tanısı konulan veya takip edilen hastalardan, çalışmaya katılmaya gönüllü olanların yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim yılı, hastalık süresi gibi demografik bilgilerinin yanı sıra probiyotik besinlerin bilinilirliği, tüketim sıklığı, miktarı ve tüketim nedenleri araştırılması, ayrıca SF-12 kısa form ile belirlenen yaşam kalitesi puanlarının saptanması amaçlanmıştır. Fibromiyaljili hastalarda probiyotik tüketim durumunun sorgulanması için araştırmanın modeli olarak anket çalışması yapılmıştır.

Araştırmada herhangi bir örneklem yöntemi kullanılmamış olup, araştırmaya katılmayı kabul eden Fibromiyalji Sendromu (FMS) tanısı konulan veya takip edilen hastalar içinde çalışmaya alınma kriterlerine uyan hastaların tamamı çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil olma Kriterleri;

- Fibromiyalji Sendromu (FMS) tanısı almış olmak
- 18 yaşın üzerinde olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve bilgilendirilmiş olur vermek

Dışlama Kriterleri;

- 18 yaştan küçük olmak
- Hamile olmak veya emzirmek
- Kanseri hastası olmak

3.2. Verilerin Toplanması

Fibromiyalji hastalara ait genel bilgiler ve demografik veriler, fibromiyalji hastalığının geçmişi, bu hastalığa eşlik eden başka hastalıklarının olup olmamasına dair bilgiler hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Probiyotiklerle ilgili olarak probiyotik teriminin bilinip bilinmediği, probiyotik besin tüketim sıklığı ve miktarı, fibromiyalji hastalarına sağladığı faydalarına dair bilgiler hastalara anket uygulanarak elde edilmiştir. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne gelen fibromiyalji hastalarına anketler ve Bilgilendirilmiş Olur Formu verilerek doldurmalarını ve Bilgilendirilmiş Olur Formunu imzalamaları istenmiştir.

Veri toplama aracı olarak anketler kullanılmıştır. Araştırma verileri, konu ile ilgili literatür bilgilerinin incelenmesi ve daha önce yapılan araştırmalardan faydalanılarak oluşturulan anket formları yardımıyla elde edilmiştir. Fibromiyalji hastalarında probiyotik besin tüketiminin sorgulanması için hazırlanan “Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besinler Hakkında Bilgi Düzeyleri ve Tüketim Durumlarının Belirlenmesi Anketi”(EK-2) ve yaşam kalitesinin sorgulandığı “Kısa Form-12 Sağlık Ölçeği (Türkçe SF-12)” (EK-3) değerlendirilmiştir. Hastalardan anketleri doldurmadan önce “Bilgilendirilmiş Olur Formu”nun (EK-4) doldurulup imzalanması istenmiştir.

SF-12: Yaşam kalitesini Dünya Sağlık Örgütü ‘Şuan yaşamış oldukları değerler ve kültürler sistemi içerisinde amaçlar, beklentiler, standartlar ve kaygılar yönünden bireylerin içinde yaşadıkları rollerin algılanması’ şeklinde belirlemiştir. Hayatta yaşanan bu kalite, bireyin kendi fiziksel, ruhsal ve sosyal ilişkilerdeki yaşam pozisyonunu algılaması olarak da tanımlanır (152). SF-12'nin, Koçyiğit ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (153). Yaşam kalitesini ölçmek amacıyla geliştirilen ölçekler fiziksel, sosyal, psikolojik durumları kapsar. SF-12 ölçeği 8 alt boyut ve 12 sorudan oluşur. Kişinin kendini nasıl hissettiği ve günlük etkinliklerini nasıl yaptığı konusunda bilgi veren bir ankettir. Alt boyutları incelendiğinde ilk boyut olarak ele aldığımız;

- Fiziksel fonksiyon, tüm fiziksel etkinlikleri yapabilmeye kısıtlılık olması ve olmaması durumudur.
- Fiziksel rol güçlüğü, fiziksel olarak yaşanan sorunlara bağlı olarak günlük aktiviteleri yerine getirebilmede yaşanan kısıtlamaların olması veya olmaması durumudur.
- Sosyal fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı olarak sosyal hayattaki etkinlikleri yerine getirebilmede kesinti yaşanma ve yaşanmama durumunu sorgulayan alt ölçektir.
- Ağrı, kısıtlayıcı ve şiddetli ağrının olması veya olmaması durumudur.
- Mental olarak sağlık durumunda, sürekli sinirli olma, endişe ve depresyon durumunun, her zaman sakin, rahat, mutlu olma halinin sorgulanmasında kullanılan bir boyuttur.
- Emosyonel rol güçlüğü, emosyonel sorunlara bağlı olarak fiziksel aktiviteleri yapma durumunu açıklayan bir ölçektir.
- Canlılık, sürekli yorgunluk, bitkinlik veya enerjik olma durumunun sorgulanmasıdır.
- Genel sağlık, sağlığın kötü veya iyi olması durumunu karşılayan alt boyuttur (154).

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 22,0 paket programı tercih edilmiştir. Elde edilen bulguların tanımlayıcı özellikleri ortalama±standart sapma, medyan (min-max) ve frekans (%) olarak hesaplanmıştır. Hesaplamaların sonucu elde edilen değişkenlerin normal dağılıma göre uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testine göre incelenmiş ve sonucunda iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Kategorik özellikteki değişkenleri ile ilişkiler Ki-kare testi ile sonuçlandırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ değeri belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Fibromiyaljili hastalardan aşağıdaki demografik bilgiler elde edildi.

Fibromiyalji hastalarının cinsiyet durumu incelendiğinde %10,1'in erkek, %89,9'un kadın olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Fibromiyalji Hastalarının Cinsiyet Dağılımı

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	10	10,1
	Kadın	89	89,9
	Toplam	99	100

Fibromiyalji hastalarının öğrenim durumlarına bakıldığında %56,6'sı ilköğretim, %18,2'si lise ve %15,2'sinin ise üniversite mezunu olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Fibromiyalji Hastalarının Öğrenim Durumu Dağılımı

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Öğrenim Durumu	İlköğretim	56	56,6
	Lise	18	18,2
	Üniversite	15	15,2
	Cevaplamayan	10	10,0
	Toplam	99	100

4.2. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotikler Hakkındaki Bilgileri

Yapılan ankette fibromiyalji hastalarına probiyotik kavramını daha önce bilip bilmediklerine dair soruya verdikleri cevap incelendiğinde %23,2'sinin probiyotik terimini bildiğini belirtirken, %71,7'si ise bilmediğini belirtti (Tablo 7).

Tablo 7. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Terimini Bilme Durumu

Probiyotik Terimini Bilme Durumu		Sayı (n)	Yüzde (%)
	Biliyor	23	23,2
	Bilmiyor	71	71,7
	Cevaplamayan	5	5,0
	Toplam	99	100

4.3. Fibromiyalji Hastalarının Tükettikleri Probiyotik Besin Çeşitliliği

Probiyotik besin çeşidi incelendiğinde yoğurt fibromiyalji hastalarının %90,9'u tarafından, kefir %7,1'i tarafından, turşu %55,6'sı tarafından tüketilmektedir. Şalgam %8,1'i tarafından, ayran %59,6'sı tarafından ve mayalı süt ürünleri ise %40,4'ü tarafından tüketilmektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Fibromiyalji Hastalarının Tükettikleri Probiyotik Besin Çeşitleri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Probiyotik Besin Çeşitleri	Yoğurt	90	90,9
	Kefir	7	7,1
	Turşu	55	55,6
	Şalgam	8	8,1
	Ayran	59	59,6
	Mayalı Süt Ürünleri	40	40,4
	Toplam*	259	-

*Birden fazla tercih yapılabildiği için toplam sayı %100'den fazladır.(n=259)

4.4. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Bakteri Türlerini Bilme Durumları

Fibromiyalji hastaları tarafından probiyotik bakteri türlerinin bilinirliği incelendiğinde %3'ünün Lactobacillus türlerini, %3'ünün Bifidobacterium türlerini, %3'ünün Streptococcus türlerini, %53,5'inin mayaları, %47,5'inin küfleri bildiğini belirtti (Tablo 9).

Tablo 9. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Bakteri Türlerini Bilme Durumu

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Probiyotik Bakteri Türleri	Lactobacillus türleri	3	3,0
	Bifidobacterium türleri	3	3,0
	Streptococcus türleri	3	3,0
	Mayalar	53	53,5
	Küfler	47	47,5
	Hiçbiri	21	21,2
	Toplam	130	-

4.5. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besin Tüketim Durumları

Fibromiyalji hastaları tarafından probiyotik besin tüketim sıklığı incelendiğinde %54,5'inin günde 1 defa, %13,1'inin günde 2-3 defa, %21,2'sinin haftada 1 defa ve %4'ünün nadiren probiyotik besin tükettiği bildirildi (Tablo 10).

Tablo 10. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besin Tüketim Sıklığı

Probiyotik Besin Tüketim Sıklığı		Sayı (n)	Yüzde (%)
	Günde 1 defa	54	54.5
	Günde 2-3 defa	13	13.1
	Haftada 1 defa	21	21.2
	Nadiren	4	4.0
	Cevaplamayan	7	7.07
	Toplam	99	100

4.6. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besin Tüketim Miktarları

Probiyotik besinlerin bir seferde tüketilen miktarı incelendiğinde su bardağının yarsını tüketenlerin oranı %19,2, bir su bardağı tüketenlerin oranı %52,5 ve diğer miktarlarda tüketenlerin oranı %18,2 ‘dir (Tablo 11).

Tablo 11. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besin Tüketim Miktarı

Bir Seferde		Sayı (n)	Yüzde (%)
Tüketilen	Yarım su bardağı	19	19,2
Probiyotik Besin	Bir su bardağı	52	52,5
Miktarı	Diğer	18	18,2
	Cevaplamayan	10	10,1
	Toplam	99	100

4.7. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besinlerden Faydalanma Durumları

Fibromiyalji hastalarının probiyotik besinlerden fayda görme durumları incelendiğinde %21,2’sinin fayda gördüğü, %58,6’sının fayda görmediği hesaplanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besinlerden Fayda Görme Durumu

Probiyotiklerden		Sayı (n)	Yüzde (%)
Fayda Görme	Evet	21	21,2
	Hayır	58	58,6
	Cevaplamayan	20	20,2
	Toplam	99	100

4.8. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besinlerden Sağlığa Fayda Durumları

Probiyotik besin tüketiminin hastalıklarda sağladığı faydalar incelendiğinde %22,22'sinin kabızlık, %3,70'inin diyare (ishal), %2,47'sinin laktoz intoleransı, %8,64'ünün inflamatuvar bağırsak hastalıkları, %8,64'ünün yüksek kolesterol, %3,70'inin ürogenital enfeksiyonlar, %37,04'ünün irritabl bağırsak sendromu, %2,47'sinin depresyon, %6,17'sinin helicobakter pylori ve %4,94'ünün diğer hastalık grubunda fayda gördüğü belirtildi (Tablo 13).

Tablo 13. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besinlerden Sağlığa Fayda Durumları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Probiyotik Besin Tüketiminin Sağladığı Faydalar	Kabızlık	18	22,22
	Diyare(İshal)	3	3,70
	Laktoz İntoleransı	2	2,47
	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	7	8,64
	Yüksek Kolesterol	7	8,64
	Ürogenital Enfeksiyonlar	3	3,70
	İrritabl Bağırsak Sendromu	30	37,04
	Depresyon	2	2,47
	Helicobakter pylori	5	6,17
	Diğer	4	4,94
	Toplam	81	100

4.9. Fibromiyalji Hastalarının Cinsiyete Göre Probiyotik Besin Tüketim İlişkisi

Cinsiyet ile probiyotik besin çeşitlerinin tüketimi incelendiğinde, kadın fibromiyalji hastalarının %93'ünün, erkek fibromiyalji hastalarında tamamının yoğurt tükettiği, kefir tüketen kadınların %7,1, erkeklerin %10 olduğu görülmektedir. Turşu tüketen kadınların oranı %61,2, erkeklerin oranı %30'dur. Şalgam tüketen kadınların oranı %9,4 olduğu ve ankete katılan erkek fibromiyalji hastalarının şalgam tüketmediği görülmektedir. Ayran tüketen kadın fibromiyalji hastalarının oranı %60,5, erkek fibromiyalji hastaların oranı %70'dir. Mayalı süt ürünlerinin %45,8'ini kadın hastaların, %22,2'sini erkek hastaların tükettiği görülmektedir (Tablo 14).

Tablo 14. . Fibromiyalji Hastalarının Cinsiyete Göre Probiyotik Besin Tüketimi

Probiyotik Besin	Cinsiyet			P
	Kadın		Erkek	
Yoğurt	Evet	80 (%93)	10 (%100)	0.388
	Hayır	6 (%7)	0 (%0,0)	
Kefir	Evet	6 (%7,1)	1 (%10)	0.736
	Hayır	79 (%92,9)	9 (%90)	
Turşu	Evet	52 (%61,2)	3 (%30)	0.059
	Hayır	33 (%38,8)	7 (%70)	
Şalgam	Evet	8 (%9,4)	0 (%0,0)	0.311
	Hayır	77 (%90,6)	10 (%100)	
Ayran	Evet	52 (%60,5)	7 (%70)	0.558
	Hayır	34 (%39,5)	3 (%30)	
Mayalı Süt Ürünleri	Evet	38 (%45,8)	2 (%22,2)	0.176
	Hayır	45 (%54,2)	7 (%77,8)	

4.10. Fibromiyalji Hastalarının Öğrenim Durumuna Göre Probiyotik Terimini Bilip Bilmeme Durumu

Fibromiyalji hastalarının öğrenim durumlarıyla probiyotik terimini bilip bilmeme durumu üzerine yapılan tabloda lise mezunu fibromiyalji hastalarının %35,3'ünün probiyotik terimini bildiği, üniversite mezunu fibromiyalji hastalarının %78,6'sının probiyotik terimini bildiği ve diğer mezun gurubunu oluşturan fibromiyalji hastalarının %7,4'ünün probiyotik terimini bildiği görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. Fibromiyalji Hastalarında Öğrenim Durumuna Göre Probiyotik Terimini Bilip Bilmeme Durumu

Öğrenim Durumu	Probiyotik Terimi Bilme	Sayı (n)	Yüzde (%)	P
Lise	Evet	6	35,3	0.001*
	Hayır	11	64,7	
Üniversite	Evet	11	78,6	
	Hayır	3	21,4	
Diğer	Evet	4	7,4	
	Hayır	50	92,6	

**İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde.*

4.11. Fibromiyalji Hastalarının Tanımlayıcı Veri Analizleri

Yapılan çalışmada fibromiyalji hastalarının minumum yaşının 22 maksimum yaşının 73 olduğu, boylarının minumum 1.48 cm maksimum 1.86 cm, minimum ağırlık 45 kg maksimum ağırlık 118 kg olduğu kaydedildi. Kaç yıldır FMS olduklarına bakıldığında minimum 1 yıl maksimum 15 yıl olduğu gözükmemektedir. SF-12 alt birimlerinden genel sağlık puanının $3,93 \pm 0,66$, fiziksel fonksiyon puanının $3,09 \pm 1,21$, fiziksel rol güçlüğü puanının $2,53 \pm 0,85$, emosyonel rol güçlüğü puanının $2,53 \pm 0,81$, sosyal fonksiyon puanının $3,33 \pm 1,29$, ağrı puanının $3,23 \pm 0,90$, mental sağlık puanının $6,45 \pm 1,27$ ve canlılık puanının $4,25 \pm 1,20$ olduğu görüldü (Tablo 16).

Tablo 16. Fibromiyalji Hastalarında Tanımlayıcı İstatistiksel Veriler

	N	Minimum	Maximum	Mean	Median	Standart Sapma
Yaş	93	22,00	73,00	45,49	45,00	11,12
Boy	85	1,48	1,86	1,62	1,60	0,75
Ağırlık	88	45,00	118,00	76,40	75,00	14,20
Kaç Yıldır FMS	65	1,00	15,00	4,27	3,00	3,90
Genel Sağlık	64	2,00	5,00	3,93	4,00	0,66
Fiziksel Fonksiyon	64	2,00	6,00	3,09	3,00	1,21
Fiziksel Rol Güçlüğü	64	2,00	4,00	2,53	2,00	0,85
Emosyonel Rol Güçlüğü	64	2,00	4,00	2,53	2,00	0,81
Sosyal Fonksiyon	62	1,00	5,00	3,33	3,00	1,29
Ağrı	64	1,00	5,00	3,23	3,00	0,90
MentalSağlık	64	4,00	9,00	6,45	6,00	1,27
Canlılık	64	2,00	6,00	4,25	4,00	1,20

4.12. Fibromiyalji Hastalarının SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Bilme Durumu ile İlişkisi

SF-12 Yaşam kalitesi ölçeğinin alt birimlerinden genel sağlık boyutuyla probiyotik bilme durumu arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir ilişkinin olmadığı görüldü ($p=0.538$). Fiziksel fonksiyon alt birimine bakıldığında bu boyutunda da probiyotik bilme durumu arasında bir ilişki olduğu gözlenmedi ($p=0.445$). Benzer durumlar, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, mental sağlık, ağrı ve canlılık alt birimlerinde de görülerek anlamlı bir ilişki saptanamadı (Tablo 17) .

Tablo 17. SF-12 Alt Birimlerinin Probiyotik Bilme Durumu ile İlişkisi

SF-12	Evet (n=16)		Hayır (n=44)		
	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	P
Genel Sağlık	4.06±0.68	4 (3-5)	3.93±0.66	4 (2-5)	0.538
Fiziksel Fonksiyon	3.18±1.22	3(2-6)	2.97±1.22	3(2-6)	0.445
Fiziksel Rol Güçlüğü	2.75±1.00	2(2-4)	2.45±0.79	2(2-4)	0.317
Emosyonel Rol Güçlüğü	2.62±0.88	2(2-4)	2.52±0.82	2(2-4)	0.673
Sosyal Fonksiyon	3.20±1.52	2(1-5)	3.32±1.20	3(1-5)	0.679
Ağrı	3.25±1.18	3.5(1-5)	3.25±0.81	3(2-5)	0.846
Mental Sağlık	6.18±0.91	6(4-7)	6.50±1.40	6(4-9)	0.672
Canlılık	4.62 ±1.2 0	5(3-6)	4.09 ±1.15	4(2-6)	0.129

4.13. Fibromiyalji Hastalarında SF- 12 Yaşam Kalitesinin Yoğurt Tüketimi ile İlişkisi

Fibromiyalji hastalarında SF-12 alt birimleriyle probiyotik besin çeşitlerinden yoğurt tüketimi arasındaki ilişki incelendiğinde yoğurt tüketenlerin tüketmeyenlere göre fiziksel fonksiyon ölçeğininin yüksek olduğu görülerek anlamlı bir istatistiksel ilişki saptandı (p=0.036). Diğer alt boyutlarını oluşturan canlılık, ağrı, mental sağlık, sosyal fonksiyon, genel sağlık, emosyonel rol güçlüğü ve fiziksel rol güçlüğü ölçeklerinde anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 18).

Tablo 18. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Besin Tüketimi ile İlişkisi (Yoğurt)

Yoğurt	Evet (n=57)		Hayır (n=4)		
	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	P
Genel Sağlık	3.92±0.67	4(2-5)	4.25±0.50	4 (4-5)	0.351
Fiziksel Fonksiyon	3.12±1.22	3(2-6)	2.00±0.00	2(2-2)	0.036*
Fiziksel Rol Güçlüğü	2.54±0.86	2(2-4)	2.00±0.00	2(2-2)	0.206
Emosyonel Rol Güçlüğü	2.50±0.82	2(2-4)	2.50±0.57	2.5(2-3)	0.694
Sosyal Fonksiyon	3.30±1.30	3(1-5)	3.50±1.29	3.5(2-5)	0.766
Ağrı	3.24±0.91	3(1-5)	3.50±1.00	3(3-5)	0.758
Mental Sağlık	6.40±1.27	6(4-9)	7.00±1.15	7(6-8)	0.349
Canlılık	4.17 ±1.21	4(2-6)	5.00 ±0.81	5(4-6)	0.182

*İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde.

4.14. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesinin Kefir Tüketimi ile İlişkisi

SF-12 alt boyut ölçeklerinin probiyotik besin çeşitlerinde kefir tüketimi ile canlılık, genel sağlık, sosyal fonksiyon, fiziksel fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve mental sağlıkla incelenen ilişkide aralarında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Besin Tüketimi ile İlişkisi (Kefir)

Kefir	Evet (n=5)		Hayır (n=56)		
	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	P
Genel Sağlık	4.20±0.44	4 (4-5)	3.92±0.68	4 (2-5)	0.383
Fiziksel Fonksiyon	2.40 ±0.54	2(2-3)	3.10 ±1.24	3(2-6)	0.242
Fiziksel Rol Güçlüğü	2.00 ±0.00	2(2-2)	2.55±0.87	2(2-4)	0.153
Emosyonel Rol Güçlüğü	2.00 ±0.00	2(2-2)	2.55±0.82	2(2-4)	0.126
Sosyal Fonksiyon	2.40 ±1.51	2(1-5)	3.40 ±1.25	3(1-5)	0.093
Ağrı	3.40 ±0.89	4(2-4)	3.25±0.91	3(1-5)	0.617
Mental Sağlık	6.60±0.89	7(5-7)	6.42 ±1.30	6(4-9)	0.558
Canlılık	5.20±0.83	5(4-6)	4.14 ±1.19	4(2-6)	0.058

4.15. Fibromiyalji Hastalarında SF- 12 Yaşam Kalitesinin Turşu Tüketimi ile İlişkisi

SF-12 yaşam kalitesi alt boyutlarının probiyotik besin çeşitlerinden turşu ile olan ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak ağrı, canlılık, mental sağlık, emosyonel rol güçlüğü, genel sağlık, sosyal fonksiyon, fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol güçlüğü birimleri aralarında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo 20).

Tablo 20. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik BesinTüketimi ile İlişkisi (Turşu)

Turşu	Evet (n=37)		Hayır (n=24)		P
	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	
Genel Sağlık	3.91 $\pm$ 0.68	4 (2-5)	4.00 $\pm$ 0.65	4 (3-5)	0.716
Fiziksel Fonkiyon	2.97 $\pm$ 1.09	3(2-6)	3.16 $\pm$ 1.40	3(2-6)	0.778
Fiziksel Rol Güçlüğü	2.54 $\pm$ 0.86	2(2-4)	2.45 $\pm$ 0.83	2(2-4)	0.699
Emosyonel Rol Güçlüğü	2.45 $\pm$ 0.80	2(2-4)	2.58 $\pm$ 0.82	2(2-4)	0.469
Sosyal Fonksiyon	3.33 $\pm$ 1.35	3.5(1-5)	3.30(1.22)	3(2-5)	0.974
Ağrı	3.21 $\pm$ 0.88	3(1-5)	3.33 $\pm$ 0.96	3(2-5)	0.731
Mental Sağlık	6.70 $\pm$ 1.37	7(4-9)	6.04 $\pm$ 0.99	6(4-8)	0.075
Canlılık	4.21 $\pm$ 1.13	4(2-6)	4.25 $\pm$ 1.32	5(2-6)	0.814

4.16. Fibromiyalji Hastalarında SF- 12 Yaşam Kalitesinin Şalgam Tüketimi ile İlişkisi

SF-12 alt boyutlarının probiyotik besin çeşitlerinden şalgamla olan ilişkisi incelendiğinde şalgam tüketmeyenlerin tüketenlere göre sosyal fonksiyon puanının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.039$). Alt boyutlarını oluşturan sosyal fonksiyon, genel sağlık, canlılık, fiziksel fonksiyon, ağrı, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü ve canlılık birimlerinin arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 21).

Tablo 21. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Besin Tüketimi ile İlişkisi (Şalgam)

Şalgam	Evet (n=57)		Hayır (n=4)		
	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	P
Genel Sağlık	4.00±0.81	4 (3-5)	3.94±0.66	4 (2-5)	0.907
Fiziksel Fonksiyon	3.00 ±1.15	3(2-4)	3.05±1.23	3(2-6)	0.975
Fiziksel Rol Güçlüğü	2.50 ±1.00	2(2-4)	2.50±0.84	2(2-4)	0.941
Emosyonel Rol Güçlüğü	2.25 ±0.50	2(2-3)	2.52 ±0.82	2(2-4)	0.629
Sosyal Fonksiyon	2.00±0.81	2(1-3)	3.41 ±1.27	3(1-5)	0.039*
Ağrı	3.50 ±1.29	3.5(2-5)	3.24±0.89	3(1-5)	0.666
Mental Sağlık	6.75 ±0.95	6.5(6-8)	6.42 ±1.29	6(4-9)	0.536
Canlılık	4.50 ±1.29	4.5(3-6)	4.21 ±1.20	4 (2-6)	0.663

**İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde.*

4.17. Fibromiyalji Hastalarında SF- 12 Yaşam Kalitesinin Ayran Tüketimi ile İlişkisi

SF-12 yaşam kalitesi ölçeğinin probiyotik besin çeşitlerinde ayranla olan ilişkisi incelendiğinde ayran tüketmeyenlerin sosyal fonksiyon puanının tüketenlere göre daha yüksek olduğu görülerek aralarında anlamlı bir ilişki bulundu ($p= 0.006$). Diğer yaşam kalitesinin ölçeklerini oluşturan emosyonel rol güclüğü, genel sağlık, canlılık, ağrı, mental sağlık, fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol güclüğü alt birimlerinin ayranla anlamlı bir ilişkisi saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Besin Tüketimi ile İlişkisi (Ayran)

Ayran	Evet (n=38)		Hayır (n=24)		
	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	P
Genel Sağlık	4.00±0.73	4 (2-5)	3.83±0.56	4(3-5)	0.278
Fiziksel Fonksiyon	2.94 ±1.08	3(2-6)	3.25±1.39	3(2-6)	0.477
Fiziksel Rol Güçlüğü	2.44±0.79	2(2-4)	2.66±0.96	2(2-4)	0.422
Emosyonel Rol Güçlüğü	2.47 ±0.76	2(2-4)	2.58±0.88	2(2-4)	0.726
Sosyal Fonksiyon	2.94±1.31	2(1-5)	3.86 ±1.05	4(2-5)	0.006*
Ağrı	3.42±0.88	3(2-5)	3.00±0.88	3(1-5)	0.081
Mental Sağlık	6.39±1.19	6(4-9)	6.58 ±1.41	6(4-9)	0.714
Canlılık	4.34±1.25	4.5(2-6)	4.12 ±1.15	4(2-6)	0.457

**İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde.*

4.18. Fibromiyalji Hastalarında SF- 12 Yaşam Kalitesinin Mayalı Süt Ürünleri Tüketimi ile İlişkisi

SF-12 yaşam kalitesi ölçeğinin alt birimlerini oluşturan fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık, fiziksel fonksiyon, canlılık, mental sağlık, ağrı, emosyonel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon durumlarının probiyotik besin çeşitlerinden mayalı süt ürünleri ile olan ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 23).

Tablo 23. Fibromiyalji Hastalarında SF-12 Yaşam Kalitesi Alt Birimlerinin Probiyotik Besin Tüketimi ile İlişkisi (Mayalı süt ürünleri)

Mayalı süt ürünleri	Evet (n=26)		Hayır (n=32)		
	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	$\bar{x} \pm ss$	Median (Min-Max)	P
Genel Sağlık	3.76 $\pm$ 0.65	4 (2-5)	4.12 $\pm$ 0.65	4 (3-5)	0.054
Fiziksel Fonksiyon	3.00 $\pm$ 1.09	3(2-6)	2.93 $\pm$ 1.21	2.5(2-6)	0.640
Fiziksel Rol Güçlüğü	2.57 $\pm$ 0.90	2(2-4)	2.43 $\pm$ 0.80	2(2-4)	0.575
Emosyonel Rol Güçlüğü	2.42 $\pm$ 0.80	2(2-4)	2.53 $\pm$ 0.80	2(2-4)	0.463
Sosyal Fonksiyon	3.16 $\pm$ 1.34	3(1-5)	3.45 $\pm$ 1.26	4(2-5)	0.437
Ağrı	3.15 $\pm$ 0.88	3(2-5)	3.40 $\pm$ 0.91	3(1-5)	0.207
Mental Sağlık	6.73 $\pm$ 1.34	6.5(4-9)	6.15 $\pm$ 1.19	6(4-9)	0.095
Canlılık	4.30 $\pm$ 1.01	4(3-6)	4.25 $\pm$ 1.31	4(2-6)	0.929

4.19. Fibromiyalji Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklarla Probiyotik Bilip Bilmeme Arasındaki İlişki

Fibromiyalji hastalığı dışında eşlik eden başka hastalıkların probiyotik bilme durumu arasındaki ilişkisi incelendiğinde mide ülseri ile yapılan ölçümlerde anlamlı bir ilişki görülmedi. Benzer şekilde mide kanaması, gastrit, reflü, helicobacter pylori, hazımsızlık, ishal, kolit, crohn ve basur ile yapılan ölçümlerde de anlamlı bir ilişki görülemedi. Araştırmaya katılan hastalarda fibromiyalji hastalığı dışında eşlik eden Crohn hastalığı kimsede görülmediği için karşılaştırmaya alınamadı (Tablo 24).

Tablo 24. Fibromiyalji Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklarla Probiyotik Bilip Bilmeme Arasındaki İlişki

Hastalıklar		Evet (n (%)	Hayır (n (%)	P
Mide Ülseri	Var	3 (33,3)	6 (66,7)	0.515
	Yok	20 (23,5)	65(76,5)	
Mide Kanaması	Var	0(0,0)	4(100,0)	0.245
	Yok	23(25,6)	67(74,4)	
Gastrit	Var	9(24,3)	28(75,7)	0.979
	Yok	14(24,6)	43(75,4)	
Reflü	Var	3 (13,6)	19(86,4)	0.177
	Yok	20(27,8)	52(72,2)	
Helicobacter pylori	Var	0(0,0)	1(100,0)	0.567
	Yok	23(24,7)	70(75,3)	
Hazımsızlık	Var	1(33,3)	2(66,7)	0.717
	Yok	22(24,2)	69(75,8)	
İshal	Var	3(60,0)	2(40,0)	0.058
	Yok	20(22,5)	69(77,5)	
Kolit	Var	1(100,0)	0(0,0)	0.077
	Yok	22(23,7)	71(76,3)	
Basur	Var	2(40,0)	3(60,0)	0.406
	Yok	21(23,6)	68(76,4)	

5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Tartışma

Son yıllarda adı çok fazla duyulan fibromiyalji hastalığının görülme oranı da sürekli artan hastalıklar listesinde yerini almaktadır. Bu hastalık iş yaşamını, günlük yaşam aktivitesini etkileyerek yaşam kalitesinin bozulmasına neden olabilmektedir. Hastaların en büyük şikayetleri arasında uyku bozuklukları, sabah yorgun uyanma, geçmeyen ağrı, gastrointestinal bozukluklar, depresyon, anksiyete, sinirlilik, unutkanlık sayılabilir. Son yıllarda çoğu hastalıklarda olduğu gibi fibromiyaljide de sağlığın korunması ve iyileştirilmesi konusunda alternatif tedavi edici ve korunma yollarının araştırılması için çalışmalar sürmektedir. Bu yaklaşımlardan birisi de probiyotiklerdir.

Probiyotik terimini bilme durumu üzerine yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Probiyotik bilme durumuna göre öğrenciler arasında yapılan bir çalışmada ankete katılanların %54,8'inin probiyotik terimini bilmediği görülmüştür (155). Gıda Mühendisi öğrencileri arasında yapılan çalışmada %63,4'ünün probiyotik kavramını bildiği belirtilmiştir (156). Yapılan başka bir çalışmada probiyotik kavramını duymama oranı %57 bulunmuştur (157). Sağlık çalışanları üzerinde yapılan bir çalışmada probiyotiklerle ilgi bilgi düzeyinin belirlenmesinde yapılan ankette %67,4 oranında probiyotikler hakkında bilgi sahibi olduğu bildirilmiştir (158). Selçuk Üniversitesi Gıda Mühendisliği öğrencileri arasında yapılan çalışmada öğrencilerin %50,5'inin probiyotik ürünler hakkında bilgisinin olmadığı görülmüştür (159). Çalışmamızda öğrencileri karşılaştırma imkanı olmamıştır. Ancak, fibromiyalji hastalarının %75,5'inin probiyotik kavramını bilmediği görülmüştür (Tablo 7).

Probiyotik besin tercihini en çok yoğurt, ayran, turşu, mayalı süt ürünleri ve şalgam sıralaması oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada probiyotik besin olarak en çok tercih edilen ürünün yoğurt olduğu gösterilmiştir (160). Yapılan başka bir çalışmada en çok tercih edilen probiyotik ürünün kefir olduğu gösterilmiştir (161). Probiyotik konusunda tüketicilerin ilgi ve kanaatlerinin çalışıldığı Çanakkale-Biga örneğinde en çok tercih edilen probiyotik ürün olarak %39 oranında yoğurt tüketimi görülmektedir (162). Yabancı ve Şimşek yaptıkları çalışmada probiyotik ürün çeşidi olarak %95 oranında yoğurt tercih edildiğini göstermektedirler (163). Ordu ilinde bireyler arasında

yapılan çalışmada yoğurt tüketim oranı %92,7 olarak saptanmıştır (164). Fibromiyalji hastaları üzerine yapmış olduğumuz çalışmada diğer çalışmalara benzer sonuçlar göstererek en çok tercih edilen probiyotik besin çeşidi olarak %90,9 oranıyla yoğurt olduğunu göstermiştir (Tablo 8).

Probiyotik bakteri türlerinin en bilinenlerini laktobasiller ve bifidobakteriler oluşturmaktadır. Bu bakteriler dışında streptococcus türleri, küfler ve mayalar bulunmaktadır. Aydın ve arkadaşları yaptıkları çalışmada probiyotik bakteri türlerini bilenlerin tüm katılımcılar arasındaki oranını %26 bulmuşlardır (155). Gıda Mühendisliği öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada probiyotik bakteri türlerini bilmeme oranı %80,6 bulunmuştur (156). Yabancı ve Şimşek üniversite öğrencileri arasındaki yaptıkları çalışmada probiyotik bakterileri bilme oranlarını kız öğrenciler arasında %58,8, erkek öğrenciler arasında %37,1 olarak göstermişlerdir (163). Zeren, banka çalışanları üzerinde probiyotik besinler hakkında bilgi düzeyleri ve tüketim durumları çalışmasında probiyotik bakterileri bilme durumu üzerine sorulan soruda %65,9 oranıyla mayalar, %47,6 oranıyla da küfler cevabını almıştır (165). Öztürk, sadece kadınlar üzerinde yaptığı probiyotik besinler hakkında bilgi düzeyi ve tüketim durumu çalışmasında probiyotik bakterileri bilme durumuna ait verilerinde %62,1 oranıyla mayalar, %37,4 oranıyla da küfler sonucunu elde etmiştir (166). Fibromiyalji hastaları üzerine yaptığımız çalışmada da benzer sonuçlar görülerek probiyotik bakteri türlerinden en çok bilinen oranları %47,5 küfler, %53,5 mayalar oluşturmaktadır (Tablo 9).

Probiyotik besin tüketim sıklığı incelendiğinde, Yabancı ve Şimşek'in çalışmalarında erkek öğrencilerin %28,6 nadiren, kız öğrencilerin %39,2 oranıyla günde 1 kez tükettikleri görülmektedir (163). Derin ve Erdem'in yaptığı çalışmada %35,9 oranıyla günde 1 kez probiyotik besin tüketildiği görülmektedir (159). Öztürk'ün yaptığı çalışmada %51,4 oranıyla günde 1 kez yoğurt tüketimi görülmüştür (166). Fibromiyalji hastaları için yaptığımız çalışmamızda benzer sonuçlarla uyumluluk göstererek günde 1 kez tüketim oranını %54,5 olarak verebiliriz. (Tablo 10).

Probiyotik mikroorganizmaların hastalıklar üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Yapılan bir çalışmada üniversite öğrencilerinin %51,2'sinin probiyotik ürünlerden fayda gördüğü ve en çok mide-

bağırsak (%47,6) sistemine fayda sağladığını belirtmişlerdir (155). Çalışmamıza katılan fibromiyalji hastalarında probiyotiklerden fayda görme oranı %21,2 olarak saptanmıştır. Balkış'ın 2011 çalışması da, benzer şekilde katılımcıların %32,4'ünün probiyotik besinlerden fayda gördüğünü tespit etmiştir. Çalışmada probiyotiklerin hangi hastalıklara fayda sağladıkları oranlarına bakıldığında; kabızlık %22,22 diyare (ishal) %3,70, laktoz intoleransı %2,47, inflamatuvar bağırsak hastalıkları %8,64, yüksek kolesterol %8,64, ürogenital enfeksiyonlar %3,70, irritabl bağırsak sendromu (İBS) %37,04, depresyon %2,47, helicobakter pylori %6,17 olarak sıralayabiliriz. Balkış'ın 2011 yılında yaptığı probiyotik üzerine çalışmasında katılımcıların %67,9'unun sindirim sorunlarından dolayı tükettiğini belirtmişlerdir (160). Fibromiyalji hastaları için yaptığımız çalışmamızda da probiyotiklerin bağırsak düzenlemesinde etkili olduğu, %37,04 oranıyla İBS hastalığına iyi geldiği sonucuna varılabilir. İBS'li hastalar üzerinde yapılan randomize bir çalışmada hastalara düzenli olarak verilen *Bifidobacterium infatis* probiyotiğinin bağırsaklarda ağrı azalmasını sağladığı görülmüştür (167). Antibiyotik alan çocuklarda *L. rhamnosus* GG probiyotik suşunun düzenli kullanılmasıyla ishal görülme sıklığında gözle görülür bir azalma saptanmıştır (168) (Tablo 12,Tablo 13).

Cinsiyete göre probiyotik besin tüketimi üzerine Balkış'ın lise öğrencilerinin beslenme alışkanlıkları ve probiyotik süt ürünleri tüketimi üzerine yaptığı çalışmasında kız ve erkek öğrencilerin probiyotik olarak yoğurdun tüketimindeki cinsiyet ilişkisinde probiyotik besin çeşitlerinden yoğurdun istatistiksel açıdan bir ilişkisi bulunmadığını açıklamıştır (160). Yaptığımız çalışmada da fibromiyalji erkek ve kadın hastaların yoğurt tüketimindeki ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanamadı (Tablo 14).

Fibromiyalji hastalarında eğitim düzeyi ile probiyotik terimini bilme durumu arasındaki ilişki incelendiğinde, Al-Muammar ve arkadaşları eğitim seviyesinin yükselmesinin probiyotik terimini bilme oranını arttırdığı sonucunu bildirmişlerdir (169). Payoha ve arkadaşları İran'da yaptığı bir çalışmada üniversite öğrencilerinin probiyotik bilme oranını %59,7 olarak bildirmişlerdir (170). Ancak Nijerya'da yapılan bir çalışmada klinisyenlerin %95 oranında probiyotikler hakkında bilgi sahibi olmadığı gösterilmiştir (171). Araştırmamızın sonuçlarına göre fibromiyalji hastalarının öğrenim durumu yükseldikçe probiyotik teriminin bilinirliği de

artmaktadır. Araştırmamıza katılan lise mezunu fibromiyaljili hastaların %35,3'ünün, üniversite mezunlarının da %78,6'sının probiyotik terimini bildiği bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada probiyotik bilinirliğinin üniversite mezunlarında yüksek bulunmasının eğitim düzeyinin yüksek olmasından kaynaklanmasıdır (Tablo 15).

Fibromiyalji hastalarında SF-12 yaşam kalitesi alt birimlerinin probiyotik besin olarak yoğurt tüketimi ile ilişkisi incelendiğinde, yapılan istatistik değerlendirmelerde fiziksel fonksiyonun pearson değerinde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.036$). Yoğurt iyi bir süt proteini, kalsiyum, magnezyum, B-12 vitamini, konjuge linoleik asit ve diğer önemli yağ asitleri kaynağı olan yoğun bir besindir. Ayrıca, faydalı bakteri kültürleri içeren potansiyel bir probiyotik kaynağıdır. Yoğurdun eşsiz fermente gıda matrisi, besin emilimini ve sindirimini arttırarak sağlık yararları sağlar (172). Çocuklar üzerine yapılan bir çalışmada günlük yoğurt tüketiminin okul işlevlerini geliştirdiği bulunmuştur (173). Amerika'da çocuklar üzerine yapılan bir çalışmada sık yoğurt tüketiminin diyet kalitesini arttırdığı ve sağlıklı bir insülin profiline katkıda bulunabileceğini göstermiştir (174). Yaşlıları içeren bir çalışmada düzenli olarak yoğurt tüketiminin kemik sağlığını iyileştirdiği ve fiziksel fonksiyon skorlarını arttırdığı gösterilmiştir (175). Yoğurdun diyet kalitesi ve yaşam tarzı üzerine yapılan çalışmasında yoğurt tüketenlerin tüketmeyenlere göre fiziksel olarak daha aktif olduğu görülmüştür (176). Bizim çalışmamızda benzer çalışmalarla paralellik göstererek yoğurt tüketiminin fibromiyalji hastalarında fiziksel fonksiyon biriminde anlamlı bir ilişkisini göstermektedir (Tablo 18).

Fibromiyalji hastalarında SF-12 yaşam kalitesi alt birimlerinin probiyotik besin olarak kefir tüketimi ile ilişkisinin incelendiği çalışmamızda bu ilişki açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bireyler üzerinde probiyotik ürün çeşidi olarak kefir tüketme oranlarına bakıldığı bir çalışmada kefir tüketme oranı %15,3 olarak bulunmuştur, aynı çalışmada kefirin insan sağlığı üzerine etkisi olup olmadığını öğrenmek amacıyla sorulan soruda bireylerin %58'i kefir bilmediğini, düzenli olarak kefir tüketiyor musunuz sorusuna %97,3'ü hayır cevabını verdiği görülmüştür. Tarakçı'nın yapmış olduğu çalışmada kefirin az tüketilmesinin sınırlı düzeyde bilgi sahibi olmalarından kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (164). Üniversite öğrencileri üzerinde yapılan bir çalışmada öğrencilerin %73,1'inin kefir tüketmediği bulunmuştur (177). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada kefirin ağrı, canlılık, emosyonel rol

güçlüğü, genel sağlık, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon ve fiziksel rol güçlüğü üzerine bir etkisi bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak fibromiyalji hastaları tarafından kefirin yeteri kadar bilinir olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Tablo 19).

Turşu kurulduktan sonra oluşan laktik asit, ürünün bozulmasını önleyerek besin değerinde kayıplar olmadan saklanılmasını, vitamin ve mineral içermesiyle sindirimi kolaylaştırmasını ve mikroorganizmaların gelişmesini önler (178). Turşuda bulunan laktik asit bakterilerin probiyotik etkileri bakımından süt ürünlerindeki laktik asit bakterilerine karşı kıyaslandığında, özellikle midedeki gastrik asit ve pankreatik salgılara karşı daha dirençlilik gösterirler (179). Sindirim sisteminde canlı kalmayı başararak geçen laktik asit bakterileri probiyotik fonksiyonlarda bulunmaktadır. Patojen mikroorganizmaları inhibe edebilmesi, antibiyotik kullanımına alternatif olması, vücut direncini arttırması, bağışıklık sistemini güçlendirici etkisinin olması, kabızlığa sebep olan bağırsaktaki dengesizlikleri düzenlemesi gibi etkileri olduğu bildirilmiştir (180). Çalışmamızda Türk toplumun geneleksen fermente bir besini olan turşunun fibromiyalji hastalarında SF-12 yaşam kalitesinin alt birimlerinden; canlılık, genel sağlık, ağrı, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir istatistiksel ilişki bulunmamıştır. Araştırma bulgumuzun anlamlı bir ilişki oluşturmamasının nedeni olarak yeteri kadar sık ve yeterli miktarda tüketilmemesinin ayrıca mevsimsel tüketiminin etkisi olduğunu düşünmekteyiz (Tablo 20).

Şalgamın, iştah açma özelliği ve içerisinde laktik asidi bulundurması sindirimi kolaylaştırdığı, özellikle B grubuna ait vitaminleri bulundurmasından dolayı sinirlerin yatıştırılmasında, karaciğer ve mide işlevlerini olumlu yönde etkilediği, dişleri ve kemikleri kuvvetlendirmesinde kalsiyum, potasyum ve demir içerdiği bilinmektedir (181). Çalışmamızda fibromiyalji hastalarında SF-12 yaşam kalitesi alt birimlerinin probiyotik besin olarak şalgam tüketimi ile ilişkisi incelendiğinde sosyal fonksiyon alt birimi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Tablo 21). Tarımsal Ekonomi Araştırma Enstitüsü tarafından yapılan çalışmada en çok tercih edilen içecekler listesinde ilk sıradaki içecek çay olmuştur. Çaydan sonra tüketilen içecekler; kahve, su, ayran, meyve suyu, gazlı içecekler, süt, bira, toz içecekler ve başka içecekler oluşturmaktadır (182). Sosyal fonksiyon yönünden şalgam tüketmeyenlerde

tüketenlere göre daha anlamlı bir ilişkisinin olmasında, şalgamın Türk toplumunda sosyal bir içecek olarak yerini almadığının yorumunu yapabiliriz (Tablo 21).

Fibromiyalji hastalarında SF-12 yaşam kalitesi alt birimlerinin probiyotik besin olarak ayran tüketimi ile ilişkisinin incelendiği çalışmamızda istatistiksel olarak sosyal fonksiyon yönünden ayran tüketmeyenlerde tüketenlere göre daha yüksek bir ilişki bulunmuştur. Ayran değişik oranlarda katılan su miktarına bağlı olarak yoğurdun tüm besleyici unsurlarını bulunduran probiyotik bir üründür. Sodyum ve klorür iyonları açısından zengin olan ayran vücudun sıvı dengesini koruması açısından çok önemli bir içecektir. Yapılan bilimsel çalışmalarda, yoğurt bakterilerinin antikanserojen etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Ayranın da içeriğinde yoğurt bakterilerinin bulunması ayranı önemli bir içecek yapmaktadır. Ayranın, kolesterol miktarının azaltılmasında ve toksik maddelerin nötralizasyonu sağlamasında da önemli bir rolü vardır. Protein ve kalsiyum içermesi yaşam kalitesinin artmasına verdiği katkıdan dolayı ayranı çok önemli bir içecek yapmaktadır (183). İçecek tüketiminde Tarımsal Ekonomi Araştırma Enstitüsü tarafından yapılan araştırmada ayranın tüketimi %4 olarak bulunmuştur. Sıvı içecek tüketiminden en çok tercih edilen %51'lik bir oranla çay tercih edilmektedir. Yapılan bu çalışmada bizim bulgumuzla paralellik göstererek ayranın sosyal bir içecek olmadığını göstermektedir (182) (Tablo 22).

Fibromiyalji hastalarında SF-12 yaşam kalitesi alt birimlerinin probiyotik besin olarak mayalı süt ürünleri tüketimi ile ilişkisinin incelendiği çalışmamızda anlamlı bir istatistiksel ilişki bulunmamıştır. Süt ürünlerini içeren bir çalışmada mayalı süt ürünü olarak sadece peynir tüketenlerin oranı %0,6 bulunmuştur (184). Üniversite öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada, öğrencilerin, %77,4'ü kremayı, %62,1'i kaymağı, %45,5'i yemeklik tereyağını hiç tüketmediklerini belirtmişlerdir (185). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada literatüre uygun olarak probiyotik ürün sıralamasında peynir, krema, kaymak ve tereyağın, yoğurt ve ayran gibi en çok tercih edilen probiyotik ürünlerden sonra tercih edildiğini göstermektedir (Tablo 23).

5.2. Kısıtlılıklar

Bu yapılan araştırmanın birkaç tane sınırlılıkları gözlemlenmiştir.

- Araştırmanın örnekleminin kapsamış olduğu bölge yalnızca Düzce ili ve çevre illerden gelen fibromiyalji hastalarından oluşması, araştırmanın genellenebilirlik sonuçları bakımından kısıtlılıklar oluşturmaktadır.
- Çalışmaya katılan hastaların probiyotik tüketim miktarları ve çeşitlerinin farklı olması sonuçları etkileme potansiyeline sahiptir.
- Prospektif çalışma olmadığı için sonuçların topluma genellenmesi çok doğru bir yaklaşım olmayabilir.

5.3. Sonuç ve Öneriler

Genel olarak özetlenecek olursa Fibromiyalji hastalarında probiyotik besin tüketiminin yaşam kalitesine etkisiyle ilgili elde edilen sonuçları şu şekilde sıralayabiliriz:

- FMS hastalarının eğitim seviyesinin yüksek olması probiyotiklerin bilinirliğini artırmaktadır.
- FMS hastaları tarafından probiyotik mikroorganizmalardan mayalar ve küfler daha çok bilinirken diğerleri daha az bilinmektedir.
- FMS hastaları probiyotiklerden en çok yoğurt, ayran, turşu ve mayalı süt ürünlerini tüketmektedir.
- FMS hastalarının probiyotik tüketimi sık ve yeterli değildir.
- FMS hastalığına eşlik eden irritabl bağırsak sendromu ve kabızlık şikayetlerine de iyi gelmektedir.
- Fibromiyalji hastalarında SF-12 yaşam kalitesine (canlılık, ağrı, genel sağlık, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, mental sağlık, emosyonel rol güçlüğü) göre probiyotik besin olarak yoğurt tüketenlerin fiziksel fonksiyonları daha iyidir.
- Fibromiyalji hastalarının SF-12 sosyal fonksiyonu ile probiyotik besin çeşidi olarak şalgam tüketenlerin sosyal fonksiyonu azaltmıştır.
- FMS hastalarının SF-12 sosyal fonksiyonu ile probiyotik besin çeşidi olarak ayran tüketimi sosyal fonksiyonu azaltmıştır.

Öneriler

- Düzenli probiyotik kullanılması, FMS belirtilerini azaltıp tedavide destek sağlayabilir.
- FMS hastalarında eğitim seviyesinin yüksek olması probiyotiklerin tüketimini artırmaktadır. Hastalara ilaç ve diğer tedavi yöntemlerine ek olarak probiyotikler hakkında bilgi ve eğitimler verilebilir.
- Fibromiyalji hastalığının birlikte görüldüğü başka hastalıklarda semptomların iyileşmesi için probiyotikler tavsiye edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
2. Wolfe F, Clauw DJ, FitzCharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:600-10.
3. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):448-53.
4. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fläß E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(2):568-75.
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22.
6. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med.* 2000;24;160(2):221-7.
7. Triadafilopoulos G, Simms RW, Goldenberg DL. Bowel dysfunction in fibromyalgia syndrome. *Dig Dis Sci.* 1991;36(1):59-64.
8. Riedl A, Schmidtmann M, Stengel A, Goebel M, Wisser AS, Klapp BF, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res.* 2008;64(6):573-82
9. Glass JM1. Fibromyalgia and Suppl cognition. *J Clin Psychiatry.* 2008;69 2:204.
10. Roman P, Carrillo-Trabalón F, Sánchez-Labraca N, Cañadas F, Estévez AF, Cardona D. Are probiotic treatments useful on fibromyalgia syndrome or chronic

- fatigue syndrome patients? A systematic review. *Benef Microbes*. 2018;9(4):603-611.
11. Sheedy JR, Wettenhall RE, Scanlon D, Gooley PR, Lewis DP, McGregor N, et al. Increased d-lactic Acid intestinal bacteria in patients with chronic fatigue syndrome. *In Vivo*. 2009;23(4):621-8.
 12. Slim M, Calandre EP, Rico-Villademoros F. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):433-44.
 13. Miniello VL, Colasanto A, Diaferio L, Galizia IS, Jablonska J, Lauriero MA, et al. Too fast, too soon to call it "probiotic". *Minerva Pediatr*. 2010;62(3 Suppl 1):105-7.
 14. Coşkun T. Pro-, pre- ve sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2006;49:128-148.
 15. Lakhan SE, Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;12; 7:79.
 16. Umbrello G, Esposito S. Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics. *J Transl Med*. 2016;19;14(1):298.
 17. Khalighi AR, Khalighi MR, Behdani R, Jamali J, Khosravi A, Kouhestani Sh, et al. Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)--a pilot study. *Indian J Med Res*. 2014;140(5):604-8.
 18. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015;48:258-64.
 19. Mary Scriven, Timothy G. Dinan, John F. Cryan, and Mary Wall. Neuropsychiatric Disorders: Influence of Gut Microbe to Brain Signalling. *Diseases*. 2018;6(3):78.
 20. De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol*. 2014; 15;592(14):2989-97.
 21. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*. 1989 May;66(5):365-78.
 22. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut*. 1991;32(4):439-42.

23. N.K. Ganguly, S.K. Bhattacharya, B. Sesikeran, G.B Nair, B.S. Ramakrishna, H.P.S. Sachdev, et al. ICMR-DBT Guidelines for Evaluation of Probiotics in Food. *Indian J Med Res.* 2011;134(1):22–25
24. Simon O. Micro-organisms as feed additives-Probiotics. *Adv. Pork Prod.* 2005, 16, 161–167
25. Stoyancheva G, Marzotto M, Dellaglio F, Torriani S. Bacteriocin production and gene sequencing analysis from vaginal *Lactobacillus* strains. *Arch Microbiol.* 2014;196(9):645-53.
26. European Food Safety Authority (EFSA). The European Union Summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2011. *EFSA J* 2013;11(4):3129
27. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA (2017 update). *EFSA J.* 2017;15(3):4664.
28. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a generic approach to the safety assessment by EFSA of microorganisms used in food/feed and the production of food/feed additives. *EFSA J.* 2005, 226, 1–12
29. Mackowiak P A. Recycling metchnikoff: Probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. *Front. Public Health.* 2013;1:52.
30. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:227–239.
31. Singh VP, Sharma J, Babu S, Rizwanulla, Singla A. Role of probiotics in health and disease: a review. *J Pak Med Assoc.* 2013;63(2):253-7.
32. Stavrou G, Kotzampassi K. Gut microbiome, surgical complications and probiotics. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):45–53
33. Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. *Benef Microbes.* 2014;1;5(2):99-107.
34. Syngai GG, Gopi R, Bharali R, Dey S, Lakshmanan GM, Ahmed G. Probiotics - the versatile functional food ingredients. *J Food Sci Technol.* 2016;53(2):921-33.
35. Strasser B, Geiger D, Schauer M, et al. Probiotic Supplements Beneficially Affect Tryptophan-Kynurenine Metabolism and Reduce the Incidence of Upper

- Respiratory Tract Infections in Trained Athletes: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2016;23;8-(1).
36. Capozzi V, Russo P, Dueñas MT, López P, Spano G. Lactic acid bacteria producing B-group vitamins: a great potential for functional cereals products. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012;96(6):1383-94.
 37. Scholz-Ahrens KE, Ade P, Marten B, Weber P, Timm W, Açil Y, et al. Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl2):838S-46S.
 38. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016;13;16(1):62.
 39. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2002;82(1-4):279-89
 40. Collado MC, Gueimonde M, Salminen S. Adhesion of selected *Bifidobacterium* strains to human intestinal mucus and the role of adhesion in enteropathogen exclusion. *J Food Prot*. 2005;68(12):2672-8.
 41. Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(6):G807-19
 42. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2001;291(5505):881-4.
 43. Fernandes CF, Shahani KM, Amer MA. Therapeutic role of dietary lactobacillus and lactobacillic fermented dairy products. *FEMS Microbiol*. 1987;Rev.,46: 343-356.
 44. Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, Park Z, McCann MJ, Kelly WJ, et al. *Lactobacillus plantarum* MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *BMC Microbiol*. 2010 Dec 9;10:316.
 45. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*. 2003;52(6):827-33.

46. Otte JM, Podolsky DK. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(4):G613-26.
47. Gaudier E, Michel C, Segain JP, Cherbut C, Hoebler C. The VSL# 3 probiotic mixture modifies microflora but does not heal chronic dextran-sodium sulfate-induced colitis or reinforce the mucus barrier in mice. *J Nutr*. 2005;135(12):2753-61.
48. Caballero-Franco C, Keller K, De Simone C, Chadee K. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(1):G315-22.
49. Perdígón G, Maldonado Galdeano C, Valdez JC, Medici M. Interaction of lactic acid bacteria with the gut immune system. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56 Suppl 4:S21-6.
50. Collado MC, Gueimonde M, Hernández M, Sanz Y, Salminen S. Adhesion properties and competitive pathogen exclusion ability of bifidobacteria with acquired acid resistance. *J Food Prot*. 2006;69(7):1675-9.
51. Van Tassell ML, Miller MJ. *Lactobacillus* adhesion to mucus. *Nutrients*. 2011;3(5):613-36.
52. Buck BL, Altermann E, Svingerud T, Klaenhammer TR. Functional analysis of putative adhesion factors in *Lactobacillus acidophilus* NCFM. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71(12):8344-51.
53. von Ossowski I, Satokari R, Reunanen J, Lebeer S, De Keersmaecker SC, Vanderleyden J, et al. Functional characterization of a mucus-specific LPXTG surface adhesin from probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol*. 2011 77(13):4465-72.
54. Sun Z, Kong J, Hu S, Kong W, Lu W, Liu W. Characterization of a S-layer protein from *Lactobacillus crispatus* K313 and the domains responsible for binding to cell wall and adherence to collagen. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013;97(5):1941-52.
55. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004;28: 405–440.

56. Chenoll E, Casinos B, Bataller E, Astals P, Echevarría J, Iglesias JR, et al. Novel probiotic *Bifidobacterium bifidum* CECT 7366 strain active against the pathogenic bacterium *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol* 2011;77:1335–1343.
57. Nakamura S, Kuda T, An C, Kanno T, Takahashi H, Kimura B. Inhibitory effects of *Leuconostoc mesenteroides* 1RM3 isolated from narezushi, a fermented fish with rice, on *Listeria monocytogenes* infection to Caco-2 cells and A/J mice. *Anaerobe*. 2012;18:19–24.
58. Schiffrin EJ, Blum S: Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:S60–S64.
59. Schiffrin EJ, Blum S: Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:S60–S64.
60. Nesser JR, Granato D, Rouvet M, Servin A, Teneberg S, Karlsson KA. *Lactobacillus johnsonii* La1 shares carbohydrate-binding specificities with several enteropathogenic bacteria. *Glycobiology*. 2000;10:1193–1199.
61. Fujiwara S, Hashiba H, Hirota T, Forstner JF: Inhibition of the binding of enterotoxigenic *Escherichia coli* Pb176 to human intestinal epithelial cell line HCT-8 by an extracellular protein fraction containing BIF of *Bifidobacterium longum* SBT2928: suggestive evidence of blocking of the binding receptor ganglioside on the cell surface. *Int J Food Microbiol*. 2001;67: 97–106
62. De Keersmaecker SC, Verhoeven TL, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J, Nagy I. Strong antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG against *Salmonella typhimurium* is due to accumulation of lactic acid. *FEMS Microbiol Lett*. 2006;259(1):89-96.
63. Nielsen DS, Cho GS, Hanak A, Huch M, Franz CM, Arneborg N. The effect of bacteriocin-producing *Lactobacillus plantarum* strains on the intracellular pH of sessile and planktonic *Listeria monocytogenes* single cells. *Int J Food Microbiol*. 2010 Jul 31;141 Suppl 1:S53-9.
64. O'Shea EF, Cotter PD, Stanton C, Ross RP, Hill C. Production of bioactive substances by intestinal bacteria as a basis for explaining probiotic mechanisms: bacteriocins and conjugated linoleic acid. *Int J Food Microbiol*. 2012;16;152(3):189-205.

65. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions – A review. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(3):381-9.
66. Gómez-Llorente C, Muñoz S, Gil A. Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69(3):381–389.
67. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker CJ. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(3):171-84.
68. Shida K, Kiyoshima-Shibata J, Nagaoka M, Nanno M. Peptidoglycan from lactobacilli inhibits interleukin-12 production by macrophages induced by *Lactobacillus casei* through Toll-like receptor 2-dependent and independent mechanisms. *Immunology.* 2009; 128(1 Pt 2): e858–e869.
69. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(12):2075-82; discussion 2082-84.
70. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016;13;16(1):62.
71. Özden A (2013): Probiyotik. *Güncel Gastroenteroloji.* 17/1, s: 22-38
72. İnanç N, Şahin H, Çiçek B (2005). Probiyotik ve Prebiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri. *Erciyes Med J.* 27(3): 122
73. Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;15;60 Suppl 2:S129-34.
74. Stanton C, Gardiner G, Meehan H, Collins K, Fitzgerald G, Lynch PB, Ross RP. Market potential for probiotics. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):476S-483S.
75. Ewe JA, Wan-Abdullah WN, Liong MT. Viability and growth characteristics of *Lactobacillus* in soymilk supplemented with B-vitamins. *Int J Food Sci Nutr.* 2010;61(1):87-107
76. Sheehan VM, Ross P, Fitzgerald GF. Assessing the acid tolerance and the technological robustness of probiotic cultures for fortification in fruit juices. *IFSET* 2007;8(2):279–284.

77. Medina IM, Jordano R. Survival of constitutive microflora in commercially fermented milk containing bifidobacteria during refrigerated storage. *J Food Prot.* 1994;56: 731–733.
78. Elli M, Callegari ML, Ferrari S, Bessi E, Cattivelli D, Soldi S, et al. Survival of yogurt bacteria in the human gut. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(7):5113-7.
79. Solanki HK, Pawar DD, Shah DA, Prajapati VD, Jani GK, Mulla AM, et al. Development of microencapsulation delivery system for long-term preservation of probiotics as biotherapeutics agent. *Biomed Res Int.* 2013;2013:620719.
80. Kailasapathy K, Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Immunol Cell Biol.* 2000;78(1):80-8.
81. Amara AA, Shibl A. Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. *Saudi Pharm J.* 2015;23(2):107-114.
82. Jones ML, Martoni CJ, Tamber S, Parent M, Prakash S. Evaluation of safety and tolerance of microencapsulated *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 in a yogurt formulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol.* 2012;50:2216–2223.
83. Dai C, Zheng CQ, Jiang M, Ma XY, Jiang LJ. Probiotics and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5973–5980.
84. Thoua NM, Murray CD. Irritable bowel syndrome. Motility and functional bowel disease. *Medicine.* 2011; 39: 214-7.
85. Ringel Y, Ringel-Kulka T. The rationale and clinical effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45 Suppl:S145-8.
86. Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(9):503-14.
87. Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, Tabbers MM, Hilbink M, Deckers-Kocken JM. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2014;103(4):365-72.
88. Ortiz-Lucas M, Tobías A, Saz P, Sebastián JJ. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(1):19-36.

89. Ata AM, Çetin A. Fibromiyalji Tanımı, Epidemiyolojisi: Türkiye Klinikleri JPM&R-Special Topics. 2015; 8(3): 1-4
90. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. Curr Pain Headache Rep. 2004;8(5):369–378.
91. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990;33(2):160-72.
92. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American Collage of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(5):600-610
93. Bennett R, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the Diagnosis of Fibromyalgia: Validation of the Modified 2010 Preliminary ACR Criteria and the Development of Alternative Criteria. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 10: 1002
94. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. 2016 ; 46(3):319-329.
95. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. J Rheumatol. 2003;30: 1589–601.
96. Guermazi M, Ghroubi S, Sellami M, et al. Fibromyalgia prevalence in Tunisia. Tunis Med. 2008;86: 806–11.
97. McNally J, Matheson D, Bakowsky V. The epidemiology of selfreported fibromyalgia in Canada. Chronic Dis Can. 2006;27: 9–16
98. Marschall U, Arnold B, Häuser W. Treatment and healthcare costs of fibromyalgia syndrome in Germany: analysis of the data of the Barmer health insurance (BEK) from 2008-2009. Schmerz. 2011;25(4):402-4, 406-10.
99. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. Ann Rheum Dis. 2001;60(11):1040-5.

100. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34(Suppl 2):140-144
101. Cobankara V, Unal UO, Kaya A, Bozkurt AI, Ozturk MA. The prevalence of fibromyalgia among textile workers in the city of Denizli in Turkey. *Int J Rheum Dis.* 2011;14(4):390-4.
102. Sönmez İ, Köşger F, Karasel S, Tosun Ö. Kadın fibromiyalji hastalarında hastalık algısının ağrı ve depresyonla ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2015; 16(5):329-336
103. Turhanoglu AD, Yilmaz S, Kaya S, Dursun M, Kararmaz A, Saka G. The epidemiological aspects of fibromyalgia syndrome in adults living in turkey: a population based study. *J Musculoskelet Pain.* 16 (2008), pp. 141-14
104. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;9;8: 27.
105. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22.
106. Ay S. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi: Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics. 2015; 8(3): 5-9
107. Diatchenko L, Fillingim RB, Smith SB, Maixner W. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(6):340-50
108. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26(3):605-11.
109. Markkula R, Järvinen P, Leino-Arjas P, Koskenvuo M, Kalso E, Kaprio J. Clustering of symptoms associated with fibromyalgia in a Finnish Twin Cohort. *Eur J Pain.* 2009;13(7):744-50
110. Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of Disease: genetics of fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(12):671-8.
111. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science.* 2003;299(5610):1240-3.

112. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2495-505.
113. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry.* 2004;9(8):730-1.
114. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol.* 1999;6(5):433-439
115. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):218.
116. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70(1):61-3.
117. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):944-52.
118. Crofford LJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(1):1-13.
119. Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26(4):989-1002.
120. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(2):389-404.
121. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett.* 2014;161(2):200-3.
122. Wallace DJ, Gavin IM, Karpenko O, Barkhordar F, Gillis BS. Cytokine and chemokine profiles in fibromyalgia, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a potentially useful tool in differential diagnosis. *Rheumatol Int.* 2015;35(6):991-6.
123. Albrecht PJ, Rice FL. Fibromyalgia syndrome pathology and environmental influences on afflictions with medically unexplained symptoms. *Rev Environ Health.* 2016;1;31(2):281-94

124. Stuifbergen AK, Blozis SA, Becker H, Phillips L, Timmerman G, Kullberg V, et al. A randomized controlled trial of a wellness intervention for women with fibromyalgia syndrome. *Clin Rehabil.* 2010;24(4):305-18.
125. Understanding fibromyalgia and its related disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2008;10(2):133-44.
126. Davis MC, Zautra AJ, Reich JW. Vulnerability to stress among women in chronic pain from fibromyalgia and osteoarthritis. *Ann Behav Med.* 2001;23(3):215-26.
127. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):944-52.
128. Anch AM, Lue FA, MacLean AW, Moldofsky H. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can J Psychol.* 1991;45(2):179-84.
129. Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1994;21(6):1113-7.
130. Hamilton NA, Catley D, Karlson C. Sleep and the affective response to stress and pain. *Health Psychol.* 2007;26(3):288-95.
131. Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(9):513-20.
132. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lázaro MA, Rosemffet MG, Brusco LI, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol.* 2000;19(1):9-13.
133. de Zanette SA, Vercelino R, Laste G, Rozisky JR, Schwertner A, Machado CB, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;23;15: 40.
134. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):208.
135. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(2):90-8.
136. Eich W, Häuser W, Arnold B, Jäckel W, Offenbächer M, Petzke F, et al. Fibromyalgia syndrome. Definition, classification, clinical diagnosis and prognosis. *Schmerz.* 2012;26(3):247-58.

137. Fitzcharles MA, Shir Y, Ablin JN, Buskila D, Amital H, Henningsen P, et al. Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:528952.
138. Çakır T. Fibromiyalji Sendromunda Tanı Kriterleri: Türkiye Klinikleri JPM&R-Special Topics. 2015; 8(3): 22-27
139. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-329.
140. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013;18(3):119-26.
141. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-328.
142. Glass JM, Park DC. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2001;3(2):123-7.
143. Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, Chow E, Kong Y, Park S, et al. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(4):450-2.
144. FAO/WHO. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Prebiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Vol. 85, Food and Nutrition Paper; 2001. p. 71
145. Tiequn B, Guanqun C, Shuo Z. Therapeutic effects of *Lactobacillus* in treating irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Intern Med*. 2015;54(3): 243-9.195.
146. Khalighi AR, Khalighi MR, Behdani R, Jamali J, Khosravi A, Kouhestani Sh, et al. Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)--a pilot study. *Indian J Med Res*. 2014;140(5):604-8.
147. McKean J, Naug H, Nikbakht E, Amiet B, Colson N. Probiotics and Subclinical Psychological Symptoms in Healthy Participants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med*. 2017;23(4):249-258.
148. Upadhyay N, Moudgal V. Probiotics: A review. *JCOM*. 2012;19(2):76-84.

149. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* 2008;43(2):164-74
150. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders. *Neuropsychopharmacol.* 2008;33(1):73-83
151. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog.* 2009 ; 19; 1(1):6.
152. WHOQOL-BREF introduction, administration, scoring and generic version of the assessment, Field Trial Version, December, 1996, Programme on Mental Health. *Health, Vol.5 No.12A*, December 25, 2013.
153. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Kısa Memiş A. Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Turkish J Drugs Therap.* 1999;12(2), 102-106.
154. Ataoğlu S, Ankaralı H, Ankaralı S. Fibromiyalji Hastalarının Yaşam Kalitesini Değerlendirmede Kullanılan Ölçeklerin Karşılaştırılması. *Anadolu Klin.* 2017; 22(2).
155. Aydın M, Açıkgöz İ, Şimşek B. Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi öğrencilerinin probiyotik ürün tüketimlerinin ve probiyotik kavramının bilinme düzeyinin belirlenmesi. *GTED.* 2012;5(2): 1-6.
156. Derin DÖ, Keskin S. Gıda mühendisliği öğrencilerinin probiyotik ürün tüketim durumlarının belirlenmesi: Ege Üniversitesi örneği. *GIDA.* 2013;38(4): 215-222.
157. Şahin A (2018). Yetişkin bireylerde psikobiyotik özellik gösteren probiyotik besinlerin tüketimi ve mental sağlık arasındaki ilişkinin incelenmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı, Yüksek Lisans Tezi (Danışman: Prof. Dr. Emine Aksoydan)
158. Altındiş M, İnci MB, Elmas B, Şahin EÖ, Kahraman EP, Karagöz R. ve ark. Aile Hekimleri, Pediatristler Ve Eczacıların Probiyotik Kullanımları Hakkında Bilgi, Tutum Ve Davranışları. *Journal of BSHR.* 2018;2(2):108-116
159. Derin D, Erdem N. Determination of Probiotic Food Consumption Habits of University Students: The Example of Selçuk University. *GÜSBD.* 2018;7(1):87-93.

160. Balkış M (2011). Lise öğrencilerinin beslenme alışkanlıkları, probiyotik süt tüketim sıklıkları ve bilgilerinin belirlenmesi: kulu örneği. Selçuk Üniversitesi Çocuk Gelişimi ve Ev Ekonomisi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Konya, (Danışman: Yrd. Doç.Dr. Nermin Işık).
161. Hacıoğlu G, Kurt G. Tüketicilerin fonksiyonel gıdalara yönelik farkındalığı, kabulü ve tutumları: İzmir ili örneği. BER Journal. 2012;3(1): 161-171.
162. Eser A. Consumers' Interest and Opinions about Probiotics (A Sample of Çanakkale-Biga). Van Vet J. 2017;28 (1):25-30.
163. Yabancı N, Şimşek I. Üniversite Öğrencilerinin Probiyotik Ürün Tüketim Durumları. Kor Hek. 2007; 6 (6): 449-454.
164. Tarakçı Z, Karaağaç M, Çelik ÖF. Ordu il merkezindeki tüketicilerin fermente süt ürünleri tüketim alışkanlıkları. AZD. 2015;4(2):71-80.
165. Zeren R (2015). Yetişkin Bireylerin Probiyotik Besinler Hakkında Bilgi Düzey ve Tüketim Durumlarının Belirlenmesi. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik, Yüksek Lisans Tezi, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Zeynep Özerson Koç)
166. Öztürk MR (2018). Kadınların Probiyotik Besinler Hakkında Bilgi Düzey ve Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi. Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilimdalı, Yüksek Lisans Tezi, (Danışman: Prof. Dr. M.Emel Alphan).
167. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology. 2005;128(3):541-51.
168. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkänen H, Salminen S, Maunula, et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. Pediatrics. 1999;104(5):64.
169. Al-Muammar MN, Ahmad SM, Mahboub SM, Fetohey and Elareefy AA, Feroze S. Behaviour of consumers towards probiotics containing products and its related factors. IJBPA. 2013;2(2): 208-219
170. Payahoo L, Nikniaz Z, Mahdavi R, Asghari Jafar Abadi M. Perceptions of medical sciences students towards probiotics. Health Promot Perspect. 2012; 1;2(1):96-102.

171. Anukam KC, Osazuwa EO, Reid, G. Knowledge of probiotics by Nigerian clinicians. *Int J of Pro and Pre*. 2006; (1):57- 62
172. Fernandez MA, Marette A. Potential Health Benefits of Combining Yogurt and Fruits Based on Their Probiotic and Prebiotic Properties. *Adv Nutr*. 2017 Jan 17;8(1):155S-164S
173. Ringel-Kulka T, Kotch JB, Jensen ET, Savage E, Weber DJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of synbiotic yogurt effect on the health of children. *J Pediatr*. 2015;166(6):1475-81.e1-3.
174. Zhu Y, Wang H, Hollis JH, Jacques PF. The associations between yogurt consumption, diet quality, and metabolic profiles in children in the USA. *Eur J Nutr*. 2015;54(4):543-50
175. Laird E, Molloy AM, McNulty H, Ward M, McCarroll K, Hoey L, Hughes CF3, Cunningham C4, Strain JJ3, Casey MC4. Greater yogurt consumption is associated with increased bone mineral density and physical function in older adults. *Osteoporos Int*. 2017;28(8):2409-2419
176. Panahi S, Fernandez MA, Marette A, Tremblay A. Yogurt, diet quality and lifestyle factors. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(5):573-579.
177. Zemzemoğlu TE, Uludağ E, Uzun S. Üniversite Öğrencilerinin Probiyotik Bilgi Düzeyi ve Tüketim Durumlarının Belirlenmesi. *GIDA*. 2019; 44(1):118-130.
178. Docplayer (İnternet), Turşu Teknolojisi, 2019 (04.03.2019). Erişim: <https://docplayer.biz.tr/349599-1o-unite-dr-halil-tosun-tursu-teknolojisi.html>.
179. Muñoz R, Rodríguez H, Curiel J.A, Landete JM, Rivas B, Felipe J.M (2009). Food phenolics and lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol*. 2009;30;132(2-3):79-90.
180. Balcázar JL, Blas I, Ruiz-Zarzuela I, Cunningham D, Vendrell D, Múzquiz JL. The role of probiotics in aquaculture. *Vet Microbiol*. 2006;31;114(3-4):173-86.
181. Üçok EF, Tosun H. Şalgam Suyu Üretimi Ve Fonksiyonel Özellikleri. *C.B.U. Journal of Science*. 2012; 17 – 26.
182. Çelik M. Batı Akdeniz Bölgesinde Süt ve Süt Ürünleri Sektörünün Stratejik Durum Analizi ve Gelişme Olanakları. *Akdeniz İ.İ.B.F. Derg*. 2002;(4):43-83.
183. Kızılaslan N, Solak İ. Yoğurt ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *GBAD*. 2016;(12):52-59

184. Niyaz ÖC, İnan İH. Güney Marmara Bölgesindeki Tüketicilerin Süt ve Süt Ürünleri Tüketim Düzeylerinin Belirlenmesi. ÇOMÜ Zir. Fak. Derg. 2016;4(2):7-13
185. Şimşek B, Açıkgöz İ. Süleyman Demirel Üniversitesi Öğrencilerinin İçme Sütü Tüketim Alışkanlıklarının Belirlenmesi, YYÜ TAR BİL DERG. 2011;21(1):12-18

EK-1 Etik Kurulu Onay Formu

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PROBIYOTİK TÜKETİM DURUMU VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU								
	OLGU RAPOR FORMU				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama						
	SİGORTA	☐						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐						
	ILAN	☐						
	YILLIK BİLDİRİM	☐						
	SONUÇ RAPORU	☐						
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/21	Tarih: 05.02.2018						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.							
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç.Dr.Gülbin SEZEN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Atilla Senih MAYDA	Halk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Ege GÜLEÇ BALBAY	Göğüs Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Muhammet Ali KAYIKÇI	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Birgül ÖNEÇ	İç Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Nuri Cenk COŞKUN	Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Filiz SÜZER ÖZKAN	Hemşirelik Bölümü	Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Önder KILIÇASLAN	Çocuk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm.Dr.Abdullah BELADA	KBB	Düzce Devlet Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Mustafa Salih EROL	Biyomedikal Uzmanı	Düzce Üniversitesi Sağlık Uyg.ve Araş.Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Kenan VAROL	Sivil Üye	Varoller Demir Çelik Ürünleri San.ve Tic.Ltd.Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Metin POLAT	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr.Gülbin SEZEN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PROBİYOTİK TÜKETİM DURUMU VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Düzce Üniversitesi Tıp Fak. Morfoloji Binası 4. Kat Konuralp-Düzce
	TELEFON	0380 542 14 16
	FAKS	0380 542 13 02
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Safnaz ATAÖĞLU			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Seyit ANKARALI-Prof.Dr.Handan ANKARALI-Bio.Seher ÇELİK ŞAHİN-Hemşire Sona KOÇAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz ****					
	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr.Gülbin SEZEN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2. Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besinler Hakkında Bilgi Düzeyleri ve Tüketim Durumlarının Belirlenmesi Anketi

Anket tarihi :/...../..... Anket no :

Fibromiyalji Hastalarının Probiyotik Besinler Hakkında Bilgi Düzeyleri ve

Tüketim Durumlarının Belirlenmesi Anketi

Bu anket, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı'nda eğitim görmektedir olan Biyolog Seher Çelik Şahin'in **"FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PROBİYOTİK TÜKETİM DURUMU"** konulu yüksek lisans tezinde kullanılması amacıyla yapılmaktadır. Kişisel bilgileriniz tamamen gizli tutulacak olup herhangi bir kişi ya da kurumla paylaşılmayacaktır.

Adı Soyadı :

1. Cinsiyet:

☐Erkek ☐Kadın

2. Yaş:

3. Boy(cm): **Ağırlık(kg):**

4. Öğrenim Durumu

☐Lise ☐Üniversite ☐Yüksek Lisans ☐Doktora ☐Diğer

5. Sigara kullanıyor musunuz ? ☐ Evet ☐ Hayır

6. Kaç yıldır Fibromiyalji(FMS) hastalığınız var (tanı konulduktan sonraki yıllar) ?

7. Fibromiyaljiye eşlik eden herhangi bir rahatsızlığınız var mı ?

A. Diyabet ☐ Tip 1 ☐ Tip 2

B. Mide Hastalığı ☐ Mide Ülseri ☐ Mide Kanaması ☐ Gastrit ☐ Reflü

☐ Helicobacter pylori

C. Gastrointestinal Bozukluk ☐ Hazımsızlık ☐ İshal ☐ Kolit (Ülseratif Kolit)

☐ Crohn ☐ Basur (Hemoroid) ☐ Diğer.....

D. Karaciğer Hastalıkları ☐ A,B,C Hepatit ☐ Siroz ☐ Karaciğer Yağlanması ☐ Diğer.....

E. Kas-sinir Hastalıkları ☐ Polinöropatiler (Diabet hastalığı vb ne bağlı) ☐ Bel fıtığı ☐ Doğuştan kas hastalıkları

F. Kalp Hastalığı

G. Böbrek Hastalığı

H. ☐ Karın ağrısı ☐ Kabızlık ☐ Şişkinlik ☐ Hazımsızlık ☐ Bulantı, Kusma

8. Fibromiyalji tedavisi için ilaç kullanıyor musunuz?

☐ Evet ☐ Hayır

9. Fibromiyalji tedavisi için ilaç kullanıyorsanız hangileridir?.....

10. Antidepresan kullanıyor musunuz?

☐Evet ☐Hayır

11. Antidepresan kullanıyorsanız hangileridir?.....

12. Fibromiyalji tedavisinde kullanılan ilaçlar dışında besin takviyesi alıyor musunuz?

☐Omega-3 ☐Folik asit ☐İyot ☐Diğer.....(Magnezyum, Kalsiyum, Koenzim Q10, Asetil L-karnitin, Zerdeçal vs)

13. “Probiyotik” teriminin ne olduğunu biliyor musunuz?

☐ Evet ☐Hayır

14. Probiyotik olan aşağıdaki besinlerden hangisini daha sık tüketmektesiniz?

☐Yoğurt

☐Kefir

☐Turşu

☐ Şalgam

☐ Ayran

☐Mayalanmış diğer süt ürünleri

15. Aşağıdaki probiyotik bakteri türlerinden hangisi ya da hangilerini biliyorsunuz?

☐ Lactobacillus türleri ☐Bifidobacterium türleri ☐Streptococcus türleri ☐Mayalar ☐Küfler
☐Hiçbiri

16. Probiyotik ürün tüketim sıklığınız nedir?

☐ Günde 1 kez ☐Günde 2-3 kez ☐ Haftada 1 kez ☐Ayda 1-3 kez ☐Nadiren

17. Bir seferde tükettiğiniz probiyotik besin miktarı ne kadardır?

☐ ½ su bardağı ☐ 1 su bardağı ☐Diğer (Belirtiniz)

18. Probiyotik besinlerin tüketiminden fibromiyalji hastalığı şikayetlerinizle ilgili fayda gördünüz mü?

☐ Evet ☐Hayır

19. Probiyotik besin tüketmek hangi hastalıklarınızda fayda sağladı?

☐Kabızlık ☐ Diyare (İshal) ☐ Alerji ☐Laktoz intoleransı ☐İnflamatuvar barsak hastalıkları

☐Yüksek kolesterol ☐ Ürogenital enfeksiyonlar ☐İrritable barsak sendromu ☐ Depresyon

☐Helicobacter pylori enfeksiyonu ☐ Diğer

20. Büyük abdeste çıkma sıklığınız?

.....günde.....defa

EK-3. Kısa Form-12 Sağlık Ölçeği (Türkçe SF-12)

Kısa Form-12 Sağlık Ölçeği (Türkçe SF-12)

Bu ölçekte sağlığınıza ilgili görüşleriniz sorulacaktır. Bu bilgiler, kendinizi nasıl hissettiğiniz ve günlük etkinliklerinizi nasıl yaptığınız konusunda size bilgi sağlayacaktır. Lütfen aşağıdaki soruların tümünü yanıtlamaya çalışınız. Yanıtınızdan emin değilseniz, size en yakın olan şıkkı işaretleyiniz. Teşekkürler!

1. Genelde, sağlığınıza:

Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü
☐	☐	☐	☐	☐

2. Aşağıdaki sorular, tipik bir gün sırasında yapabileceğiniz etkinlikler hakkındadır.

Bu etkinlikleri yaparken sağlığınıza, sizi kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a <u>Orta düzeydeki etkinlikler sırasında; örneğin, masayı çekerken, elektrik süpürgesi kullanırken, spor yaparken sağlığınıza sizi ne ölçüde kısıtlıyor?</u>	☐	☐	☐
b <u>Merdiven basamaklarını çıkarken sağlığınıza sizi ne ölçüde kısıtlıyor?</u>	☐	☐	☐

3. Son 4 haftada, fiziksel sağlığınıza bağlı olarak işiniz ya da günlük etkinlikleriniz sırasında aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
a <u>Beklenenden daha az iş yaptığınız oldu mu?</u>	☐	☐
b <u>İşinizde ya da diğer etkinlikler sırasında kısıtlandığınız oldu mu?</u>	☐	☐

4. Son 4 haftada, depresif ya da anksiyeteli hissetmek gibi duygusal sorunlar sonucunda işiniz ya da günlük etkinlikler sırasında aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
a <u>Beklenenden daha az iş yaptığınız oldu mu?</u>	☐	☐
b <u>İşinizde ya da diğer etkinlikler sırasında her zamanki kadar dikkatli olamadığınız oldu mu?</u>	☐	☐

5. Son 4 haftada, evde ve iş yerinizde ağrı ne ölçüde işlerinizi yapmanıza engel oldu?

Hiç olmadı Hafif derecede Orta derecede Oldukça fazla Aşırı derecede

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

6. Aşağıdaki sorular son 4 haftada kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Her bir soru için size en yakın seçeneği işaretleyiniz.

Son dört hafta boyunca ne kadar sıklıkla kendinizi...

	Her zaman	Çoğu zaman	Ara sıra	Bazen	Çok az bir zaman	Hiç bir zaman
a) sakin ve huzurlu hissettiniz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b) enerji dolu hissettiniz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c) çökkün hissettiniz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

7. Son 4 haftada, fiziksel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, arkadaş ya da akraba ziyareti gibi sosyal etkinliklerinizi hangi sıklıkla engelledi?

Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Çok az bir zaman	Hiç bir zaman
☐	☐	☐	☐	☐

EK-4. Bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PROBİYOTİK TÜKETİM DURUMU ve YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ " dir. Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'nde Prof. Dr. Safınaz Ataoğlu gözetiminde Biyolog Seher ÇELİK ŞAHİN tarafından yürütülecek olan bu çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde:

Sizden alınacak bilgiler doğrultusunda sizin yaş, cinsiyet, boy, kilo eğitim yılı, hastalık süresi gibi demografik bilgilerinizin yanısıra probiyotik besinler hakkında bilgi düzeyiniz, tüketim sıklığınız ve miktarınız, probiyotik besin tüketimini etkileyen faktörlerinizin neler olduğuna dair bilgiler edinilecektir. Ayrıca yaşam kalitesi ölçekleri ile elde edilen skorlar kullanılarak probiyotik tüketiminin yaşam kalitenize etkisi olup olmadığı araştırılacaktır.“ FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PROBİYOTİK TÜKETİM DURUMU ve YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ” başlıklı çalışmamız kapsamında vereceğiniz bilgiler sadece bilimsel amaçlar için kullanılacak olup başta kimliğiniz olmak üzere kişisel hiçbir bilginiz üçüncü şahıslarla paylaşılmayacaktır. Bu araştırmanın veri toplama süreci 3 ay olup verilen anketleri doldurduğunuz anda göreviniz tamamlanmış olacaktır. İlgili anket sorularına doğru yanıt verme sizin sorumluluğunuz altındadır. Bu araştırmadan beklenen fayda fibromiyalji hastalarının tedavisi için probiyotik tüketiminin ölçülerek daha etkili bir gastrointestinal sistemi ve bunun yaşam kalitesine etkisinin gözlenmesidir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0535 669 15 07 nolu telefondan Bio. Seher Çelik Şahin’e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

EK-5. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Seher Çelik Şahin

Uyruğu: T.C.

Doğum Tarihi ve Yeri: 20 Eylül 1981, Malatya

Elektronik Posta: scseher@hotmail.com

EĞİTİM

Derece	Kurum	
Mezuniyet Yılı		
Yüksekokul	Anadolu Üniversitesi, Sağlık Kurumları İşletmeciliği	2014
Lisans	Gazi Üniversitesi Biyoloji Bölümü,	2005
Yüksek Lisans	İMU, Sağlık Bilimler Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı	Devam

İŞ TECRÜBESİ

Tarih	Kurum	Görev
05.2014 -12.2016:	e-lab(fulya) Laboratuvar	Biyolog
02.2012- 05.2014:	Liva Laboratuvarı (Umut Tüp Bebek Merkezi) / İst	
01.2011-02.2012:	Liva Labaratuarı (Al-Wairia Hospital) Bağdat / Irak	
03.2008-03.2009:	Liva Labaratuarı (Hawler Ivf Center) Erbil / Irak	
09.2006-03.2008:	Liva Labaratuarı (Umut Tüp Bebek) / İstanbul	
10.2005-07.2006:	Al-Gen (Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi) / İst	

YABANCI DİLLER

Orta düzeyde İngilizce.