



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

KRONİK YORGUNLUK SENDROMUNDA GALANTAMİN
HİDROBROMİD TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE
HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL EKSEN, BİLİŞSEL
İŞLEVLER, HAYAT KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AKİF ASDEMİR

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. MUSTAFA BAŞTÜRK

KAYSERİ-2010



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

KRONİK YORGUNLUK SENDROMUNDA GALANTAMİN
HİDROBROMİD TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE
HİPOTALAMO-PİTUİTER-ADRENAL EKSEN, BİLİŞSEL
İŞLEVLER, HAYAT KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AKİF ASDEMİR

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. MUSTAFA BAŞTÜRK

KAYSERİ-2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
EK LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
KRONİK YORGUNLUK SENDROMU	4
FATIGUE VE HAYAT KALİTESİ ÖLÇEKLERİ	29
BİLİŞSEL İŞLEVLER VE DEĞERLENDİRİLMESİ	30
DENEKLER VE YÖNTEM	35
BULGULAR	38
TARTIŞMA	55
SONUÇLAR	65
KAYNAKLAR	66
EKLER	87
TEZ ONAY SAYFASI	105

Bu tezi bildiğim en gerçek CFS kurbanı Prof. Dr. Seher Sofuoğlu'na ithaf ediyorum. Hocalarıma minnettarım; öğrettiler, anlayış ցsterdiler ve desteklediler. Asistanlığım sırasındaki anlayışları ve destekleri için eşime ve çocuklarıma teşekkür ediyorum.

KISALTMALAR

5-HT	: 5 Hidroksitriptamin (Serotonin)
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenocorticotropin (Adrenokortikotropik hormon)
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
ark.	: arkadaşları
BDT	: Bilişsel Davranışçı Tedavi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CDC	: Centers for Disease Control
CFIDS	: Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome
CFS	: Chronic Fatigue Syndrome (Kronik yorgunluk sendromu)
CMV	: Cytomegalovirus (Sitomegalovirus)
CNIDS	: Chronic Neuroendocrine Immune Dysfunction Syndrome
CRH	: Corticotrophin-Releasing Hormone (Kortikotropin Salgılatıcı Hormon)
DDAVP	: Deamino Arginine Vasopressin (Desmopressin)
DHEA	: Dehydroepiandrosterone (Dehidroepiandrosteron)
DHEAS	: Dehydroepiandrosterone Sulphate (Dehidroepiandrosteron sülfat)
DIA-X	: Dia-X Interview Schedule (Dia-X görüşme şeması)
DIS	: Diagnostic Interview Schedule (Tanısal Görüşme Şeması)
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV
DSM-IV-TR	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-Text Revision
DST	: Dexamethasone Suppression Test (Deksametazon supresyon testi)
EAA	: Eğrinin Altındaki Alan
EBV	: Epstein-Barr Virus
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
fMRI	: functional Magnetic Resonance Imaging (fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme)
FMS	: Fibromyalji sendromu
FS	: 14-Item Fatigue Scale
HADÖ	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
hCRH	: human Corticotrophin-Releasing Hormone
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamo-pituiter-adrenal
IBS	: İrritabl Barsak Sendromu
IGF-1	: Insulin Like Growth Factor-1
ITT	: Insulin Tolerance Test (İnsülin Tolerans Testi)
LSA	: Lewis' Standardized Assessment (Lewis'in standardize değerlendirmesi)
MANOVA	: Multivariate Analysis of Variance (Çok Değişkenli Varyans Analizi)
MCS	: Multichemical Sensitivity
MDB	: Major Depresif Bozukluk
ME	: Myalgic Encephalomyelitis

MPS	: Myofacial Pain Syndrome (Myofasiyal ağrı sendromu)
MRI	: Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
MRS	: Magnetic Resonance Spectroscopy (Manyetik Rezonans Spektroskopi)
MSS	: Merkezî Sinir Sistemi
NAA	: N-asetilaspartat
NAG	: Newcastle Research Group ME/CFS Score Chart (Newcastle Araştırma Grubu ME/CFS Skor Kartı)
oCRH	: ovine Corticotropin-Releasing Hormone
PET	: Positron Emission Tomography
PRL	: Prolaktin
Q-DIS	: Quick Diagnostic Interview Schedule (Hızlı tanısal görüşme şeması)
REM	: Rapid Eye Movement (hızlı göz hareketleri) uyku fazı
RIA	: Radioimmunoassay
RNase-L	: Ribonuclease-L
SADS	: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (Affektif bozukluklar ve şizofreni için şema)
SBST	: Sözel Bellek Süreçleri Testi
SCAN	: Structured Clinical Assessment for Neuropsychiatry (Nöropsikiyatri için yapılandırılmış klinik değerlendirme)
SCID	: Structured Clinical Interview for DSM-III-R (DSM-III-R için yapılandırılmış klinik görüşme)
SF-36	: Medical Outcome Study Short Form-36 General Health Survey
SMT	: Sayı Menzili Testi
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
SSI-CFS	: Semistructured Interview for CFS (CFS için yarı yapılandırılmış görüşme)
TMJS	: Temporomandibular Joint Syndrome (Temporomandibüler Eklem Sendromu)
TSST	: Trier Social Stress Test (Trier Sosyal Stres Testi)
UFC	: Urinary Free Cortisol (İdrar serbest kortizölü)
WAIS-R	: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1 : HPA eksen işlevi bazal çalışmaları; seri kan örnekleri	13
Tablo 2 : HPA eksen işlevi bazal çalışmaları; idrar örnekleri	13
Tablo 3 : HPA eksen işlevi bazal çalışmaları; tükürük örnekleri	14
Tablo 4 : CFS'de HPA eksenle ilişkili uyarım ve geribildirim testlerinin gözden geçirilmesi	16
Tablo 5 : DHEA/DHEAS çalışmaları	18
Tablo 6 : Tedavi öncesinde hastaların ve kontrollerin sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması	38
Tablo 7 : Tedavi sonrasında hastaların ve kontrollerin sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması	38
Tablo 8 : Tedavi öncesi hasta grubu ile kontrollerin fatigue ölçekleri, Hamilton depresyon ve anksiyete puanlarının karşılaştırılması	39
Tablo 9 : Tedavi öncesinde hasta grubu ile kontrollerin hormonal değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 10 : Tedavi öncesinde hasta grubu ile kontrollerin hayat kalitesi verilerinin karşılaştırılması	41
Tablo 11 : Tedavi öncesinde hasta grubu ile kontrollerin bilişsel işlevlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 12 : Tedavi sonrasında hasta grubu ile kontrollerin fatigue ölçekleri, hamilton depresyon ve anksiyete puanlarının karşılaştırılması	43
Tablo 13 : Tedavi sonrasında hasta grubu ile kontrollerin kortizol ve DHEAS bazal değerleri ve bunların ACTH stimülasyonuna cevaplarının karşılaştırılması	43
Tablo 14 : Tedavi sonrasında hasta grubu ile kontrollerin hayat kalitesi verilerinin karşılaştırılması	45
Tablo 15 : Tedavi sonrasında hasta grubu ile kontrollerin bilişsel işlevlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 16 : Tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunun fatigue ölçekleri, Hamilton depresyon ve anksiyete puanlarının karşılaştırılması	46
Tablo 17 : Tedavi öncesi ve sonrasında hasta grubunun kortizol ve DHEAS bazal değerleri ve bunların ACTH stimülasyonuna cevaplarının karşılaştırılması	47
Tablo 18 : Tedavi öncesi ve sonrasında hasta grubunun hayat kalitesi verilerinin karşılaştırılması	49
Tablo 19 : Tedavi öncesi ve sonrasında hasta grubunun bilişsel işlevlerinin karşılaştırılması	50

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1 : ACTH uyarımına kortizol cevabı	40
Şekil 2 : ACTH uyarımına DHEAS cevabı	41
Şekil 3 : Tedavi öncesinde hasta grubu ile kontrollerin hayat kalitesi verileri	42
Şekil 4 : Kontrollerin ve tedavi sonrasında hastaların ACTH uyarımına kortizol cevapları	44
Şekil 5 : Kontrollerin ve tedavi sonrasında hastaların ACTH uyarımına DHEAS cevapları	44
Şekil 6 : Tedavi sonrasında hasta grubu ile kontrollerin hayat kalitesi verileri	45
Şekil 7 : Fatigue ölçekleri puanlarının tedaviyle değişimi	47
Şekil 8 : Tedavi öncesi ve sonrasında ACTH uyarımına hastaların kortizol cevapları	48
Şekil 9 : Tedavi öncesi ve sonrasında ACTH uyarımına hastaların DHEAS cevapları	48
Şekil 10 : Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların hayat kalitesi göstergeleri	49

EK LİSTESİ

	Sayfa No
EK 1 : CFS için CDC 1988 teşhis kriterleri	87
EK 2 : Kronik yorgunluk sendromu teşhis protokolu	88
EK 3 : Kronik yorgunluk sendromu klinik yönetim protokolu	90
EK 4 : 14-Item Fatigue Scale (FS)	92
EK 5 : Newcastle Araştırma Grubu ME/CFS Skor Kartı (NAG)	93
EK 6 : SF-36 Ölçeği	94
EK 7A : Sözel Bellek Süreçleri Testi A-Listesi	98
EK 7B : Sözel Bellek Süreçleri Testi B-Listesi	100
EK 8 : WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi	102
EK 9 : Stroop Testi	103

ÖZET

Amaç: Kronik yorgunluk sendromu (CFS) sakatlayıcı, multisistemik belirtilerle kronik dalgalı seyir gösteren, etyopatogenetik mekanizmaları henüz aydınlatılmamış ve etkin bir tedavisi bulunmayan bir hastalıktır. Bu hastalıkta kolinerjik defisit olduğuna dair deliller vardır. Bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan galantamin hidrobromid tedavisiyle hastalıktaki kolinerjik defisit düzelebileceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, galantamin hidrobromid tedavisinin CFS hastalarında hastalık ölçekleri, hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen, hayat kalitesi ve bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkilerinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Komorbid herhangi bir bozukluğu olmayan ve ilaç kullanmayan 40 CFS hastası (27 kadın, 13 erkek) ile yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, eğitim düzeyi ve menstruel hikaye bakımından benzer 22 sağlıklı kontrol (16 kadın, 6 erkek) çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar imzalı bilgilendirilmiş onam verdi. Çalışmanın 1. gününde klinik ölçekler uygulandı, 2. gününde bazal ve adrenokortikotropik hormonla uyarım testine kortizol ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) cevabını ölçmek için kan örnekleri alındı. Başlangıç değerlendirmelerinden sonra hastalara 4 hafta süre ile galantamin hidrobromid (8mg/gün) tedavisi verildi. Tedavi sonunda 28 hastanın (21 kadın, 7 erkek) verileri elde edildi. Hasta grubunda tedavinin tamamlanmasından sonra başlangıçtaki değerlendirmeler tekrarlandı. Veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: Tedavinin etkisiyle hastaların yorgunluk ölçekleri puanlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlemlendi. Hastaların hem bazal hem de uyarılmış kortizol ve DHEAS düzeyleri hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında

kontrollerinkinden istatistiksel olarak farklı değildi. Tedavi alan hastaların hem bazal hem de uyarılmış kortizol ve DHEAS düzeyleri tedavi sonrasında öncesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Hastalar tedavi öncesi ve sonrasında kontrollerle karşılaştırıldığında SF-36 ile ölçülen 8 hayat kalitesi alanında çok daha kötü durumdaydılar. Tedaviyle hastaların hayat kalitesi alanlarının tamamında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler bulundu. Tedavi öncesinde hastaların sözel bellek süreçleri testi (SBST) toplam öğrenme puanları, Stroop Testi süre ve süre farkı ölçümleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kötüydü. Tedavinin etkisiyle bu farklılık ortadan kalktı. Hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrasında SBST anlık öğrenme puanları, Stroop Testi süre ve süre farkı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterdi.

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları kronik yorgunluk sendromunda kolinerjik defisit olduğu düşüncesini desteklemektedir. Galantamin hidrobromid tedavisi kolinerjik defisiti düzeltmekte, HPA ekseninde değişikliklere neden olmamaktadır. Kronik yorgunluk sendromunda galantamin tedavisi etkili gibi görünmektedir, hayat kalitesini ve bilişsel işlevleri olumlu etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik yorgunluk sendromu, galantamin hidrobromid, hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen, hayat kalitesi, bilişsel işlevler

EFFICACY OF GALANTAMINE HYDROBROMIDE IN THE TREATMENT OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME AND ITS EFFECTS ON HPA AXIS, QUALITY OF LIFE AND COGNITIVE FUNCTIONS

ABSTRACT

Aim: Chronic fatigue syndrome (CFS) is a debilitating disease and has a chronic fluctuating course with multisystemic symptoms. Its etiopathogenetic mechanisms have already not been established and no effective treatment is available. There is some evidence indicating that the cholinergic deficit plays a role in the disease. It is suggested that the treatment with galantamine hydrobromide, an acetylcholine esterase inhibitor, can make improvements on the cholinergic deficit seen in CFS. In this study, it was aimed to investigate whether the treatment with galantamine hydrobromide has positive effects on the fatigue scales, the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis, the quality of life and the cognitive functions in patients with CFS.

Materials and Methods: Forty CFS patients (27 female, 13 male), without any comorbid illness and receiving any medication, and 22 healthy controls (16 female, 6 male) were included in the study. The controls and patients were similar in age, gender, body mass index, level of education and menstrual history. Participants gave a signed informed consent. The clinical scales were administered at the first day of the study. Blood samples were collected at baseline and in response to stimulation with adrenocorticotrophic hormone for cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) on the second day. After the initial assessments, galantamine hydrobromide (8mg/day) was given to only the patient group for 4 weeks. The data

were available for the 28 patients (21 female, 7 male) after the treatment. The initial assessments were repeated in the patient group after the treatment. The data were analyzed with appropriate statistical methods.

Results: Statistically important improvements on the fatigue scales were observed for the patients. Both the baseline and stimulated levels of cortisol and DHEAS did not show statistically significant differences between the patients and controls as well as between pre- and post-treatment in the patient group. When compared to the controls, the patients were found to be much more incapacitated in the 8 areas of the quality of life measured by SF-36 during pre- and post-treatment. It was found that there were statistically considerably significant improvements in all areas of quality of life in patients with the treatment. Overall learning scores on Verbal Memory Processes Test, time and time difference measurements on Stroop Test were statistically poorer in patients than those of controls during pre-treatment. These differences were disappeared after the treatment. Immediate learning scores on Verbal Memory Processes Test, time and time difference measurements on Stroop Test statistically got better in the patients after the treatment.

Conclusion: The findings of this study support the idea that a cholinergic deficit may be present in the chronic fatigue syndrome. Treatment with the galantamine hydrobromide may improve the cholinergic deficit, but do not cause any changes on the HPA axis. Galantamine may be a treatment option for the chronic fatigue syndrome, and it improves the quality of life and cognitive functions.

Key words: Chronic fatigue syndrome, galantamine hydrobromide, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, quality of life, cognitive functions

GİRİŞ VE AMAÇ

Yorgunluk (fatigue) genel popülasyonda sık rastlanan bir semptomdur, tipik olarak geçici ve duruma bağlı niteliktedir. Fakat bu nitelikte değilse ve başka bir tıbbî veya psikiyatrik bozukluk ile açıklanamıyorsa kronik yorgunluk sendromunu (Chronic Fatigue Syndrome-CFS) düşündürmelidir. CFS ağır, multisistemik, sakatlayıcı ve doğumsal olmayan kompleks bir durumdur. Erişkin popülasyonda yaygınlığı %0,02 ile %2,8 oranlarında bildirilmekle birlikte gerçek yaygınlığın onlarca kat daha fazla olduğu düşünülmektedir. CFS 6 aydan uzun süreli bitkinlik yanında başlıca merkezi sinir sistemi (MSS) disfonksiyonunu gösteren birçok nöropsikiyatrik, immünolojik ve romatolojik semptomlarla karakterizedir. Henüz özgül bir patogenetik mekanizma gösterilemediği gibi özgül bir tedavisi de yoktur. Önemli oranda sakatlayıcı ve henüz özgün bir tanı testi bulunmayan CFS, semptomu dayalı veya klinik temele dayalı olarak teşhis edilen muhtemelen heterojen bir sendromdur.

CFS, kurbanlarının hayatında dramatik bozulmalara neden olur. Bu hastalığa tutulan insanlara yardım etmek amacıyla hastalık mekanizmalarının aydınlatılması ve rasyonel bir tedavi bulunması son derece önemlidir.

CFS’de hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksenin hipoaktif olduğu ve bunun sonucunda hafif düzeyde hipokortizolizm görüldüğü kabul edilmektedir. Bununla birlikte, CFS’de kortizol düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmaların bulguları tutarlı değildir.

HPA eksen strese cevap sisteminin önemli bir parçasıdır. Stresli uyarılara karşı HPA eksenin kortizol salınımında artışla cevap vermesi beklenir. CFS’de bu normal

cevap görülmemektedir. Dolayısıyla her türlü uyaran CFS hastalarının homeostazisini kolaylıkla bozarak multisistemik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Organizmada allostazis olarak adlandırılan patolojik ve ızdırap verici bir denge oluşmaktadır. Yüksek allostatik yüklerle birlikte hastanın hayatının tüm alanlarında kalite son derece bozulur ve uyarılara uygun cevapları veremediği, yani endojen ve eksojen verileri yönetemediği, için bilişsel işlevlerde önemli yetersizlikler ortaya çıkar.

Zona fasikulata'da üretilen kortizol gibi glukokortikoidlerden başka, zona retikularis'de üretilen dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun dolaşımdan daha yavaş temizlenen, daha stabil sülfat türevi (DHEAS) son zamanlarda CFS'de ilgi odağı olmuştur. DHEA ve DHEAS beyinde de üretilen nörosteroidlerdir. DHEA ve DHEAS hem testosteronun hem de östrojenlerin prekürsörüdür ve salınımları başlıca adrenokortikotropin (ACTH) kontrolü altında olup diurnal ritimleri kortizolünküne benzer. DHEAS dolaşımda en fazla (kortizolden 10 kat daha fazla) bulunan bir steroid olup zayıf androjenik etkiye sahiptir ve üretimi yaşla azalır. DHEA'nın antiglukokortikoid aktiviteye sahip olduğu da gösterilmiştir. Bu nedenle kortizol agonist aktiviteyi ve immün sistemi modüle etmede önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca DHEAS'ın iyilik hissini artırmada etkisi olduğu düşünülerek depresyon tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüş, DHEA ve DHEAS düzeylerinin depresyon skorları ile ters orantılı olduğu bulunmuş ve depresyon tedavisinde en azından kısmen faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır. CFS'de DHEA ve DHEAS düzeylerini kontrollere göre farksız, azalmış ve artmış bulan çalışmalar vardır.

CFS'de görülen birçok belirti asetilkolin sistemindeki defisitle bağlantılandırılabilir. Vagal ton, baroreseptör refleksi, nikotinik sempatik gangliyonlarda ve nöromusküler kavşakta transmisyon asetilkolin tarafından düzenlenir. CFS'li hastalar trisiklik antidepressanların antikolinerjik etkilerini tolere edemezler ve bu belirtiler CFS'nin belirtilerine benzer. CFS'de bilişsel işlevlerin bozulmasıyla ilgili şikayetlerin sık oluşu da bilişsel işlevlerin kolinerjik hipoteziyle tutarlıdır. Ayrıca stres durumlarında asetilkolin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını kolaylaştırır. Dolayısıyla kolinerjik defisit, CFS'de olduğu varsayılan hipoaktif HPA eksen düşüncesi ile uyumludur. Kolinerjik uyarım büyüme hormonu salınımını artırarak periferik sinirler ve iskelet kaslarının rejeneratif işlevlerinde önemli bir rol

oyunayan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerini yükseltir. Kolinerjik agonistleri ve asetilkolinesteraz inhibitörleri CFS'de görülen uyku problemlerine yararlı olabilir. CFS'li hastalarda periferik kolinerjik vasküler sistemin artmış duyarlılığı ve bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan pridostigmin verildiğinde kolinerjik reseptörlerde yukarı-ayarlıma olduğunu gösterir şekilde büyüme hormonunun artmış cevabı bildirilmiştir.

CFS'de kolinerjik sistemi değerlendiren çalışmaların sayısı son derece azdır. Bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan galantamin hidrobromid tedavisinin bir çalışmada yararlı olduğu ve başka bir çalışmada yararlı olmadığı bildirilmiştir. Daha yeni bir çalışmada, galantamin hidrobromid tedavisine cevap veren hastalarda tedavi öncesinde yüksek bazal DHEAS düzeyleri ve DHEAS/kortizol oranlarının tedaviyle normale döndüğü bildirilmiştir.

Bu çalışmada, bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan galantamin hidrobromid tedavisinin CFS'de varolduğu düşünülen kolinerjik defisiti ortadan kaldırarak birincil olarak CFS'de etkili bir tedavi olabileceği, ikincil olarak olası HPA eksen hipoaktivitesini düzeltebileceği, bilişsel işlevler ve hayat kalitesi üzerinde olumlu etkiler meydana getirebileceği hipotezlerinin test edilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

I. KRONİK YORGUNLUK SENDROMU

1) TANIMLAMA

Objektif fiziksel ve laboratuvar anormalliklerin yokluğunda nonspesifik tarzda şiddetli yorgunluk, güçsüzlük, bitkinlik, subjektif ateş, boğaz ağrısı, ağrılı lenf nodları, zayıflamış hafıza, konfüzyon, depresyon, işlere odaklanmakta zorluk ve çeşitli başka şikayetlerin kombinasyonundan meydana gelen bir sendrom olarak 1980'lerde hem tıbbî hem de popüler literatürde tanımlanmıştır (1). Bu duruma kronik Epstein-Barr virüs sendromu, kronik mononükleozis veya kronik mononükleozis benzeri sendrom gibi isimler verilmesi fakat tutarlı bulgular gösterilememesi üzerine ABD'de CDC (Centers for Disease Control and Prevention) hastalığı "Kronik Yorgunluk Sendromu (Chronic Fatigue Syndrome)" olarak isimlendirmiş ve bu hasta popülasyonunda standardize araştırmalar yapılabilmesi için 1988'de spesifik teşhis kriterleri geliştirmiştir (1)(EK 1). "Kronik Yorgunluk Sendromu" ismi ilk kez bu kriterlerle birlikte kullanılmıştır. Daha sonra İngiltere (2) ve Avusturalya (3) hastalıkla ilgili kendi kriterlerini yayınlamıştır. Ortaya çok sayıda tanımlama çıkması üzerine 1994'de CDC tarafından uluslararası katılımlı bir çalışma grubu oluşturulmuş, günümüzde halen kullanımda olan tanımlayıcı kriterler geliştirilmiştir (4). Bazı araştırma grupları (5, 6) farklı kriterler önerse de CFS için CDC 1994 kriterleri (4) geçerliliğini korumaktadır (7-9). Yeni yapılan bir çalışmada farklı ülkeler ve sağlık sistemleri için kriterlerin geçerliliği gösterilmiştir (10). CFS klinik olarak belirti temelinde tanımlanmaktadır. Kriterleri tam karşılayan durumlar CFS olarak, karşılamayan durumlar "İdiyopatik Kronik Yorgunluk" olarak tanımlanmaktadır.

CDC 1994 Kriterlerine Göre CFS Vaka Tanımı (4)

Major Sınıflandırma Kategorileri: Kronik yorgunluk sendromu ve idiyopatik kronik yorgunluk

Klinik olarak değerlendirilmiş, açıklanamayan kronik yorgunluk vakaları aşağıdaki kriterler temelinde ya kronik yorgunluk sendromu ya da idiyopatik kronik yorgunluk olarak tanımlanabilir.

Kronik yorgunluk sendromu vakası aşağıdakilerin varlığı ile tanımlanır:

1) klinik olarak değerlendirilmiş, açıklanamayan, sebat eden veya tekrarlayan kronik yorgunluk yeni veya belirli başlangıcı vardır (hayat boyunca değildir); sürmekte olan egzersizin sonucu değildir; istirahatle büyük oranda azalmamaktadır ve işle ilgili, eğitimle ilgili, sosyal veya kişisel aktivitelerin önceki düzeylerinde önemli derecede azalmayla sonuçlanır;

2) aşağıdaki belirtilerden dört veya daha fazlası eş zamanlı ortaya çıkışı, belirtilerin hepsi hastalığın 6 ayı veya daha uzun süre boyunca sebat etmeli veya tekrarlamalıdır ve yorgunluk öncesinde görülmemelidir:

1. işle ilgili, eğitimle ilgili, sosyal veya kişisel aktivitelerin önceki düzeylerinde önemli derecede azalmaya yol açacak kadar şiddetli tespit ve izhar hafızası veya konsantrasyonda kişinin bildirdiği bozulma
2. boğaz ağrısı
3. hassas servikal veya aksiller lenf nodları
4. kas ağrısı
5. eklem şişliği ve kızarıklığı olmadan çok sayıda eklemdede ağrı
6. yeni tip, tarz veya şiddette baş ağrıları
7. dinlendirici olmayan uyku
8. 24 saatten daha fazla devam eden egzersiz sonrası bitkinlik.

Bunların veya başka herhangi bir belirtinin varlığını tespit etmekte kullanılan yöntem (örneğin, araştırmacı tarafından geliştirilmiş belirli bir kontrol listesi veya çalışma katılımcısının kendiliğinden bildirmesi) belirtilmelidir.

İdiyopatik kronik yorgunluk vakası kronik yorgunluk sendromu için kriterleri karşılamayan klinik olarak değerlendirilmiş, açıklanamayan kronik yorgunluk olarak tanımlanır. Kriterlerin karşılanmamasının gerekçeleri belirtilmelidir.

Kronik yorgunluğu açıklayan durumlar

Aşağıdaki durumlar hastayı açıklanamayan kronik yorgunluk teşhisinden dışlar.

1. Kronik yorgunluk varlığını açıklayabilen tedavi edilmemiş aktif herhangi bir tıbbî durum; hipotirodizm, uyku apnesi, narkolepsi ve bir ilacın yan etkileri gibi iyatrojenik durumlar.
2. Gerçekçi klinik değerlendirmeden sonra sona erdiği belgelenmemiş ve devam eden aktivitesi kronik yorgunlaştırıcı hastalığı açıklayabilen önceden teşhis edilmiş herhangi bir tıbbî durum. Böyle durumlar önceden tedavi edilmiş malignensileri ve hepatit B veya C virüs enfeksiyonunun sona ermemiş vakalarını içerebilir.
3. Psikotik veya melankolik özellikler taşıyan majör depresif bozukluk; iki uçlu duygudurum bozuklukları; şizofreninin herhangi bir alt tipi; delüzyonel bozuklukların herhangi bir alt tipi; demansların herhangi bir alt tipi; anoreksiya nervoza; veya bulimiya nervoza hastalıklarının geçmiş veya güncel olarak herhangi bir teşhisi.
4. Kronik yorgunluk başlangıcından önceki 2 yıl içinde ve başladıktan sonra herhangi bir zamanda alkol veya başka madde kötüye kullanımı.
5. Beden kitle indeksinin[beden kitle indeksi = kilogram cinsinden vücut ağırlığı/(metre cinsinden boy)²] 45'e eşit veya daha büyük olmasıyla tanımlanan şiddetli obezite.

Bir dışlama durumunun varlığını güçlü şekilde gösteren açıklanamayan herhangi bir fiziksel muayene bulgusu veya laboratuvar ya da görüntüleme testi anormalliği daha ileri sınıflandırma yapılmadan önce sonuca bağlanmalıdır.

Kronik yorgunluğu yeterince açıklamayan durumlar

Aşağıdaki durumlar hastayı açıklanamayan kronik yorgunluk teşhisinden dışlamaz.

1. Teşhisle ilgili laboratuvar testleriyle doğrulanamayan esasen belirtilerle tanımlanan herhangi bir durum; fibromyalji, anksiyete bozuklukları, somatoform bozukluklar, psikotik veya melankolik olmayan depresyon, nevrasteni ve çoklu kimyasal duyarlılık bozukluğu.
2. Kendisiyle ilişkili tüm belirtileri azaltmaya yeterli özgül tedavi altındaki herhangi bir durum ve bu durum için tedavinin yeterliliği belgelenmiştir. Böyle durumlar normal tiroid uyarıcı hormon düzeyleriyle hormon replasmanının yeterliliği doğrulanmış hipotirodizmi veya tedavinin yeterliliği pulmoner işlev ve başka testlerle tespit edilmiş astımı içerir .
3. Kronik belirtilerin olduğu dönem gelişmeden önce uygun ve yeterli şekilde tedavi edilmiş Lyme hastalığı veya sifiliz gibi herhangi bir durum.

4. Bir dışlama durumunun varlığını güçlü şekilde göstermekte yetersiz kalan izole edilmiş ve açıklanamayan herhangi bir fiziksel muayene veya laboratuvar ya da görüntüleme testi anormalliği. Böyle durumlar başka laboratuvar veya klinik bulgu olmadan farklı bir bağ dokusu hastalığının teşhisini güçlü şekilde desteklemekte yetersiz kalan yükselmiş bir antinükleer antikor titresini kapsar.

2) TARİHÇE

CFS yeni bir hastalık gibi görünmemektedir. Sürekli bitkinlik, ağrılar, uyku bozuklukları, nörolojik bozukluklar ve bilişsel bozukluklarla karakterize olan bu ilginç sendrom muhtemelen yüzyıllardır klinik uygulamada mevcut olmakla beraber, 1980’lerde epidemilerle tanınmaya başlanmıştır (11). Hipokrat zamanında (MÖ.300) tanımlanmış vakalar olduğu gibi, Charles Darwin ve Florance Nightingale’in bu hastalığa musab oldukları da söylenmektedir. Literatürde 1930’larda benzer hastalıkların küçük epidemileri tanımlanmıştır (İngiltere’de Royal Free epidemisi). Ayrıca birçok ülkeden brusellozis, sarı humma, enfluenza, EBV enfeksiyonu ve malarya gibi bakteriyel, viral veya protozoal enfeksiyonlarla bağlantılı olarak benzer vaka bildirimleri bulunmaktadır. “Akut dissemine ansefalomyelit, epidemik myaljik ansefalomyelit (ME), epidemik nöromyastenia, postviral bitkinlik sendromu, kronik mononükleozis” CFS ile aynı patogenezi paylaşan sendromlardır. CFS hastaları semptomatolojileri ve HPA eksen değişiklikleri açısından birincil fibromyalji ve savaş sonrası sendromu olan hastalarla benzerlik göstermektedirler (12).

İmmünolojik disfonksiyon bulgularına dayanarak bu sendroma “Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome” (CFIDS) ve daha yeni olarak patogenezi tanımlayan “Chronic Neuroendocrine Immune Dysfunction Syndrome” isimleri de verilmiştir (13). Bu sendrom İngiltere ve Kanada’da ME, ABD’de ise CFS isimleri ile anılmaktadır (14). 2003 yılında ise “US Government department of Health and Human Services” “Chronic Neuroendocrine Immune Dysfunction Syndrome-CNDS” ismini teklif etmiştir (13). Ancak kesin bir etyolojik ajan ya da patogenetik bir bozukluk tespit edilmediği için CFS ismi yaygın olarak kullanılmaktadır (7).

3) EPİDEMİYOLOJİ

Vakaların çoğu sporadiktir, CFS’in bulaşıcı (yakın ve cinsel temas veya kan transfüzyonu ile) olduğuna ve CFS’li hastanın izole edilmesi gerektiğine dair bulgu yoktur (12). Bu sendrom her iki cinsiyetten, her sosyo-ekonomik sınıftan ve her ırktan insanları tutabilmektedir (15).

Prevalans çalışmalarının sonuçları kullanılan kriterlere göre değişmektedir. Vakaların %80'i teşhis edilememesine rağmen ABD'de en azından 1 milyon CFS hastası olduğu, bu sayının akciğer kanseri ve multipl sklerozisli hastaların sayısından fazla olduğu bildirilmektedir (16, 17). CFS prevalansı erişkin popülasyonda %0,02—%2,8 arasında bildirilmektedir (18-22). CFS çocuk ve adolesanlarda görülebilmektedir fakat prevalansı oldukça düşüktür (23-25). Önceki çalışmalar beyaz ırka mensup insanların Latinlere (26), Afro-Amerikalılara (18) ve Amerikan yerlilerine (27) göre daha az CFS riski taşıdıkları bildirmesine rağmen toplum temelli geniş ölçekli çalışmalardan gelen yeni bulgular böyle bir farklılığın olmadığını göstermiştir (16). Cinsiyet dikkate alındığında ise kadınlar için CFS riski daha yüksektir (27), kadınlarda erkeklere göre 4 kata kadar daha fazla görülmektedir (20). Beş yaştan itibaren teşhis edilen vakalar bulunmakla beraber, CFS 12 yaşın altında daha az görülmektedir (28).

4) PATOFİZYOLOJİ

Tanımlanmasının üzerinden 20 yıl geçmesine rağmen CFS etyolojisi hâlâ açık değildir. İlk etyopatogenez teorileri akut viral hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklar üzerinde durmuştur (12). Fakat sonraki çalışmalar beyinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile nöroendokrin cevaplar, uyku yapısı, immün fonksiyonlar yanında egzersiz kapasitesinde bozuklukların önemini göstermiştir (29, 30). Daha yeni çalışmalar ise genetik temele dayalıdır. Fakat CFS'in bir spektrum olması ya da heterojen sendromları içine alıyor olması muhtemeldir. Birçok yazar CFS'de kompleks ve multifaktoriyel etyolojiye inanmaktadır (13, 30, 31). Etyopatogenetik çalışmalarda kullanılan değerlendirme yöntemleri ve vak'a tanımlarındaki farklılıklar, hastalarda yüksek oranda psikiyatrik komorbidite bulunması ve nöroimmünoendokrin sistemin sayısız faktörden etkilenmesi nedeniyle tutarlı sonuçlar vermemiştir (32).

1. Genetik çalışmalar

CFS ailesel birikim göstermektedir. Akrabalarında CFS olanlarda CFS riskinin 35,9 kat daha fazla olduğu (33) ve CFS'li çocukların akrabalarında %50 oranında CFS olduğu (34) bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalarda akrabalık derecesi hakkında bilgi verilmemiştir.

Araştırmacılar ailesel birikimin genetik ve çevresel faktörlere ne ölçüde bağlı olduğunu göstermek için ikiz çalışmaları düzenlemişlerdir. Yetişkinlerdeki ikiz çalışmaları dizigotik ikizlerle karşılaştırıldığında monozigotik ikizlerde tutarlı şekilde yüksek konkordans oranları bildirdiler (35-38). Monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre bir çalışmada 0,55 ve 0,19 (35) ve bir diğerinde 0,43 ve 0,16 (37) gibi oranlarda 2 katı açan korelasyonlar gözlemlendi. Hastalığın tanımında kullanılan kriterlerin daha sınırlı hale gelmesiyle birlikte konkordans oranlarındaki fark artmaktadır (35). Bu bulgular genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bir CFS hasta grubunun olduğunu göstermektedir (39). Çocuklarda yapılan ikiz çalışmaları yetişkinlerdeki çalışmalarla tutarlıdır. İngiltere’de 670 ikiz çiftiyle yapılan çalışmada, bir haftadan ve bir aydan fazla süren sakatlayıcı yorgunluğun konkordans oranları monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre sırasıyla bir hafta için 0,81’e karşın 0,59 ve bir ay için 0,75’e karşın 0,47 olarak bulundu (40). Daha yeni bir çalışma 1468 ikiz çiftinde birkaç günlük, bir haftadan fazla ve 1, 3 veya 6 aydan fazla süreli yorgunluk varlığını araştırdı (41). Kısa süreli yorgunluk için genetik aktarımın yüksek olduğu ve etkili çevresel faktörlerin olmadığı fakat uzun süreli yorgunluk için çevresel faktörlerin oldukça etkili ve genetik katkının orta derecede olduğu bildirildi (41). Çocuklarda yapılan bu çalışmada (41) ve 1004 yetişkin ikiz çiftiyle yapılan çalışmada (37) kronik yorgunluğun depresyon, anksiyete veya psikolojik huzursuzluğun bir parçası olup olmadığı da incelenmiş olup, kronik yorgunluğun kalıtlılabilir olduğu ve bunun psikolojik nedenlerden bağımsız olduğu, yani depresyonun bir çeşidi olmadığı düşünölmüştür. İkizlere ilişkin familyal ve çevresel etkenleri belirlemek üzere yapılan genetik çalışmalar arasında şu ana kadar evlatlık çalışmaları bulunmamaktadır.

CFS hastalarının çeşitli gruplarında gen ifadesi ve tek nükleotid polimorfizmleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur, ancak az sayıda hastada gerçekleştirilmişlerdir ve bunlardan elde edilen bulgular tutarlı değildir (42-46).

Sonuç olarak, CFS patogenezinde genetik faktörler kadar çevresel faktörler de önemlidir ama bunu teyid etmek için daha geniş popölyasyonda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. Merkezi sinir sistemi anormallikleri

CFS hastaları tarafından bildirilen birçok semptom (bitkinlik, sersemlik hissi, bilişsel bozukluklar, başağrıları) patogeneizde MSS'nin işe karıştığını düşündürdüğü için yapısal ve fonksiyonel birçok MSS araştırması yapılmaktadır: Beyin görüntüleme, bilişsel testler, nöropeptid ölçümleri, nörotransmitterler ve otonomik sistem değerlendirmesi gibi.

a. Beyin görüntüleme çalışmaları

Beyin görüntüleme çalışmaları sadece hastalar ve kontroller arasında morfolojik farklılıkları incelemekle kalmamış, aynı zamanda CFS'nin zihinsel yorgunluk ve kompleks semptomlarıyla ilişkili beyinde oluşan değişiklikleri de incelemiştir.

CFS hastalarında beyin kan akımını değerlendiren çalışmalarda farklı bulgular elde edilmiştir. Tek foton emisyonu bilgisayarlı tomografi (Single Photon Emission Computed Tomography-SPECT) çalışmalarından bazıları hipoperfüzyonun global olduğunu (47, 48), bazıları ise anterior singulat ve beyin sapı gibi bölgelere sınırlı olduğunu (49, 50) bildirmiştir. Kortikal kan akımı mutlak değerini ölçmek amacıyla SPECT'e alternatif olarak ksenon-bilgisayarlı tomografi kullanan araştırmacılar CFS hatalarında kan akımını orta serebral arter tarafından beslenen alanlarda bilateral azalmış buldular (51). Bununla birlikte, monozigotik ikizlerle yapılan bir çalışmada CFS'li ikiz ile sağlıklı ikiz arasında beyin kan akımlarının farklı olmadığı bulundu (52).

Beyin perfüzyonunda gözlenen anormallikler beyin metabolizmasıyla ilişkili araştırmalara ön ayak olmuştur. [¹⁸F]Fluor deoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (Positron Emission Tomography-PET) beyin metabolizmasını ölçmek için kullanılmış ve CFS hastalarının sağ mediofrontal korteksi ve beyin sapında anlamlı hipometabolizma bulunmuştur (53). Bu bulgu perfüzyon SPECT çalışmasıyla (49) birlikte değerlendirildiğinde beyin sapı hipometabolizması CFS'nin in vivo teşhisinde bir işaretleyici gibi görünmektedir (54). Daha yeni bir çalışmada ventriküler laktat konsantrasyonları CFS'li hastalarda yüksek bulunmuş ve bu bulgu azalmış beyin kan akımıyla uyumlu olarak değerlendirilmiştir (55).

CFS'li hastaların Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging-MRI) ile ölçülen beyin hacimlerinde kontrollerle karşılaştırıldığında hem beyaz hem de gri cevherle ilişkili anlamlı anormallikler olduğu bildirilmiştir. Elli iki CFS

hastasında yapılan bir çalışmada beyaz cevherde artmış T₂ sinyalleri ve ventriküler veya sulkuslarla ilgili genişleme bulunmuştur (56). Başka bir çalışma 28 CFS hastasında global gri cevher hacminde anlamlı azalma bildirmiştir (57). Gri cevherin bilateral prefrontal korteks hacminde azalma bildiren benzer bir çalışma da vardır (58). İlginç şekilde bir çalışmada, MRI ile CFS'lilerin hipokampal hacimlerinde farklılık bulunmamış fakat proton manyetik rezonans spektroskopisi (¹H-MRS) ile nöronal yoğunluğun göstergesi olduğu düşünülen N-asetilaspartat (NAA) düzeylerinde anlamlı azalma bulunmuştur (59). Bilişsel davranışçı tedavi (BDT) uygulanan CFS hastalarında gri cevher hacim artışı olduğu da bildirilmiştir (60).

CFS hastalarında işlevsel görüntüleme çalışmaları da yapılmıştır. Hızlı olaya-ilişkin fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (functional Magnetic Resonance Imaging-fMRI) çalışmalarından birinde motor ve görsel ödevlerdeki performans incelenmiş, ödevlerde yanlış yapıldığında sağlıklı kontrollerdekinden farklı olarak CFS'li hastalarda ventral anterior singulat korteksin aktive olmadığı tesbit edilmiştir (61). Bu bulgu CFS'li hastalarda motor planlama bozukluğu olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Yine bir fMRI çalışması CFS'li hastalarda frontal ve parietal kortekslerde kompleks işitsel bilginin işlenmesinin, sağlıklı insanlara nazaran zorluk arzettiğini ortaya koymuştur. Bu bulgu CFS hastalarının subjektif bilişsel zorluklarının objektif delili olarak yorumlanmıştır (62). Bütün bu sonuçların klinik geçerliliği aydınlatılmayı beklemektedir.

b. Nöropsikolojik çalışmalar

Bilişsel problemler CFS hastaları tarafından bildirilen en sakatlayıcı semptomlardandır. Hastaların %85'i dikkat, konsantrasyon, hafıza ve problem çözme bozukluklarından şikayet eder (63).

Zihinsel bitkinlik ve bilişsel işlevler arasında birliktelik olup olmadığı araştırma grupları tarafından sağlıklı bireylerde ve CFS'li hastalarda incelenmiş olup, yapılan çalışmalar CFS'de dikkat, bilgi işleme hızı ve bilginin doğru işlenmesi gibi bilişsel alanlarda bitkinlikten bağımsız şekilde bozulmalar olduğunu desteklemiştir (64). Hastaların hem basit hem de seçime dayalı tepki sürelerinde azalmalar (65), ayrıca sözel akıcılık, hafıza, motor hız, dikkatin sürdürülmesi ve bilgi işleme hızı gibi alanlarda bozulmalar bildirilmiştir (66-69). Bazı çalışmalarda sözel ve sözel olmayan hafıza görevlerindeki yetersizlikler vurgulanmıştır (70, 71).

Araştırmacıların bir kısmı CFS'de gerçekten bilişsel bozulma olup olmadığını tartışmıştır (72, 73), çünkü hastaların subjektif olarak bildirdiği bilişsel yetersizliklerle objektif olarak ölçülen bilişsel bozukluklar arasında uyumsuzluk vardır (74). CFS'de bilişsel işlevleri ölçmekte kullanılan görevlerin yeterince duyarlı olmayabileceği de öne sürülmüştür ve yazarlar daha özgül değerlendirmelerin gerekliliğini vurgulamıştır (75). Ayrıca sosyodemografik özellikler, zeka, anksiyete ve depresyon da bilişsel performansı etkilemektedir ve bunların da yapılacak çalışmaların metodolojisinde göz önünde bulundurulması gereklidir (64).

Bilişsel işlevlerle etkileştiği bilinen faktörleri de değerlendiren yeni çalışmalar hafıza, dikkat ve bilgi işleme hızında bozukluklar olduğunu doğrulamıştır (64, 76, 77). CFS'de bilişsel bozukluklar psikiyatrik komorbiditeden, ilaç kullanımından ve sosyodemografik özelliklerden bağımsız olarak mevcuttur (78). Çocuklarda da CFS'nin dikkati sürdürme, dikkat odağını değeriftirme ve işitsel öğrenme alanlarında bozulmalara yol açarak okul başarısızlığına neden olduğu bildirilmektedir (79).

c. Nöroendokrin alışmalar

i) HPA eksen

Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromunda Addison hastalığı (80), glukokortikoid kesilmesi (81) ve bilateral adrenaektomi (82) gibi dolaşımda düşük kortizole sebep olan durumlardakine benzer klinik gözlemler olmuştur. Bu durumların ortak noktası sakatlayıcı bitkinlik, artralji, myalji, uyku bozuklukları yanında duygudurum bozukluğu gibi CFS'de görülen semptomlardır (83). Bu durum HPA eksen işlevlerinin CFS ile ilişkilendirilmesine yol açmıştır. HPA eksen işlevi bazal, uyarıma cevap, sirkadiyen ritim ve geri bildirim özellikleri için değerlendirilmiştir.

HPA eksenin bazal işlevini değerlendiren çalışmalarda kan, idrar ve tükürükte kortizol ölçülmüştür. Kan alınarak yapılan çalışmaların işlemin kendisinin ve hastahane de bulunmanın uyarıcı etkisi nedeniyle komplike olduğu, idrarda ölçülen kortizolün ise dolaşımdaki kortizol yeterince göstermediği ve tükürükte ölçülen kortizolün ise hem noninvazif olması hem de dolaşımdaki kortizol daha doğru göstermesi nedeniyle daha değerli olduğu bildirilmektedir (32). Kan (Tablo 1), idrar (Tablo 2) ve tükürük (Tablo 3) rneklerinde kortizol ölçümü yapılan çalışmalar tablolarında sunulmuştur. Çalışmaların yaklaşık yarısı CFS'de azalmış kortizol düzeyi

göstermektedir. Sadece bir çalışma tükürükte kortizolün yüksek düzeylerini bildirilmiştir (84). Bunların dışındaki çalışmalar herhangi bir farklılık bildirmemiştir. Genel olarak CFS'de bazal kortizol düzeyleriyle ilgili bulgular tutarlı değildir.

Tablo 1. HPA eksen işlevi bazal çalışmaları; seri kan örnekleri

Çalışma	Denekler	Hastalık süresi	Komorbid psikiyatrik hastalık (Eğer varsa, değerlendirme yöntemi)	Yöntem	CFS'de kortizol bulguları
Demitrack ve ark. (85)	19 CFS (CDC) 18 sağlıklı	7.2 yıl	Hayat boyu tanılar: 7 major depresyon, 4 anksiyete, 1 somatizasyon bozukluğu (DIS)	3 örnek, saat 2000'de	Düşük
Moorkens ve ark. (86)	29 CFS (CDC) 9 sağlıklı kontrol	1.5 yıl	Majör psikiyatrik bozukluklar dışlanmış (yapılandırılmış görüşme yok)	5 örnek, saat 2200 ve 0600 arasında	CFS'de düşük peak kortizol
Hamilos ve ark. (87)	7 CFS (CDC) 7 kontrol 7 depresif 7 allerji	?	2/7 CFS'lide major depresyon, 1/7 CFS'lide panik bozukluğu (DIS)	7 örnek, 24 saat boyunca	CFS'de düşük peak kortizol
MacHale ve ark. (88)	30 CFS (CDC) 15 sağlıklı	5.2 yıl	Depresyon dışlanmış (SADS)	2 örnek, saat 0800 ve 2200'de	Fark yok (fakat CFS'de diurnal varyasyon azalmış)
Racciatti ve ark. (89)	24 CFS (CDC) 5 depresif 16 sağlıklı	?	Veri yok	6 örnek, 24 saat boyunca	Fark yok
Altemus ve ark. (90)	19 CFS (CDC) 19 sağlıklı	3.7 yıl	3 CFS'lide halen anksiyete bozukluğu, 11 CFS'lide somatoform ağrı bozukluğu; depresyon dışlanmış, fakat ortalama HDDÖ = 13.8 (DIS)	5 örnek, saat 0830 ve 0930'da	Fark yok
Di Giorgio ve ark. (91)	15 CFS (CDC) 10 sağlıklı	?	Psikiyatrik komorbidite yok (SSI-CFS kullanılarak psikiyatrist tarafından değerlendirme)	24 saat boyunca 15 dakikada bir	Fark yok

HDDÖ, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği; DIS, tanısal görüşme şeması; SADS, affektif bozukluklar ve şizofreni için şema.

Tablo 2. HPA eksen işlevi bazal çalışmaları; idrar örnekleri

Çalışma	Denekler	Hastalık süresi	Komorbid psikiyatrik hastalık (Eğer varsa, değerlendirme yöntemi)	Yöntem	CFS'de kortizol bulguları
Demitrack ve ark. (85)	19 CFS (CDC) 18 sağlıklı	7.2 yıl	Hayat boyu tanılar: 7 major depresyon, 4 anksiyete, 1 somatizasyon bozukluğu (DIS)	UFC, 4 gün boyunca	Düşük
Scott ve Dinan (92)	21 CFS (CDC) 10 depresif 15 sağlıklı	?	5 CFS'lide depresyon (yapılandırılmamış psikiyatrik görüşme)	24 saatlik UFC	Düşük Depresif olan ve olmayan CFS'liler arasında fark yok
Cleare ve ark. (93)	121 CFS (CDC) 64 sağlıklı	5.4 yıl	32 güncel psikiyatrik komorbidite, 59 hayat boyu psikiyatrik komorbidite (SSI-CFS kullanılarak psikiyatrist tarafından değerlendirme)	24 saatlik UFC	Düşük Depresif olan ve olmayan CFS'liler arasında fark yok
Cleare ve ark. (94)	37 CFS (CDC) 28 sağlıklı	3.6 yıl	Psikiyatrik komorbidite yok (SSI-CFS kullanılarak 2 psikiyatrist tarafından değerlendirme)	24 saatlik UFC	Düşük
Hamilos ve ark. (87)	7 CFS (CDC) 7 kontrol 7 depresif 7 allerji	?	2/7 CFS'lide major depresyon, 1/7 CFS'lide panik bozukluğu (DIS)	24 saatlik UFC	Fark yok
Young ve ark. (95)	22 CFS (CDC) 22 sağlıklı	2.5 yıl	Depresyon ve anksiyete dışlanmış (SCAN)	24 saatlik UFC	Fark yok
Jerjes ve ark. (96)	15 CFS (CDC) 20 sağlıklı	2.7 yıl	Psikiyatrik komorbidite yok (SSI-CFS kullanılarak psikiyatrist tarafından değerlendirme)	0900-1800 arası	Fark yok

DIS, tanısal görüşme şeması; SSI-CFS, CFS için yarı yapılandırılmış görüşme (97); SCAN, nöropsikiyatri için yapılandırılmış klinik değerlendirme; UFC, idrar serbest kortizolü.

Tablo 3. HPA eksen işlevi bazal çalışmaları; tükürük örnekleri

Çalışma	Denekler	Hastalık süresi	Komorbid psikiyatrik hastalık (Eğer varsa, değerlendirme yöntemi)	Yöntem	CFS'de kortizol bulguları
Wood ve ark. (84)	10 CFS (CDC) 10 sağlıklı	3.75 yıl	Depresyon dışlanmış (SSI-CFS kullanılarak psikiyatrist tarafından değerlendirme, fakat 5/10 hastada yüksek Beck Depresyon puanları)	Saatlik 16 örnek, saat 0700 ve 2200 arasında	Yüksek
Strickland ve ark. (98)	14 CFS (CDC) 26 depresif 131 sağlıklı	?	10 CFS'lide depresyon (LSA)	2 örnek, ardışık günlerin sabahında	Düşük
Young ve ark. (95)	22 CFS (CDC) 22 sağlıklı	2.5 yıl	Depresyon ve anksiyete dışlanmış (SCAN)	4 örnek, saat 0800 ve 2000 arasında	Fark yok
Gaab ve ark. (99)	21 CFS (CDC) 21 sağlıklı	5.6 yıl	7 geçmiş depresyon öyküsü, 4 geçmiş anksiyete öyküsü, 1 güncel depresyon (DIA-X)	Uyanma eğrisi (uyandıktan 1, 15, 30, 45 ve 60 dakika sonra) Günlük eğri (4 örnek, saat 0800-2000 arasında)	Fark yok Fark yok
Cleare (100)	56 CFS (CDC) 38 sağlıklı kontrol	5.2 yıl	%40'ında depresyon (SCAN)	Uyanma eğrisi (uyandıktan 1, 10, 20, 30 ve 60 dakika sonra) Günlük eğri (4 örnek, saat 0800-2000 arasında)	Düşük Kontrollerle karşılaştırıldığında fark yok, fakat bilişsel davranışçı terapiden sonra artmış düzeyler Komorbid depresyonun etkisi yok
Jerjes ve ark. (96)	15 CFS (CDC) 20 sağlıklı	2.7 yıl	Psikiyatrik komorbidite yok (SSI-CFS kullanılarak psikiyatrist tarafından değerlendirme)	Tek örnek, saat 0900'da	Düşük

SSI-CFS, CFS için yarı-yapılandırılmış görüşme (97); DIA-X, Dia-X görüşme şeması (101); SCAN, nöropsikiyatri için yapılandırılmış klinik değerlendirme; LSA, Lewis'in standardize değerlendirmesi (102).

HPA eksen hipotalamus ve hipofiz işlevinin değerlendirilmesinde uyarım amacıyla insülin tolerans testi (ITT), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), desmopressin (DDAVP) kullanılmış, baskılanması için deksametazon süpresyon testi (DST) yapılmış ve adrenal bez işlevini ölçmekte ACTH kullanılmıştır (Tablo 4). ITT çalışmalarından birinde azalmış ACTH cevabı bulunmuş (103), ancak diğerlerinde kontrollerle hastalar arasında farklılık bulunmamıştır (86, 94, 104). Bu bulgular CFS'de HPA eksenin düzenlenmesinin bozuk olduğunu desteklememektedir, fakat ITT'nin ince farklılıkları belirlemek için uygun olmayabileceği öne sürülmüştür (32). CRH'nin kullanıldığı uyarım çalışmalarının ikisinde anlamlı derecede daha düşük ACTH cevabı bulunmasına (85, 105) karşın diğer iki çalışmada farklılık bulunmamıştır (94, 106). Altemus ve arkadaşları vazopressin'e (AVP) ACTH cevabının hipotalamik CRH düzeylerinin dolaylı bir göstergesi olduğunu öne sürmüşler, CFS'de AVP'ye ACTH cevabının azalma eğilimi gösterdiğini bulmuşlar ve bu bulguyu hipotalamik CRH düzeylerindeki genel azalmaya bağlamışlardır (90).

Scott ve arkadaşları (107) endojen AVP'deki bir defisit CRH testinde azalmış ACTH cevabına katkıda bulunmuş olabileceği hipotezini alternatif olarak öne sürdüler. Bu araştırmacılar bir AVP analogu olan DDAVP ile CRH'yi birlikte kullandıklarında CRH testinde körleşmiş ACTH cevaplarının normalleştiğini buldular. Buradan hareketle CFS'de AVP yetersizliği ve hipofizer AVP reseptörlerinde bir up-regülasyon olabileceğini öne sürdüler. CFS'de nalokson (108), egzersiz ve sosyal stres (103) gibi başka stresörlere karşı da körleşmiş ACTH cevabı bildirilmiştir. CFS'de glukokortikoidlerin negatif geribildirim etkisine hipofizer düzeyde artmış bir duyarlılık mevcuttur. Düşük doz deksametazon (0,5 mg) uygulamasından sonra tükürük serbest kortizol düzeyinde belirgin ve uzamış bir azalma bildirilmiştir (99). Bununla uyumlu şekilde, düşük doz deksametazon ile CRH'nin kombine testinde kontrollerle karşılaştırıldığında CFS hastalarında tükürük serbest kortizol düzeyleri daha düşük bulunmuştur (109).

Bahsedilen uyarım testlerinde ACTH ve kortizol cevapları arasında bir tutarsızlık gözlenmektedir. Yani, CFS hastalarındaki azalmış ACTH cevabı; i) daha düşük kortizol cevaplarıyla (fakat iki değişken arasında korelasyon olmadan) (105), ii) farksız kortizol cevaplarıyla (85, 103, 108) ve iii) tükürük kortizolünün daha yüksek olmasıyla (103) birlikte. Bu konuyu açıklığa kavuşturmak ve CFS'de adrenal işlevleri incelemek amacıyla ACTH uyarım çalışmaları yapılmıştır. İki çalışmada 1 µg ve daha yüksek dozda ACTH kullanılmış, adrenal yetmezliğin CFS'de önemli bir rol oynamadığını düşündürür şekilde hastalar ve kontroller arasında kortizol cevapları farksız bulunmuştur (110, 111). Tersine, ACTH testinde azalmış kortizol cevapları bulan araştırmacılar (85, 112) CFS'de azalmış hipofizer ACTH uyarımına ikincil adrenal rezervin küçüldüğünü öne sürdüler. Bunu destekler şekilde BT görüntüleme adrenal bezlerin boyutlarında küçülme bildirilmiştir (113). Fakat başka bir çalışmada adrenal bez boyutlarının CFS'li hastalar ve kontroller arasında farklı olmadığı da bildirilmiştir (114). Çalışmalar arasındaki farklılıklar aydınlatılmayı beklemektedir.

Tablo 4. CFS'de HPA eksenle ilişkili uyarım ve geribildirim testlerinin gözden geçirilmesi

Yazar	Denekler	CFS süre (yıl)	MDB	Uyarım	Testin zamanı	ACTH ¹	Kortizol ¹	
Demitrack ve ark. (85)	19 CFS 18 KON 12 CFS 10 KON	7.2	3 ²	oCRH (1 µg/kg)	2000	daha düşük (net)	fark yok (plazma)	
				?	ACTH (0.003, 0.01 µg/kg)	1800	-	daha yüksek (net, plazma)
					ACTH (0.1, 1 µg/kg)	1800	-	daha düşük (net, plazma)
Scott ve ark. (105)	14 CFS 14 KON	4.8	Yok	oCRH (100 µg)	1300	daha düşük (net)	daha düşük (net, plazma)	
Scott ve ark. (108)	13 CFS 13 KON	4.8	Yok	nalokson (125 µg/kg)	1300	daha düşük peak ACTH ve EAA (net?)	fark yok (plazma)	
Scott ve ark. (107)	13 CFS 13 KON	5.0	Yok	oCRH (100 µg)	1300	daha düşük (net)	daha düşük (net, plazma)	
				DDAVP (10 µg)	1300	fark yok	fark yok (plazma)	
				DDAVP (10 µg) + oCRH (100 µg)	1300	fark yok	fark yok (plazma)	
Altemus ve ark. (90)	19 CFS 19 KON	3.7	Yok	AVP (1 mIU/kg/dk, 1 saat)	0930	etkileşim bozukluğu ve ACTH; azalmış peak değere doğru eğilim	etkileşim bozukluğu ve kortizol (plazma)	
Inder ve ark. (106)	12 CFS 11 KON	?	Yok	oCRH (1 µg/kg)	1000	fark yok	fark yok (plazma)	
				nalokson (125 µg/kg)	1000	fark yok	fark yok (plazma)	
Cleare ve ark. (94)	37 CFS 28 KON	?	Yok	hCRH (1 µg/kg)	0900	fark yok	daha düşük kortizol (net, plazma; ACTH ile eşdeğişken olarak)	
				ITT (0.15 U/kg)	0900	fark yok	fark yok (plazma)	
Beam ve ark. (104)	9 CFS 10 KON	5.4	Yok	ITT (0.15 veya 0.1 U/kg)	1000	fark yok	fark yok (plazma)	
Moorkens ve ark. (86)	73 CFS 21 KON	1.5	Yok	ITT (0.15 U/kg)	Değişken	fark yok	fark yok (plazma)	
Gaab ve ark. (99, 103)	21 CFS 20 KON	5.6	1	ITT (0.15 U/kg)	0900	daha düşük (net ve toplam)	daha yüksek kortizol (net, tükürük; zaman etkisiyle grup)	
				TSST	0900-1000	daha düşük (toplam)	fark yok (plazma veya tükürük)	
				Cycle testi	1400	daha düşük (toplam)	fark yok (plazma veya tükürük)	
				DST (0.5 mg)	-	-	hipersupresyon (tükürük)	
Van Den Eede ve ark. (109)	34 CFS 25 KON	2.7	Yok	Uyanma DEX (0.5 mg) + hCRH (100 µg)	Uyanma 1500 (CRH)	-	fark yok (tükürük)	
							daha düşük kortizol (toplam, tükürük) ³	
Scott ve ark. (112)	20 CFS 20 KON	?	3	ACTH (1 µg)	1400	-	daha düşük peak kortizol (net, plazma)	
Hudson ve ark. (111)	20 CFS 20 KON	?	Yok	ACTH (1 µg)	1200	-	fark yok (plazma)	
Gaab ve ark. (99)	18 CFS 18 KON	5.6	1	ACTH (1.25 µg)	1400	-	fark yok (plazma veya tükürük)	
				ACTH (225 µg)	1500 ?	-	fark yok (plazma veya tükürük)	

KON = Kontrol; DST = deksametazon supresyon testi; hCRH veya oCRH = insan veya domuz kortikotropin-salgılatıcı faktör; ITT = insülin tolerans testi; MDB = major depresif bozukluk (güncel); TSST = Trier Sosyal Stres Testi.

¹ Kontrollerle karşılaştırıldığında CFS hastalarında bulgular; 'net' hormonun değerindeki artışı göstermektedir (bazal değer için düzeltilmiş). ² Hamilton Depresyon Ölçeği Puanı >16. ³ Net tükürük kortizol cevapları hastalarda daha düşük, fakat istatistiksel olarak anlamlı değil.

Zona fasikulata'da üretilen glukokortikoidlerin aksine, adrenal glandların zona retikularis'inde üretilen DHEA ve onun sülfat türevi DHEAS de CFS hastalarında araştırılmıştır. Bu hormonlar zayıf androjendir ve insanlarda en fazla miktarda bulunan steroiddir (115). DHEA kortizolden çok daha fazla miktarlarda üretilen bir hormondur ve üretimi yaşla azalır. Bu sebeple yaşla ilişkili problemlerde (koroner arter hastalığı, hafıza bozukluğu ve tip 2 diyabet gibi) düzeyleri düşüktür (116, 117). DHEA ve DHEAS'ın esas rolü bilinmemekle beraber, bazı hormonlarla duygudurumu ve enerji arasında birtakım teorik bağlantılar vardır. Örneğin büyük ölçekli bir çalışmada, DHEA ve DHEAS düzeyleri depresyon puanlarıyla negatif korelasyon göstermiştir (118) ve depresif bozukluğun DHEA ile tedavisi başarılı olmuştur (119). Ayrıca Adison hastalığında DHEA replasman tedavisinin hidrokortizon tedavisinden daha fazla psikolojik iyilik hali oluşturduğu da bildirilmiştir (120). Bu ilk çalışmaları takiben DHEA ve DHEAS ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu hormonların nöroprotektif, nörogenезisi uyarıcı, apoptozu önleyici, antioksidan, bilişsel işlevleri güçlendirici, antiinflamatuvar, antiglukokortikoid ve stres karşıtı etkileri olduğu öne sürülmüştür (121). Ancak çalışmalardan elde edilen bulgular tutarlı değildir ve neden-sonuç ilişkisi kurmaya yetecek delillerin sağlanması için çalışmalara ihtiyaç vardır (121).

CFS'de DHEA ve DHEAS düzeylerini inceleyen çalışmaların önemli bulguları Tablo 5'de verilmektedir. Bulguların farklılığı bir kez daha dikkat çekmektedir. Bazı CFS çalışmalarında DHEA'nın düşük bulunması (115) DHEA'nın tedavi aracı olarak denenmesine yol açmıştır (122). DHEA tedavisinin CFS belirtilerinde anlamlı azalmalara yol açtığı bildirilmiştir (123). Scott ve ark. (115) çalışmasında ACTH stimülasyonundan 30 dakika sonra sağlıklı kontrollerde, homeostazisin bir ölçüsü olan DHEA/Kortizol molar oranlarında önemli bir düşüş gözlemlendiği halde, CFS hastalarında bunun olmadığı tesbit edilmiştir. Bu bulgu "strese cevap olarak kortizole doğru olması gereken metabolik kaymanın CFS hastalarında yeterince olmadığı" şeklinde açıklanmıştır. Daha yeni bir çalışmada, galantamin hidrobromid tedavisine cevap veren hastalarda tedavi öncesinde yüksek bazal DHEAS düzeyleri ve DHEAS/kortizol oranları olduğu, tedaviyle bu parametrelerin normale döndüğü ve tedavi öncesinde yüksek bulunan DHEAS düzeyleri ve DHEAS/kortizol oranlarının tedaviye cevabın bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (124). Mevcut bulguların ne

anlama geldiği ve CFS'de bu hormonların muhtemel rolleri aydınlatılmayı beklemektedir.

Tablo 5. DHEA/DHEAS çalışmaları

Çalışma	Denekler	Hastalık süresi	Komorbid psikiyatrik hastalık (Eğer varsa, değerlendirme yöntemi)	Yöntem	CFS hastalarında kortizol bulguları
Kuratsune ve ark. (125)	17 CFS (CDC) ? 35 sağlıklı 49 CFS (CDC) ? 35 sağlıklı	?	Veri yok Veri yok	1 kan örneği, saat 0900'da Gece boyunca idrar toplanması	Bazal DHEA: fark yok Bazal DHEAS: düşük 17-ketosteroidsülfat: düşük
De Becker ve ark. (126)	22 CFS (CDC) ? 14 sağlıklı	?	Primer psikiyatrik bozukluklar dışlanmış	1 kan örneği, saat 0900'da 250 µgACTH (Synacthen) uyarım testi	Bazal DHEA: fark yok DHEA cevabı: CFS'de Düşük
Scott ve ark. (127)	15 CFS (CDC) ? 15 major depresyon 11 sağlıklı	?	Komorbid psikiyatrik hastalık yok (SCID)	1 kan örneği, saat 1200-1400	Bazal DHEA: CFS'de düşük (hem sağlıklı hem de depresif kontrollere göre) Bazal DHEAS: CFS'de düşük (sağlıklı kontrollere göre)
Scott ve ark. (115)	19 CFS (CDC) ? 10 sağlıklı	?	Komorbid psikiyatrik hastalık yok (SCID)	1 kan örneği, saat 1200'de 1-µg ACTH (Synacthen) uyarım testi	Bazal DHEA: fark yok DHEA cevabı: fark yok DHEA/kortizol oranı: bazalde fark yok, fakat zamanla değişimde farklılaşma eğilimi
Otteweller ve ark. (128)	17 CFS 14 sağlıklı	Tümü <6 yıl (ortalama verilmemiş)	Hastalık başlangıcından 5 yıl öncesine kadar major psikiyatrik tanı yok; 9/17 CFS'lide güncel major depresyon (Q-DIS).	1 kan örneği— zaman belirtilmemiş Tükenene kadar egzersiz	Bazal DHEAS: fark yok DHEAS cevabı: fark yok
Van Rensburg ve ark. (129)	15 CFS (CDC) ? 15 sağlıklı	?	Veri yok	1 kan örneği, saat 0830'da	Bazal DHEAS: düşük [CFS'li kadınlar (n = 10) ve kontrol kadınlar (n = 10)]
Cleare ve ark. (130)	16 CFS (CDC) ? 16 sağlıklı	2,5 yıl	Komorbid psikiyatrik hastalık yok (SSI-CFS kullanılarak 2 psikiyatrist tarafından değerlendirme)	1 kan örneği, saat 0900'da 1-µg/kg CRH uyarım testi	Bazal DHEA: yüksek Bazal DHEAS: fark yok DHEA cevabı: fark yok
Turan ve ark. (124)	29 CFS (CDC) ? 20 sağlıklı	6,7 yıl	Komorbid psikiyatrik hastalık yok	1 kan örneği, saat 0800'de	Bazal DHEAS: fark yok Bazal DHEAS/kortizol oranı: yüksek

SCID, DSM-III-R için yapılandırılmış klinik görüşme; Q-DIS, hızlı tanısız görüşme şeması; SSI-CFS, CFS için yarı yapılandırılmış görüşme (97).

ii) Diğer endokrin değişiklikler

CFS'de belirtilerin multisistemik olması belirtilerle ilgili olabilecek çok sayıda parametrenin araştırılmasına yol açmıştır. Ayrıca benzer belirtilerle seyreden hastalıklarda gözlenen etyopatogenetik mekanizmalar da araştırılmıştır.

Somatotropinin uyku bozuklukları ve myalji ile bağlantılı olduğu kabul edilmektedir ve CFS'de araştırılması düşük büyüme hormonu bulgularının yer aldığı fibromyalji literatürüne dayanır (131). Yine yetişkinlerde bitkinlik ve myalji gibi semptomlar büyüme hormonu eksikliği ile birlikte (132). CFS'de büyüme hormonu ile onun periferik mediyatörleri olan IGF-1 ve IGF-2 düzeylerinin düşüklüğünü bildiren çok az çalışma vardır (133). IGF-1 düzeylerinin kontrollerle karşılaştırıldığında CFS'li hastalarda farklı olmadığı kanaati daha yaygındır (86, 91, 134-136). Somatotropin bir stres hormonu olmasına rağmen, onun major mediyatörü olan IGF-1 fonksiyonu açısından CFS'li hastalar özellik göstermiyor gibi görünmektedir.

Leptin iştah ve vücut ağırlığı ile yakından bağlantılı yeni keşfedilen bir hormondur. Psikiyatrik komorbiditesi olmayan ve ilaç almayan 32 CFS'li hastada yapılan bir çalışmada kontrollerle hastalar arasında bir fark bulunmamıştır (137).

CFS'de bildirilen uyku bozukluklarıyla ilişkili olabileceği düşüncesiyle uyku-uyanıklık döngüsünde etkileri olan melatonin de araştırılmıştır. İlk çalışmalar melatonin düzeylerini kontrollerden farksız (138) ya da daha yüksek (139) bildirmiştir. Bu çalışmalarla uyumlu olarak ne melatoninin ne de fototerapinin CFS'de yararlı olmadığı da bildirilmiştir (140). Bu bulgulara dayanarak CFS'li hastalarda melatonin tedavisinin gereksiz olduğu belirtilmiştir (32). Ancak daha sonra melatonin tedavisinin hayat kalitesini, bilişsel işlevleri, yorgunluğu ve aktiviteyi olumlu etkilediğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (141, 142).

d. Otonomik sistem çalışmaları

Çok sayıda araştırma CFS'de vasküler sistemin ve vasküler sistemi düzenleyen otonomik sinir sisteminin, özellikle ayağa kalkma sırasındaki anormalliklerine yaygın olarak işaret etmiştir (143-156). Fakat otonomik disfonksiyon tüm hastalarda görülmemektedir (157). Otonomik disfonksiyon "tilt-table" testi ile gösterilir. Bu testle gösterilen bradikardi ile birlikte hipotansiyon (vazovagal reaksiyon) veya taşikardi ile birlikte hipotansiyon (vazodepresör reaksiyon) CFS hastalarındaki patofizyolojinin bir kısmını açıklar (158). CFS hastalarının bir kısmında mevcut nörojenik hipotansiyonun sıvı, tuz ve fludrokortizon tedavisi ile düzeldiğine dair veriler mevcuttur (159).

e. Nörotransmitterler

Beyinde HPA eksen ile serotonin sistemi arasında kompleks bir etkileşim vardır. Birçok çalışma glukokortikoidlerin santral serotonin nörotransmitter fonksiyonu üzerinde baskılayıcı etkiye sahip olduklarını göstermiştir (160). Diğer taraftan serotonin de hipotalamustaki CRH içeren hücreleri doğrudan etkileyerek ön hipofizden ACTH salınımını düzenler. HPA eksen hipokampustaki 5-hidroksitriptamin (5-HT) sistemleriyle de düzenlenebilir; 5-HT doğrudan ön hipofizden ACTH salınımını uyarır veya adrenal korteksten kortizol salınımının düzenlenmesinde yerel parakrin bir faktör olarak etki gösterir (160, 161). 5-HT agonistlerine prolaktin (PRL), ACTH ve kortizol cevapları ölçümleri hipotalamik nörotransmitter fonksiyonu için kabul edilebilir bir gösterge sağlar (122).

CFS'de 5-HT sisteminin hiperaktif olduğu bildirilmiştir (131, 162). Bu bulgu egzersizi takiben görülen normal yorgunluk sırasında 5-HT prekürsörü olan triptofanın plazma düzeyinde yükselme (163, 164); normal deneklere triptofan yüklenmesini takiben bilişsel bozukluklar, yorgunluk ve enerji azlığı (165); BOS'da 5-HT yıkım ürünü 5-hidroksiindolasetik asitin artmış düzeyleri (166); ve 5-HT salınımını uyarıcı ilaçlara CFS'li hastalarda artmış PRL cevabı (167) bildiren çalışmalar tarafından desteklenmektedir. 5-HT sistemi hiperaktif olmasına rağmen, CFS'de HPA eksenin aktivasyonunu sağlayamamaktadır (168). 5-HT_{1A} reseptörlerinin sayısında ve affinitesinde yaygın bir azalma CFS'li deneklerde bildirilmiştir (169).

CFS'li hastalarda, BOS'da ve plazmada norepinefrin yıkım ürünlerinin düzeylerinde belirgin bir azalma bulunmuştur (166). Bu durum norepinefrin düzeyi düşük atletlerde bitkinlik (aşırı antrenman sendromu) gelişmesiyle ilişkilendirilebilir (170).

Asetilkolin de CFS'de araştırılmıştır. Vagal ton, baroreseptör refleksler, nikotinik sempatetik gangliyonlarda ve nöromusküler kavşakta transmisyon asetilkolin tarafından düzenlenir. CFS'li hastalar trisiklik antidepressanların antikolinergik etkilerini tolere edemezler ve bu belirtiler CFS'nin belirtilerine benzer (171). CFS'de bilişsel işlevlerin bozulmasıyla ilgili şikayetlerin sık oluşu da bilişsel işlevlerin kolinerjik hipoteziyle tutarlıdır. Ayrıca stres durumlarında asetilkolin CRH salınımını kolaylaştırır, dolayısıyla kolinerjik defisit CFS'de olduğu varsayılan hipoaktif HPA eksen bulgusu ile uyumludur. Kolinerjik uyarım büyüme hormonu salınımını

artırarak periferik sinirler ve iskelet kaslarının rejeneratif işlevlerinde önemli bir rol oynayan IGF-1 düzeylerini yükseltir (172). Kolinerjik agonistler ve asetilkolinesteraz inhibitörleri CFS'de görülen uyku problemlerine yararlı olabilir (173). CFS'li hastalarda periferik kolinerjik vasküler sistemin artmış duyarlılığı ve bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan pridostigmin verildiğinde kolinerjik reseptörlerde yukarı-ayarlama olduğunu düşündürür şekilde büyüme hormonunun artmış cevabı bildirilmiştir (174). Bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan galantaminin CFS'de yararlı olduğu (175) ve olmadığı (173) bildirilmiştir. Bu durumun aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. İmmün sistem çalışmaları

CFS hastalarında birçok immün sistem çalışması yapılmış olmasına rağmen üzerinde fikir birliği oluşan pek az anormallik vardır. Ayrıca bulguların neden mi sonuç mu olduğu da açıklığa kavuşmamıştır. İmmünolojik çalışmalardan elde edilen bulgular aşağıdaki gibi özetlenebilir (176):

1. T hücrelerinde yüzey antijeni işaretleyicilerinin artmış aktivasyonu (Özellikle antijenik işaretleyicileri taşıyan CD8+ sitotoksik T hücrelerinin artması)
2. Natural killer hücre fonksiyonunda defisit
3. Birçok otoantikör artışı
4. Nötrofil apoptozisinin artışı
5. Antiviral defans yolunun monositlerdeki komponenti olan 2-5A sentataz/ribonükleaz L (RNase L)'in biyokimyasal ayarsızlığı
6. Proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve antiinflamatuvar sitokinlerin düzenlenme bozuklukları

4. Enfeksiyöz ajanlar

Ebstein-Barr virus, human herpes virus 6, grup B coxackie virus, human T-cell lymphotropic virus II, hepatitis C, enterovirusler, retrovirusler CFS'de etyolojik ajan olarak düşünülmüşlerdir (177). Fakat bugüne kadar CFS'den sorumlu bir virus izole edilmemiştir. Asiklovir veya interferon gibi antiviral ilaçlar CFS tedavisinde faydalı değildir (178). Tek bir virusun hastalığa sebep olmasından ziyade CFS'yi

birçok enfeksiyonun tetikleyebileceği veya semptomların alevlenmesine sebep olabileceği ileri sürülmektedir (31).

5. Uyku çalışmaları

CFS hastaları hem sağlıklı kontrollere hem de diğer kronik hastalara göre daha fazla uykuya dalma zorluğu, bölünmüş uyku ve gündüz uyuklama tarif ederler (179). Polisomnografik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir ama karakteristik olan non-REM uykusu esnasında “alfa dalgası karışması” ve “delta dalgası” (evre 4) uykusunun azalmasıdır (179-181). Uyku bozuklukları klinik tablonun ağırlığı ile korelasyon göstermemektedir (179). Bazı hastalarda da uyku apnesi tesbit edilmiştir (182). CFS'de görülen uyku anormalliklerinin hastaların psikolojik algılarından bağımsız şekilde hastalığın fiziksel tabiatını gösterdiği düşünülmektedir (183).

6. Egzersiz çalışmaları

CFS hastaları egzersiz entoleransından şikayet ederler, hatta minimal eforun semptomlarını ağırlaştırdığını söylerler ve bu sebeple hastalıkla başa çıkabilmek için istirahat saatlerini artırır, fiziksel aktiviteden kaçınırlar (184). Bir çalışma objektif “hareketi kaydetme” (actigraphic monitoring) yöntemini kullanarak CFS hastalarının kontrollerden önemli oranda daha az aktiviteye sahip olduklarını ve 1/4'ünün de tamamen inaktif olduğunu ortaya koymuştur (185). Bu sonuçlar objektif olarak CFS hastalarının semptomların şiddetlenmesini önlemek üzere fiziksel aktivitelerini azalttıklarını göstermektedir. CFS hastalarında egzersize laktik asit cevaplarının artmış olduğu (186), oksijen transport kapasitelerinin azalmış olduğu (187), kas hücrelerinde mitokondri sayısının azalmış (188) işlevinin bozuk (189) olduğu, egzersiz kapasitesinin azalmış olduğu (190) gösterilmiştir. Aerobik kapasiteyi ise normal (191) veya azalmış (192) olarak bulanlar vardır. Sonuç olarak CFS hastaları yaşa uygun maksimal kalp hızı gösterememektedirler (193) ve ölçülebilir efor kapasiteleri sedanter yaşayan kişilerinkinden daha düşüktür (194). Bütün bu sonuçlar fiziksel hareketsizlikten ziyade egzersiz kapasitesinin maksimumun altında kalması ile açıklanmaktadır (195).

7. Strese cevap sistemi

Strese cevap sistemini uyarıcı 2 ayrı kalitede “biyolojik acil durum reaksiyonu” vardır (*Selye'nin adaptasyon teorisi*) (196):

- ◆ Savaşma veya kaçma
- ◆ Durma veya çekilme veya donma

Birincisi sağlıklı organizmanın homeostatik cevabıdır. Stres sistemi bu cevabı veremeyen organizma ise ikincisini gösterir ki bu homeostatik olmayan yani patolojik bir dengenin sürdürüldüğü allostatik cevaptır ve organizmayı tehlikeye maruz bırakan bir cevaptır. CFS hastasının stres cevap sistemi ancak bu ikinci sınıf cevabı oluşturabilmektedir (197, 198). Gittikçe artan deliller CFS'in strese duyarlı bir sendrom olduğuna işaret etmektedir.

5) KLİNİK ÖZELLİKLER (EK 2)

CFS'de semptomlar rastgele bir araya gelmiş olmayıp özgün bir patern arzederler (4, 14). İsminden de anlaşılacağı gibi bitkinlik bu sendromun en belirleyici semptomudur. Bu hastalar premorbid olarak fiziksel kapasite ve enerjiye sahip tam aktif hayat stilleri olan insanlardır, çoğunlukla bitkinlikleri akut şekilde başlamıştır (199). Enfeksiyonlar veya diğer prodromal olaylar nöroimmünoendokrin ayarlayıcı sistemleri zorlayarak sendromu tetikleyebilir. Bu prodromal olaylar enfeksiyonlardan başka, yaşanmış yüksek düzeyde stres veya uzun süreli psikolojik zorlanma, aşılama, anestetikler, çevresel toksinler, kimyasallar, ağır metaller, fiziksel travmalar ya da cerrahi müdahaleler olabilir.

Başlatıcı olaydan sonra hastalar sağlıklarında progressif bir bozulma yaşarlarken özgün semptom kümesi geliştirirler. Hastalık başladıktan sonra ise fiziksel aktivite bitkinliği artırır ve iştahsızlık, bulantı, sersemlik hissi, kimyasallara karşı MSS intoleransı gibi diğer semptomları da şiddetlendirir (200). Aşırı duyuşal yüklenme hastayı bitkinleştirebilir ve hatta panik atak içine sokabilir. Kokulara, dokunmaya, sıcaklığa karşı aşırı hassasiyet, fotofobi, hiperakuzi ve çoğul kimyasal duyarlılık gelişmesi bu mekanizma ile ilişkilidir. Hastalığın ilerlemesi ile stres arasındaki korelasyon kuvvetlidir. CFS'in başlangıcı son 5 yıllık periyod içindeki yüksek düzeyde stres cevabı oluşturan hayat olayları ile %95 oranında beraberlik gösterir (5). Bu hastalarda fonksiyonda azalma yanında değişmez bir şekilde iyilik hissinde

azalma mevcuttur (201). Sonuçta CFS önemli bir fonksiyonel sakatlığa yol açar ve hayat kalitesini düşürür. Hastaların 1/3'ü çalışmaya devam edemez, diğer 1/3'ü ise sadece yarım-gün çalışabilir (2).

Hayat Kalitesi

CFS hastanın hayat kalitesi üzerinde dramatik etkilere sahiptir. CFS'li hastaların hayat kalitesi fiziksel semptomlarının ağırlığı ile korelasyon gösterir (5, 202).

Çalışmalar CFS hastalarında WHOQOL-100 (World Health Organization Quality of Life instrument) kullanılarak değerlendirilen hayat kalitesinin hayatın hemen hemen bütün alanlarında bozulduğunu ortaya koymuştur. Bunlar fizikî sağlık, hayatiyet, evde ve işte günlük rutini sürdürme, mobilite, iş ve gelir, sosyal ilişkiler, seks, spor ve eğlence aktiviteleri, kendine yetme, bağımsızlık hissi, kendine güven ve güvenlik hissi, pozitif düşünce, yeni bilgi ve beceriler edinme, hayattan tatmin olmadır. Fakat dinî inanç sistemi ve benlik algısının sağlam kalabileceği gösterilmiştir (5, 202). Semptomlar sosyal izolasyona yol açar (5, 202). CFS hastalarının hayat kalitesindeki bozulma diğer birçok kronik hastalıkta (depresyon, multipl skleroz, sarkoidoz, lupus eritematozus, psoriyazis, tip II diyabet, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, geçirilmiş akut myokard enfarktüsü gibi) olduğundan daha ağır olarak bulunmuştur (200).

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanı nörolojik (multipl skleroz gibi), enfeksiyöz (enfeksiyöz mononükleoz, CMV, toksoplazmozis, Lyme hastalığı, AIDS, tropikal ve parazitik enfeksiyonlar gibi), metabolik-endokrin, konnektif doku hastalıkları, lenfoma, diğer karsinomalar ve psikiyatrik bozuklukları içine alır (5).

Psikiyatrik bozukluklar

Üzerinde fikir birliği oluşmuş bir kimyasal işaretleyici bulunmadığı için CFS hastaları bazı araştırmacılar tarafından “psikiyatrik bozukluğu olanlar” olarak sınıflandırılmışlardır. Bunların bir kısmı da CFS'i somatizasyon bozukluğu, hipokondriyazis, genelleşmiş anksiyete bozukluğu, major depresyon veya atipik depresyon olarak teşhis etmişlerdir ya da hastaların temaruz yaptıklarını düşünmüşlerdir (31). Birçok bildiri CFS'in olduğundan daha az teşhis edildiğini ve bu hastaların yanlış olarak çeşitli psikiyatrik tanılar aldıklarını işaret etmektedir (15). CFS hastalarında depresyon oranı %25-76 arasında bildirilmiştir fakat psikiyatrik

komorbiditesi olmayan “saf” CFS vakaları da vardır (31). Açıklanamayan semptomların psikiyatrik bozukluğa atfedilmiş olması ihtimali, bu hastalarda psikiyatrik bozukluk tanısının fazlaca konulmuş oluşunu açıklayabilir (31). Yapılandırılmış görüşme teknikleri kullanan diğer çalışmalar CFS hastalarının psikiyatrik morbiditesini düşük bulmuşlardır (203-205). CFS'nin primer psikiyatrik hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması hastaların iyatrojenik travmalara maruz kalmasının önlenmesi açısından önemlidir.

a. Somatizasyon bozukluğu

CFS’de somatizasyon bozukluğu bildirileri iyi anlaşılabilen multisistem tutulumunu somatizasyon olarak değerlendirmekten kaynaklanabilir (31). CFS hastasının şikayetleri psikiyatrik değil fiziksel sebebe bağlı olarak değerlendirildiğinde bildirilen somatizasyon oranı dramatik şekilde düşmektedir (206).

b. Anksiyete bozuklukları

Panik bozukluk ve genelleşmiş anksiyete bozukluğu komorbid durum olarak CFS’de sık görülmektedir (203). Bu beraberlik gerçekte CFS ile anksiyete bozukluklarının nörobiyolojik benzerliklerinden (beyin kan akımı azalması, otonomik aşırı aktivite ve uyku bozuklukları gibi) kaynaklanıyor olabilir (207).

c. Major depresyon

CFS’de hayat boyu major depresyon sıklığının yüksek oranda olması CFS’in major depresyonun atipik manifestasyonu olabileceğini düşündürmüştür. Diğer taraftan bu sonuç üstüste gelen semptomlar, sakatlayıcı bir hastalığa karşı emosyonel cevap, viral ve immün değişiklikler veya beyin fizyolojisindeki değişiklikler ile açıklanabilir (208, 209). Gerçekte, yapılmış olan bir çok çalışma, CFS ile major depresyonun ayrı antiteler olduğunu göstermektedir. İki hastalığın farklı özellikleri şunlardır:

1. CFS’in boğaz ağrısı, lenfadenopati, artralji, egzersiz sonrası bitkinlik, fiziksel aktivite ile belirtilerin kötüleşmesi gibi özellikleri psikiyatrik bozukluklar için tipik değildir (210).
2. Klasik depressif semptomlar olan anhedoni, suçluluk ve motivasyon eksikliği CFS’de görülmez. Bu açıdan CFS’li hastalar daha ziyade MS’li hastalara benzerler (206).

3. CFS hastalarının bir kısmı hayatları boyunca major depresyon geliştirmezler (85, 211).
4. Ağır major depresyon hiperkortizolizm ile birlikte olduğu halde, CFS'de bunun tam tersine hipokortizolizm gözlenmektedir (162).
5. Major depresyonun tipik uyku bulgusu REM latansının kısılması ve REM yoğunluğunun artmasıdır. Diğer taraftan, CFS'de bu görülmez ve onun yerine non-REM uykusuna alfa dalgası karışması ve delta dalgası azalması görülür (180).
6. Antidepresanların terapötik dozları CFS'de faydalı değildir, hatta bu ilaçlar tolere edilemez (212). Ayrıca CFS'de depresyonun aksine hiperserotoninerjik durum bildirilmektedir (213)
7. CFS hastaları yüksek düzeyde aktive edilmiş T lenfosit seviyesi, dolaşımda yüksek sitokin seviyesi ile düşük natural killer sitotoksitesisi ve antiviral defans yolunda 2-5A sentetaz/RNase L düzensizliği gösterirler (214).
8. Temel kişilik testleri CFS hastalarında ağrı duyarlılığının artması dışında normal eğilimleri gösterir (214).

Sonuç olarak, CFS ile major depresyon komorbiditesi aralarında bir patogenetik ilişkiyi göstermez. Çünkü tıbbî hastalığa karşı en fazla görülen emosyonel cevaplar anksiyete ve depresyondur (215).

Komorbid durumlar

Birincil fibromyalji sendromu (FMS), myofasiyal ağrı sendromu (MPS), temporomandibuler eklem sendromu (TMJS), irritabl barsak sendromu (IBS), interstisiyel sistit, irritabl mesane, mitral valv prolapsusu, Reynaud fenomeni, depresyon, migren, allerjiler, multipl kimyasal sensitivite (MCS), Hashimoto tiroiditi v.b. durumlardır (5).

6) TEDAVİ VE HASTANIN YÖNETİMİ (EK 3)

Tedavi gelecekte patofizyoloji tam olarak bilindiğinde doğrudan sebebe yönelik olacaktır fakat şimdilik sadece semptomatiktir (5). Hekimin yapacağı ilk önemli iş hastanın korku ve şaşkınlığını gidermek, onu hastalık hakkında bilgilendirmektir. İkinci önemli husus şimdilik kesin bir tedavinin olmadığını ve tedricen düzelme ihtimalinin bulunduğunu söylemektir (216). CFS ile yaşamak sadece zayıf düşürücü

semptomlardan dolayı değil, aynı zamanda hastalığın sebeplerinin iyi bilinmemesi ve etkin tıbbî desteğin olmaması yüzünden çok zordur (14). Hastalığın erken dönemlerinde ve relapslarda olabildiği kadar fazla istirahat önerilmelidir.

Bugün için özgün bir tedavisi bulunmayan CFS’de hastanın yönetimi ve sakatlık değerlendirmesi içine psikiyatristleri de alan multidisipliner bir ekip tarafından yapılır. CFS’li hastaların hayatını yavaşlatması, esnek planlar yapması, fiziksel veya psikolojik olarak kuvvetli stres cevabı oluşturabilen durumlardan kaçınması önemlidir. Bununla beraber, CFS’in birçok çeşit travma ile birlikte olduğu gözden kaçırılmamalıdır; bunlar şu başlıklar altında toplanabilir (217):

- a. Sendromun kendisinin sakatlayıcı ve kronik tabiatı
- b. Sendrom hakkındaki sosyokültürel ön yargılar
- c. Sendrom nedeniyle şahsın üretkenliğini, sosyabilitesini, saygınlığını ve sosyo-ekonomik güvencelerini kaybetmesinden kaynaklanan toplumdan dışlanma
- d. İyatrojenik travmalar

Hastanın tedavisinin yönetimi sürecinde bütün bunların göz önüne alınması gereklidir (218). Tedavide önerilen genel ilkeler şunlardır:

1. Hastanın eğitimi

- a. Hastanın bilgilendirilmesi ve bilgi alabileceği kaynaklara yönlendirilmesi
- b. Relaps dönemlerini önlemek için erken uyarı işaretleri konusunda hastanın bilgilendirilmesi

2. Hayat stili değişiklikleri

Hastalığın ağırlığı oranında CFS’li hasta hayat tarzında, iş stiline değişmesi ve bazı rutin işlerden vazgeçilmesi gibi dramatik değişiklikler yapmaya zorlanır. CFS siklik bir hastalıktır ve önemli hususlardan biri hayat stili değişikliğinin sıkluslara nasıl uydurulacağıdır, yani “iyi günlere-kötü günlere”. İyileşme için “%50’lik çözüm” önerilmektedir. Bunun anlamı nispeten iyi günlerde hastanın yapabileceğini düşündüğü işlerin ancak yarısını yapması ve sonra durmasıdır. Bu bir enerji koruma tekniğidir. İstirahat periyodları relapsı önlemek için çok faydalıdır.

3. Uygun vücut hareketleri, gevşeme ve stres azaltma teknikleri

Uygun egzersiz faydalıdır, ağır egzersiz ise relapsa yol açtığı için zararlıdır. Bazen odanın bir tarafından diğer tarafına gitmek egzersiz iken, bazen yürüme, bisiklete binme ve yüzme sporları yapılabilir. Aerobik egzersiz genellikle tolere edilemez. Basit germe, kasma gibi aerobik olmayanlar ise genellikle tolere edilir. Aktivite seviyesi vücuttan gelen sinyallere göre ayarlanmalıdır.

4. Ergonomik değişiklikler

5. Dengeli beslenme

6. Uykunun maksimize edilmesi

7. Hastanın yeni kimliğini geliştirmesi ve cesaretlendirilmesi

8. Çevresel zorlayıcılardan kaçınma

Bugün için etkinliği kanıtlanmış bir ilaç tedavisi yoktur. İlaçlar ancak uykunun düzenlenmesi gibi amaçlarla semptomatik olarak kullanılmaktadır. Bilişsel davranışçı tedavinin ve aşamalı egzersiz tedavisinin yararlı olduğu yönünde bulgular olmakla birlikte bunlar da çözüm gibi görünmemektedir. Çeşitli tedavi stratejilerinin kendi bakımını sürdürmesi, belirtileri kontrol etmesi, hayat kalitesini artırması ve uyumsal işlev kazanması için hastaya yardım etmek amacıyla pragmatik ve esnek bir şekilde kullanılması ve böylece hastanın psikobiyolojik dengeye yeniden ulaşmasının sağlanması bugün için en iyi seçenektir (219).

7) SEYİR VE PROGNOZ

Klinik seyir hastadan hastaya değişiklik gösterir. Hastaların bir kısmında hastalıktan önceki bir yıl içinde minor semptomlarla seyreden bir “prodromal faz” olduğu kabul edilmektedir. CFS genellikle remisyon ve relaps dönemleri ile siklik seyreder. Şu faktörler günler ve aylar sürebilen relapsa neden olur:

1. Aşırı aktivite; 8-10 dakikalık maksimal egzersizin relaps oluşturabildiği bildirilmiştir.
2. Stres; fiziksel, mental veya emosyonel
3. Yetersiz istirahat
4. Enfeksiyon ve her çeşit immün uyarı

Uzunlamasına çalışmaların sonuçları iyileşme oranını %17-64 olarak gösteriyorsa da tam iyileşme %10'dan azdır ve hastaların %10-20'si progressif olarak kötüleşmektedir (212, 220). Bununla beraber bu sonuçlar tıbbî araştırmalara katılan genellikle hafif-orta kategoride yer alan hastalara ilişkindir, daha hafif ve daha ağır vakalar klinik çalışmalara katılamamaktadır. Yaşlı olma, hastalık süresinin uzaması, bitkinliğin şiddetinin fazla olması, psikiyatrik komorbidite daha kötü prognoz için risk faktörleridir (221). Çocuk ve adolesanlarda ise prognoz daha iyidir (222).

Stres cevap sistemini uyaran bir olayı takiben ortaya çıkan semptomlarda şiddetlenme mutad dışı şekilde bitkinleşmeden, tamamen yatalak olmaya kadar bir spektrum içinde gerçekleşir. Semptomları yavaş gelişenlerin hastalıkları yıllarca, genellikle ömür boyu sürmektedir (14). Ölümle sonuçlanmasa da, CFS yüksek düzeyde fiziksel ve psikososyal rahatsızlık oluşturan, “önemli oranda hayat değişikliğine” sebep olan aynı zamanda sakatlayıcı nitelikte bir bozukluktur (14, 217). Genel olarak, uzayan süre içinde bir kere bozulma başladı mı, bunun devam edeceği tahmin edilebilir. Benzer şekilde, bir kere düzelme görüldü mü bunun da devam edeceği beklenebilir (223).

CFS mortalite oranlarını yükseltmez gibi görünse de nadiren bu hastalarda mevcut ortostatik kardiyak düzensizlik ve hiperkoagulabilite ölüm riskini artırabilir (5). Hastalığın kronik, tedavi edilemez oluşu, iyi anlaşılamayan tabiatı tıbbî ve sosyal desteği de azaltır ve intihar riskini artırır (5).

II. ÇALIŞMADA KULLANILAN FATİGUE VE HAYAT KALİTESİ ÖLÇEKLERİ

CFS oldukça sakatlayıcı ve hayat kalitesini bozan bir hastalıktır. Hastalığın şiddetini ve hayat kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek, hastalığın seyrini takip etmek ve tedavi müdahalelerinin etkinliğini ölçmek üzere ölçeklerin standart klinik değerlendirmede kullanılması önerilmiştir (4). Hastalık şiddetini ve hayat kalitesini ölçmekte kullanılan çok sayıda ölçek bulunmaktadır. Bu çalışmada kullanılan ölçekler hakkında aşağıda bilgi verilmektedir.

Chalder fatigue ölçeği (FS) CFS'de hastalık şiddetini, seyrini ve müdahalelerin etkinliğini değerlendirmekte yaygın olarak kullanılmaktadır ve CDC tarafından standart klinik uygulamada kullanılması önerilmiştir (4). FS 14 madde içermektedir. Fiziksel belirtileri değerlendiren 8 ve mental belirtileri değerlendiren 6 sorudan

oluşmaktadır. Puanlandırma her soru için 0-3 arasında yapılmaktadır. Puanlar arttıkça hastalığın şiddeti artmaktadır (EK 4)(224).

Newcastle Araştırma Grubu ME/CFS Skor Kartı (NAG) 10 madde içermektedir ve en fazla 21 puan alınabilmektedir (EK 5)(225). Puanlar arttıkça hastalığın şiddeti artmaktadır. Hastaların takibi sırasında puanların 15'den aşağıya inmesinin iyileşmenin ya da tedaviye cevabın göstergesi olabileceği bildirilmiştir (225).

Kısa Form 36 (SF-36) (226, 227) hayat kalitesini ölçmede kullanılan en yaygın jenerik ölçektir ve CDC tarafından CFS'nin standart klinik değerlendirmesinde kullanılması önerilmiştir (4). Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrı algılaması, genel sağlık, enerji, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık olmak üzere 8 alanda hayat kalitesini değerlendiren 36 madde içermektedir (EK 6). Sekiz alanın her biri için puanlar 0-100 arasında hesaplanmaktadır. Yüksek puanlar yüksek hayat kalitesini göstermektedir. Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır (228).

III. BİLİŞSEL İŞLEVLER VE DEĞERLENDİRİLMELERİ

Beyinde bilginin işlenmesinde görev alan zihinsel olaylara bilişsel işlevler denilmektedir. Bilgi işlemedeki 4 ana işlev girdi, depolama, işleme (sıralama, birleştirme, veriler arasında ilişki kurma) ve çıktı olarak özetlenebilir. Burada, algısal işlevlerle organizmaya gelen uyarılar seçilir, organize edilir ve sınıflanır. Bellek işlevleri ile bu bilgiler şifrelenir ve depolanır. Düşünme ile bilgiler tekrar organize edilir ve fikirler meydana gelir. Sonuçta sözel ya da motor aktivite ile giden cevaplar oluşur. Algılama, anlama, dikkat, bellek, sıralama, planlama, problem çözme, konuşma akıcılığı, emosyonların ortaya konması gibi yetilerin hepsi birer bilişsel işlevdir (229).

Bilişsel sistem sadece uyarının algılanması, öğrenip belleğe yerleştirerek gerektiğinde hatırlanmasını sağlayan bir sistem değildir. Bilişsel sistem bir amaca ulaşmak için uygun problem çözme kurulumunun korunması olarak tanımlanabilecek yönetici işlevleri de içerir. Yönetici işlevler kurulumu kurma ve değiştirebilme, planlama, inhibisyon yani bozucu etkiye (interference) karşı koyabilme, zaman ve mekanda olayları bütünleştirebilme, akıcılık ve çalışan bellek (working memory) gibi zihinsel faaliyetlerdir (230). Çalışan bellek ya da "karalama tahtası" kısa süreli belleğin bir formudur ve prefrontal kortekste davranışların oluşumuna öncülük eder.

Bilgi burada çok kısa süre tutulduktan sonra uzun süreli belleğe aktarılır ve buradaki bilgi sürekli yenilenir. Prefrontal korteksin lezyonlarında dikkati düzenlemede zayıflık, hiperaktivite ve impulsivite görülür. Sonuçta meydana gelen cevap inhibisyonundaki bozulma Stroop Testi ile gösterilebilir (231).

Belleğin üniter yapıda olmadığı ve farklı alt tiplerde değerlendirilebileceği bildirilmiştir. Kabaca anlık bellek (immediate memory) ve uzun süreli bellek (yakın geçmiş belleği ya da recent memory ve uzak geçmiş belleği ya da remote memory) olarak ayrılabilir. Uzun süreli bellek ise işlevsel olarak bilinçsiz (kapalı, procedural ya da implicit) bellek ve bilinçli (açık, declarative ya da explicit) bellek olmak üzere iki kısımda değerlendirilmektedir (232).

Özellikle bellek olmak üzere birçok bilişsel işlevin prefrontal korteks ve temporal lobla ilişkili olduğu bildirilmiştir (229). Belleğin anatomisinde limbik sistem esas rol oynar. Hipokampus, amigdala, dentat girus, mamiller cisim ve talamus dorsomedial nukleusundaki lezyonlar amnestik sendroma yol açar. Hatırlama sorunlarının yanı sıra materyalin anlık bellekten kısa süreli ve uzun süreli belleğe aktarılması zorlaşır. Frontal lob hasarı ise idare yetisinin kaybına yol açar ve kişi nasıl hatırlayacağını unutur. Bu alanlar aslında geniş bir dairenin parçalarını oluşturur (232).

Bilişsel işlev bozuklukları beceri, bilgi ve entelektüel kapasitede azalma şeklinde ortaya çıkar. Bilişsel işlevlerin birçok beyin bölgesi ile olan karmaşık ilişkisi nedeniyle bilişsel bozuklukla ilgili özgül yapının tespiti oldukça güçtür. Bundan dolayı bilişsel işlevleri ölçmek için birçok nöropsikolojik test geliştirilmiştir (229). Bu çalışmada bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla kullanılan testlerden aşağıda bahsedilmektedir.

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

SBST, anlık bellek, dikkat, bilginin kazanılması (acquisition), saklama (retention), hatırlama (recall) ve tanıma süreçleri hakkında bilgi verir (EK 7A-7B). Bir kelime listesi öğrenme testi olan Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi'nin Türkçe'ye uyarlanmış şeklidir (233). Geçerlik ve güvenilirlik çalışması Öktem tarafından yapılmış, nörolojik rahatsızlığı olan hastalıklarda ve depresyon hastalarında bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amacı ile kullanılmıştır (234, 235). Bu testte birbiri ile ilişkisiz 15 kelimedenden oluşan bir kelime listesi deneğe ardı ardına 10 kez okunur ve her defasında bu kelimelerden hangileri aklında kalmışsa söylemesi istenir. Eğer denek

10. denemeye gelmeden önce 15 kelimenin tamamını söyleyebilmişse, bundan sonraki denemelerin tamamını bilmiş kabul edilerek, öğrenme deneyine orada son verilir. Denekten 40 dakika sonra bu kelimeleri (kelime listesi kendisine tekrar okunmaz) hatırladığı kadarıyla tekrar söylemesi istenir ve bu ‘Geciktirilmiş Kendiliğinden Hatırlama’ denemesi olarak değerlendirilir. Bu denemede 15 kelimenin tamamını hatırlayamadıysa, Tanıyarak Hatırlama denemesine geçilir. Tanıyarak Hatırlama denemesinde deneğin eline testin 15 kelimesinin, sessel ve anlamsal olarak benzerlerinin de bulunduğu karıştırılarak oluşturulmuş bir liste verilir. Denekten biraz önce hatırlayamadığı kelimeleri bu listeden bulup işaretlemesi istenir. Kendiliğinden hatırladığı ve Tanıdığı kelimelerin toplamı, o deneğin Toplam Hatırlama skorunu oluşturur. Bu testte kullanılan kelime listesinin A, B ve C olmak üzere üç ayrı formu bulunmaktadır ve üç listedeki kelimeler birbirinden farklıdır.

WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi (SMT)

WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi’nin (236) başlıca bellek ve dikkati sürdürme işlevleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (EK 8). Ancak sayı menzili alt testinin dikkat kapasitesini mi yoksa kısa süreli bellek kapasitesini mi ölçtüğü açık değildir. SMT ileri alt testi daha çok anlık bellek ve dikkat, SMT geri alt testi ise mental kontrol ve çalışan belleği değerlendirmek için kullanılmaktadır.

Sayı menzili alt testi ‘ileri doğru sayı menzili’ ve ‘geriye doğru sayı menzili’ olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu iki bölüm ayrı ayrı uygulanır. Her iki bölümde de sayılar birer birer artmaktadır. İleri doğru sayı menzili üç rakamlı itemle başlayıp yedinci itemde dokuz, geriye doğru sayı menziline ise iki rakamla başlayıp yedinci itemde sekize ulaşır. Her bölümdeki her bir item iki denemeden (aynı sayıda, fakat farklı rakamların olduğu sayı dizileri) oluşur.

İleri doğru sayı menziline, sayılar saniyede bir sayı şekilde okunur ve denekten aynı sıra ile sayıları doğru bir şekilde tekrar etmesi istenir. Her doğru denemeden sonra bir sonraki sayı dizisine geçilir. Denek üst üste iki denemede başarısız olursa testin bu aşamasına son verilir.

Geriye doğru sayı menziline ise, sayılar yine sıra ile ve gittikçe artan sayıda okunur. Denekten bu defa bizim söylediğimiz sıralı sayıları tersten başlayarak (en son söylediğimiz sayıyı en başta söyleyerek) ve doğru sıra ile sayması istenir. Üst üste iki denemede başarısız olduğunda bu aşamaya da son verilir.

Her iki bölümün puanlaması aynıdır. Her bir item'in iki denemesinde de başarılı olmuşsa 2 puan, bir denemesinde başarılı olmuşsa 1 puan, iki denemede de başarısız olmuşsa 0 puan verilir. Daha sonra her bölümden aldığı puanlar ayrı ayrı toplanır, daha sonra her iki bölümün puanları toplanarak tüm test için toplam puan hesaplanır. Her bir bölümde alacağı en yüksek puan 14, tüm test için alacağı en yüksek puan ise 28'dir.

Stroop Testi

Stroop Testi (237) başlıca beynin frontal bölgesinin faaliyetini yansıtan ve enterferans oluşumunu değerlendiren bir nöropsikolojik testtir (EK 9). Stroop etkisi bir kelimenin yazılımında kullanılmış olan rengin söylenmesi istendiğinde elde edilir. Ancak bu kelimenin kendisinin de bir rengi ifade etmesi gerekmektedir. Örneğin 'YEŞİL' kelimesi mavi renkte yazılmışsa yani kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk aynı değilse, çelişkiden dolayı o rengi söyleme zamanı, renk ve kelimenin aynı olduğu duruma göre uzar. Stroop bozucu etkisi (Stroop interference effect), işte bu gecikmeyle ilgilidir. Etki, rengi söylemeye odaklanan bireyde, aynı zamanda renk ismini okuma eğiliminin bulunmasından kaynaklanır (238).

Stroop Testi'nin dört bölümü vardır; siyah yazılmış renk adlarını okuma, renkli karelerin rengini söyleme, kelimeyle aynı olmayan renkte yazılmış renk adlarını okuma ve renkli yazılmış kelimeyi okumayıp rengini söyleme. Testin çeşitli versiyonlarında, kullanılan renkler, item sayısı, bölümleri, uygulama sırası ve puanlama bakımından farklılıklar vardır.

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Nöropsikoloji Laboratuvarında uygulanan versiyon kullanılmıştır. Bu versiyonda kırmızı, yeşil ve mavi olmak üzere üç renk vardır. Her biri 10'ar item içeren altı satırda toplam item sayısı 60'tır. Test materyalinin üç bölümü vardır; ilk bölümde, hiçbir renk adı kendi rengi ile yazılmama koşulu ile farklı renklerle yazılmış renk isimleri (örneğin 'KIRMIZI' kelimesi mavi ya da yeşil renkte yazılmıştır), ikinci bölümde bahsedilen 3 renkte 60 adet küçük renkli dörtgen ve üçüncü bölümde siyah renkte yazılmış renk isimleri vardır. Bu çalışmada üçüncü bölüm okutulmamıştır.

Uygulama üç aşamalıdır. İlk olarak denekten dörtgenlerin rengini olabildiğince hızlı ve doğru olarak söylemesi istenir. İkinci aşamada deneğin renk isimlerini yine

olabildiğince hızlı ve doğru olarak okuması söylenir. Üçüncü aşama ise aynı kelimelerin okumadan renklerini söylemeye dayalı 'bozucu etki' oluşumunu değerlendirme aşamasıdır. Her üç bölümde harcanan süre, yanlışlar ve kendiliğinden düzeltmeler kaydedilir.

Değerlendirmede üçüncü bölümde kaydedilen süreden ikinci bölümdeki okuma süresi çıkartılır. Bu sürenin fazla olması ve üçüncü bölümdeki hata ve kendiliğinden düzeltmelerin fazla olması, dikkatin kolay çelinebilir ve uygun olmayan/anlık cevap eğilimlerini bastırmada bir güçlük olduğunu gösterir.

DENEKLER VE YÖNTEM

I. Denekler

Bu çalışmaya 18-65 yaş arası, üniversite hastahanesi CFS polikliniğine başvuran, CDC teşhis kriterlerine (4) göre CFS tanısı alan hastalar ve kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan sağlıklı kişiler dahil edildi. Tanı psikiyatri, nöroloji, dahiliye, endokrinoloji ve fizik tedavi uzmanlarından oluşan CFS'nin klinik değerlendirmesinde tecrübeli bir ekip tarafından konuldu.

Hastaların ve kontrollerin psikiyatrik, nörolojik, dahili, endokrinolojik, radyolojik ve romatolojik muayeneleri ve incelemeleri alanında uzman doktorlar tarafından yapıldı. DSM-IV-TR teşhis kriterlerine (210) göre geçmişte veya güncel herhangi bir psikiyatrik hastalığın olması, belirtileri açıklayabilecek herhangi bir metabolik, enfeksiyöz, romatolojik veya dahili hastalığın olması dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Fizik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri, beyin MRI, EKG ve EEG incelemesinde patoloji tespit edilenler hasta grubuna dahil edilmedi. Hiçbir denek HPA eksen fonksiyonunu etkileyecek herhangi bir ilaç veya oral kontraseptif ilaç almıyordu. Kadın deneklerin hiçbiri menopoz döneminde değildi.

Kriterlere uyan 40 hasta (yaş ort±SS: 40,83±7,67) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınanlardan ancak 28 hasta (yaş ort±SS: 41,54±7,23) tedaviyi tamamlayabildi. Farklı şehirlerde ikamet etmek, tedavi almayı reddetmek, sosyal güvenlik problemleri nedeniyle ilacı temin edememek, iletişim kurulmasında problemler ve ikametgah değişikliği gibi nedenlerle 12 hastanın tedavi sonrası verileri elde

edilemedi. Hasta grubunun yaş ortalaması, yıl olarak aldıkları eğitim sürelerinin ortalaması ve diğer sosyodemografik veriler tablo 6 ve 7’de sunulmuştur.

Kontrol grubu, daha önce veya şu anda herhangi bir psikiyatrik, nörolojik veya belirgin fiziksel hastalığı olmayan ve aile hikayesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan gönüllü katılımcılardan oluşturuldu. Belirtilen kriterlere uyan 22 sağlıklı katılımcı (yaş ort±SS: 43,32±9,35) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunun sosyodemografik verileri ve hasta grubu ile karşılaştırması tablo 6 ve 7’de sunulmuştur. Kontrol grubunun yaş, eğitim düzeyi ve sosyokültürel yönden hasta grubuyla benzemesine özen gösterildi.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışma “Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesine–2001 versiyonu” ve “İyi Klinik Uygulamalar” prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Aranılan şartlara uyan hastalara ve kontrollere planlanan araştırmanın amaçları ve yapılaş biçimi anlatılarak yazılı onamları alındı. Hastalar biyopsikososyal tıbbî yaklaşımına riayet edilerek takip edildi.

II. Yöntem

Çalışmanın 1. gününde hastalar ve kontroller standardize klinik değerlendirmeye tâbi tutuldu. Klinik ölçekler; Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) (239), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) (240), FS (224), NAG (225) ve SF-36 (227) uygulandı. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde SBST A listesi, SMT ve Stroop Testi kullanıldı. Testlerin hasta ve kontrol gurubuna mümkün olduğunca eş koşullarda uygulanılmasına özen gösterildi. Sessiz, uyaranların minimize edildiği bir odada ve aynı zaman diliminde (09.00-11.00 arasında) deneklerin bilişsel işlevleri değerlendirildi.

Çalışmanın 2. gününde, 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08.00’de deneklerin ön kol venine kateter yerleştirildi, 30 dakika dinlenme süresinden sonra bazal kan örneği alınıp arkasından 1 µg ACTH (Synacthen ampul) intravenöz yolla verildi. Takiben 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda stimülasyona cevabı ölçmek için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri heparinize salin ihtiva eden tüplere alındı. Kan örnekleri hemen santrifüje edilip ayrılan plazmaları –70 °C’de saklandı. Kadın hastalardan bazal kan örnekleri menstruel siklusun 4-7. gününde alındı.

Hastalara galantamin hidrobromid (Reminyl tablet) 8 mg/gün oral yolla başlandı. Bu çalışma açık etiketli ve doğal bir tedavi çalışması olarak gerçekleştirildi. 4 haftalık tedavi uygulaması sonucunda tedavi kesilerek işlemler aynı şekilde tekrarlandı. Tedavi öncesinden farklı olarak bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde SBST A listesi yerine SBST B listesi kullanıldı.

Kortizol düzeyi RIA yöntemiyle (Diagnostic System Laboratories (DSL, Webster, TX, USA) DSL-2100 kitleri) ölçüldü (sensitivite:0,3 µg/dl, coefficient of variation: 8.4). DHEAS düzeyi de RIA yöntemiyle (Diagnostic System Laboratories (DSL, Webster, TX, USA) DSL-3500 kitleri) ölçüldü (sensitivite:17.0 ng/ml, coefficient of variation: 6.3).

Hormonal analizlerde kortizol ve DHEAS için bazal değerler, ACTH uyarımına peak cevap ve trapezoidal yöntemle hesaplanan eğrinin altında kalan alan (EAA) değerleri kullanıldı. Ayrıca peak kortizol değerinden bazal değer çıkarılmasıyla elde edilen Δ Kortizol değeri ve DHEAS/Kortizol oranları da hesaplanarak analizlere dahil edildi.

İstatistiksel analiz

Çalışma sonunda 3 grup veri elde edildi. Tedavi öncesinde hastalar (n = 40) ile kontroller (n = 22), tedavi sonrasında hastalar (n = 28) ile kontroller (n = 22) ve tedavi öncesinde (n = 28) ile sonrasında (n = 28) hastalar arasında istatistiksel analizler gerçekleştirildi. Parametrik verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile normal görüldüğü için analizlerde parametrik testler kullanıldı. Sosyodemografik verilerin ve yorgunluk, depresyon, anksiyete ve hayat kalitesi verilerinin gruplar arası karşılaştırmaları bağımsız örnekler t testi ile yapıldı. Cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanıldı. Tedavinin etkisini değerlendirmek üzere grup içi karşılaştırmalar için eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Gruplar arasında hormonal değerler için BKİ, yaş ve cinsiyet ve bilişsel veriler için yaş ve eğitim düzeyi eş-değişken alınarak MANOVA yöntemiyle karşılaştırmalar yapıldı. Korelasyonlar Pearson korelasyon testi kullanılarak hesaplandı. Veriler ortalama±standart sapma ile gösterildi. Anlamlılık ölçüsü p < 0,05 olarak kabul edildi. Analizler PASW Statistics 18 paket programı (SPSS Inc. 2009) kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

I. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Tedavi öncesinde hastalar ile kontroller (Tablo 6) ve tedavi sonrasında hastalar ile kontroller (Tablo 7) arasında yaş, cinsiyet dağılımı, eğitim düzeyi ve BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Grupların sosyodemografik verileri benzerdi.

Tablo 6. Tedavi öncesinde hastaların ve kontrollerin sosyodemografik verilerinin karşılaştırması

	Hasta n = 40 (ortalama±SS)	Kontrol n = 22 (ortalama±SS)	Karşılaştırma
Yaş	40,83 ± 7,67	43,32 ± 9,35	t(60) = 1,132 p = 0,262
Cinsiyet (K/E)	27/13	16/6	$\chi^2(1) = 0,182$ p = 0,669
Eğitim düzeyi (yıl)	8,6±4,27	9,23 ± 4,50	t(60) = 0,544 p = 0,589
BKİ (kg/m²)	27,45 ± 3,56	27,01 ± 4,35	t(60) = 0,426 p = 0,672
Hastalık süresi (ay)	77,33 ± 7,90	-	-

n: Denek sayısı

Tablo 7. Tedavi sonrasında hastaların ve kontrollerin sosyodemografik verilerinin karşılaştırması

	Hasta n = 28 (ortalama±SS)	Kontrol n = 22 (ortalama±SS)	Karşılaştırma
Yaş	41,54 ± 7,23	43,32 ± 9,35	t(48) = 0,761 p = 0,451
Cinsiyet (K/E)	21/7	16/6	$\chi^2(1) = 0,330$ p = 0,856
Eğitim düzeyi (yıl)	7,68 ± 4,06	9,23 ± 4,49	t(48) = 1,277 p = 0,208
BKİ (kg/m²)	27,37 ± 3,76	27,01 ± 4,35	t(48) = 0,311 p = 0,757
Hastalık süresi (ay)	76,57 ± 9,60	-	-

n: Denek sayısı

II. Tedavi öncesi hasta grubu ve kontrol grubu değerlerinin karşılaştırması

Tedavi öncesinde hastalar ile kontrollerin yorgunluk ölçekleri, Hamilton depresyon ve anksiyete puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı (Tablo 8). Depresyon ve anksiyete ölçeklerinde hastalar ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasına rağmen, grupların depresyon ve anksiyete puanları klinik olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Tedavi öncesi hasta grubu ile kontrollerin yorgunluk ölçekleri, Hamilton depresyon ve anksiyete puanlarının karşılaştırılması

	Hasta n = 40 (ortalama±SS)	Kontrol n = 22 (ortalama±SS)	Karşılaştırma		
			t	df	p
FS fiziksel belirtiler puanı	20,43 ± 3,38	0,32 ± 0,72	27,461	60	0,000**
FS mental belirtiler puanı	14,68 ± 3,60	1,18 ± 1,26	16,976	60	0,000**
FS toplam puanı	35,10 ± 6,35	1,50 ± 1,57	24,323	60	0,000**
NAG puanı	17,63 ± 1,76	1,55 ± 1,79	34,148	60	0,000**
HDDÖ puanı	7,88 ± 3,78	1,45 ± 1,87	7,466	60	0,000**
HADÖ puanı	11,68 ± 5,64	3,41 ± 2,79	6,442	60	0,000**

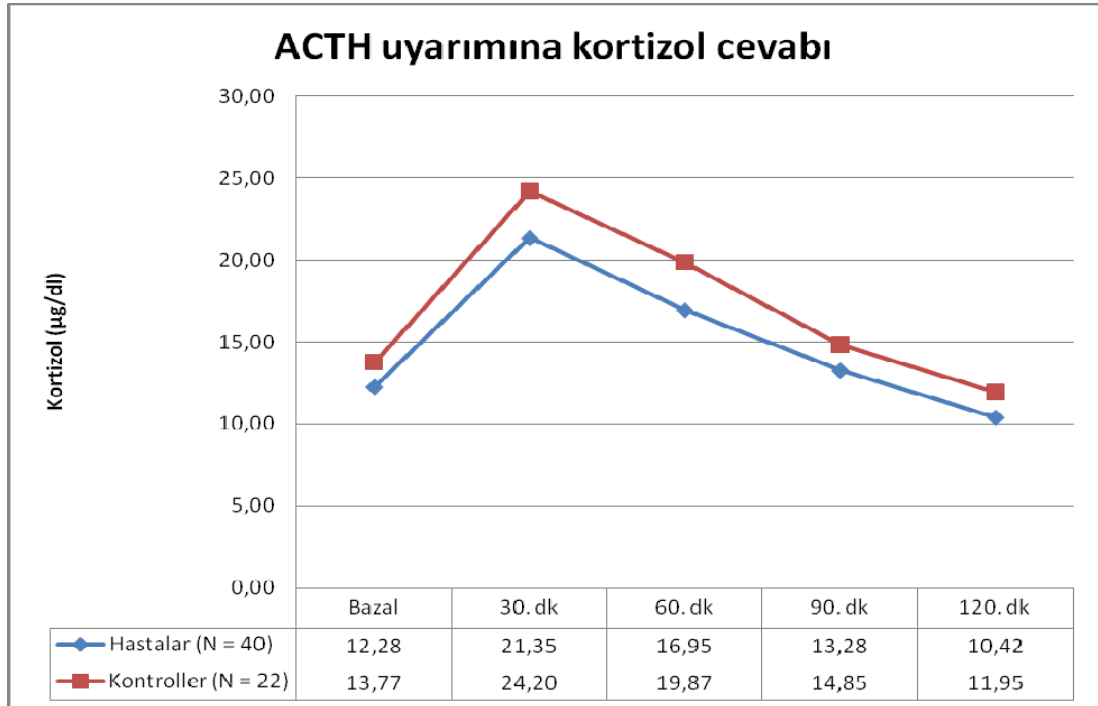
n: Denek sayısı, **: $p < 0,01$

Çalışmada değerlendirilen hormonal parametreler açısından tedavi öncesinde hastalar ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 9). Grupların hem bazal hem de ACTH uyarımına kortizol ve DHEAS cevapları benzerdi (Şekil 1 ve 2). Hastaların ACTH uyarımına kortizol cevapları her noktada mutlak değer olarak kontrollerden düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Ayrıca, hastaların uyarıma DHEAS cevapları mutlak değer olarak kontrollerden yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

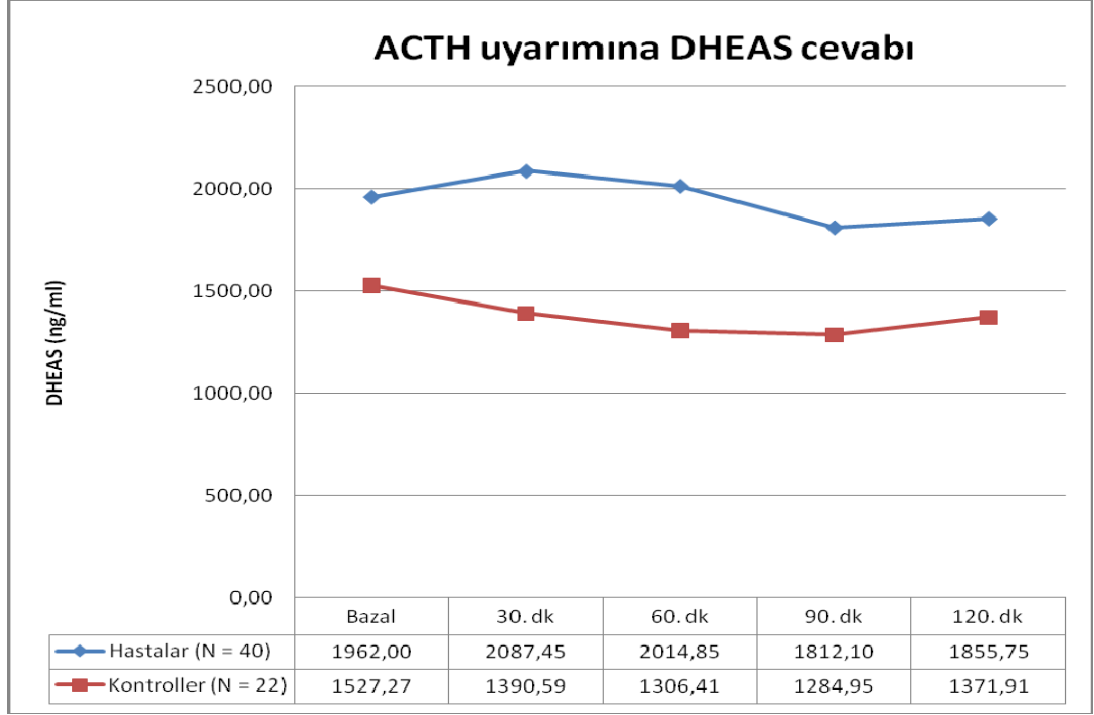
Tablo 9. Tedavi öncesinde hasta grubu ile kontrollerin hormonal değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta n = 40 (ortalama±SS)	Kontrol n = 22 (ortalama±SS)	Karşılaştırma		
			F	df	p
Bazal kortizol (µg/dl)	12,28 ± 6,17	13,77 ± 6,96	0,750	1, 57	0,390
Peak kortizol (µg/dl)	22,56 ± 7,62	24,84 ± 7,84	1,464	1, 57	0,231
Δ Kortizol (µg/dl)	10,54 ± 6,22	11,31 ± 7,05	0,276	1, 57	0,602
EAA kortizol	1902,95 ± 677,20	2180,57 ± 848,10	2,361	1, 57	0,130
Bazal DHEAS (ng/ml)	1962,00 ± 1713,14	1527,27 ± 1217,02	0,078	1, 57	0,781
Peak DHEAS (ng/ml)	2511,43 ± 2358,26	1627,64 ± 1022,56	1,170	1, 57	0,284
EAA DHEAS	234698,25 ± 199165,39	162946,36 ± 98302,80	0,939	1, 57	0,337
DHEAS/Kortizol	178,06 ± 155,44	147,04 ± 136,65	0,003	1, 57	0,957

n: Denek sayısı



Şekil 1. ACTH uyarımına kortizol cevabı.



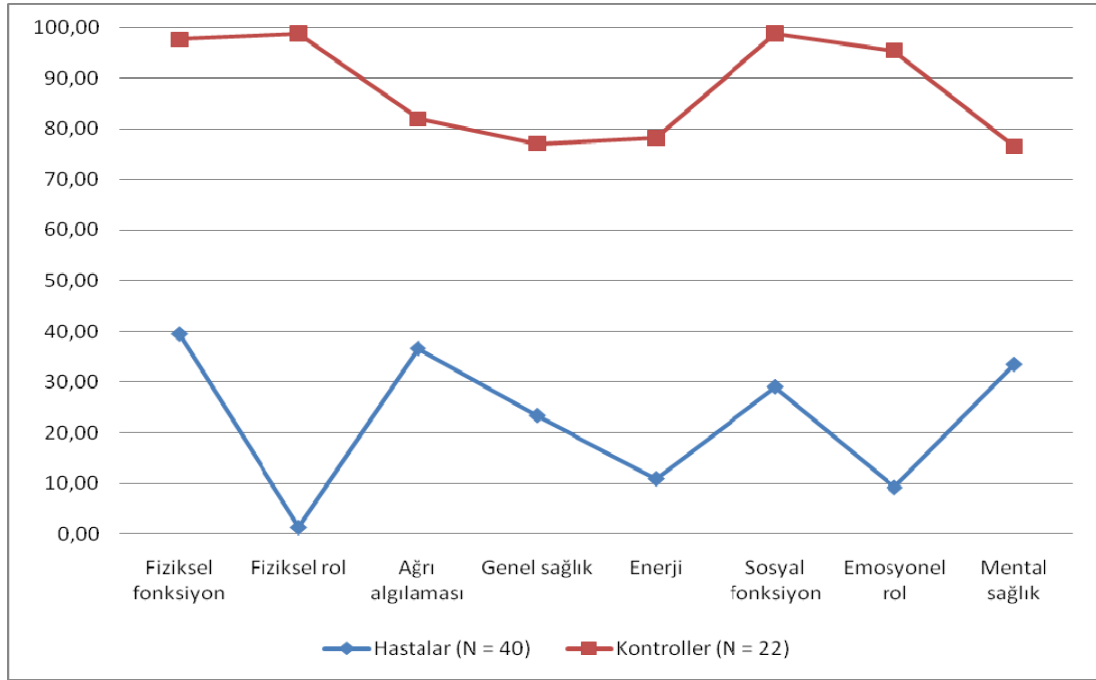
Şekil 2. ACTH uyarımına DHEAS cevabı.

SF-36 ile ölçülen hayat kalitesi alanlarının tamamında hastalar kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha kötü durumdaydı (Tablo 10, Şekil 3).

Tablo 10. Tedavi öncesinde hasta grubu ile kontrollerin hayat kalitesi verilerinin karşılaştırılması

	Hasta n = 40 (ortalama±SS)	Kontrol n = 22 (ortalama±SS)	Karşılaştırma		
			t	df	p
SF-36 fiziksel fonksiyon	39,50 ± 18,29	97,73 ± 4,56	14,637	60	0,000**
SF-36 fiziksel rol	1,25 ± 5,52	98,86 ± 5,33	67,441	60	0,000**
SF-36 ağrı algılaması	36,65 ± 19,08	82,00 ± 18,24	9,094	60	0,000**
SF-36 genel sağlık	23,38 ± 14,43	77,09 ± 12,79	14,583	60	0,000**
SF-36 enerji	10,88 ± 9,12	78,18 ± 11,29	25,525	60	0,000**
SF-36 sosyal fonksiyon	29,06 ± 19,07	98,86 ± 5,33	16,755	60	0,000**
SF-36 emosyonel rol	9,17 ± 22,63	95,45 ± 21,32	14,656	60	0,000**
SF-36 mental sağlık	33,50 ± 13,85	76,55 ± 10,42	12,716	60	0,000**

n: Denek sayısı, **: $p < 0,01$



Şekil 3. Tedavi öncesinde hasta grubu ile kontrollerin hayat kalitesi verileri.

Hastaların SBST toplam öğrenme puanları, STROOP testi süre ve süre farkı ölçümleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötüydü (Tablo 11).

Tablo 11. Tedavi öncesinde hasta grubu ile kontrollerin bilişsel işlevlerinin karşılaştırılması

	Hasta n = 40 (ortalama±SS)	Kontrol n = 22 (ortalama±SS)	Karşılaştırma		
			F	df	p
SBST anlık öğrenme	4,95 ± 1,36	5,55 ± 2,52	2,513	1, 58	0,118
SBST toplam öğrenme	100,85 ± 17,35	110,09 ± 24,15	4,592	1, 58	0,036*
SBST gecikmiş hatırlama	10,43 ± 2,78	10,95 ± 3,05	1,446	1, 58	0,234
SBST toplam hatırlama	14,80 ± 0,52	14,77 ± 0,69	0,044	1, 58	0,834
SMT ileri sayma	5,50 ± 1,24	5,95 ± 1,43	1,812	1, 58	0,183
SMT geri sayma	5,15 ± 1,42	5,23 ± 1,88	0,045	1, 58	0,833
STROOP süre (sn)	96,53 ± 23,39	82,95 ± 22,04	5,534	1, 58	0,022*
STROOP süre farkı (sn)	59,73 ± 19,66	48,95 ± 19,59	4,459	1, 58	0,039*

n: Denek sayısı, *: $p < 0,05$

III. Tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubu değerlerinin karşılaştırması

Tedavi sonrasında hastalar ile kontrollerin yorgunluk ölçekleri, hamilton depresyon ve anksiyete puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı (Tablo 12). Depresyon ve anksiyete ölçeklerinde hastalar ve kontroller arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık olmakla beraber, grupların depresyon ve anksiyete puanları klinik olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Tedavi sonrasında hasta grubu ile kontrollerin yorgunluk ölçekleri, hamilton depresyon ve anksiyete puanlarının karşılaştırılması

	Hasta n = 28 (ortalama±SS)	Kontrol n = 22 (ortalama±SS)	Karşılaştırma		
			t	df	p
FS fiziksel belirtiler puanı	13,57 ± 4,23	0,32 ± 0,72	14,506	48	0,000**
FS mental belirtiler puanı	8,50 ± 4,11	1,18 ± 1,26	8,054	48	0,000**
FS toplam puanı	22,07 ± 7,93	1,50 ± 1,57	11,961	48	0,000**
NAG puanı	13,29 ± 3,02	1,55 ± 1,79	16,133	48	0,000**
HDDÖ puanı	7,96 ± 4,15	1,45 ± 1,87	6,822	48	0,000**
HADÖ puanı	11,61 ± 5,77	3,41 ± 2,79	6,118	48	0,000**

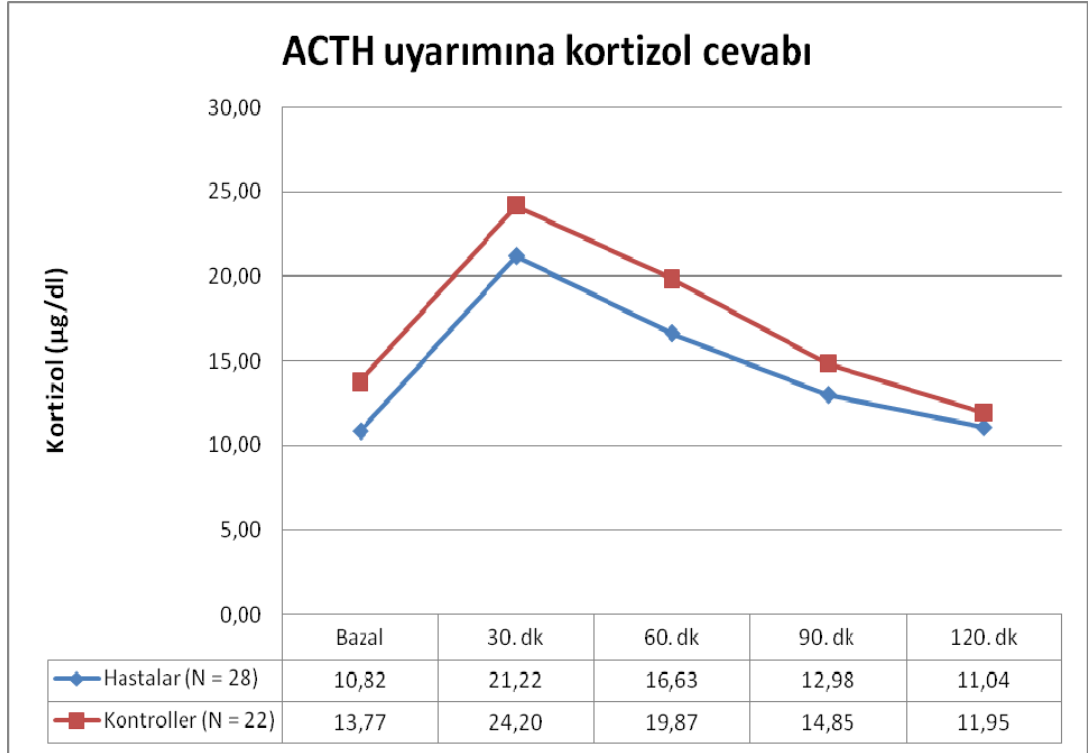
n: Denek sayısı, **: $p < 0,01$

Çalışmada değerlendirilen hormonal parametreler açısından tedavi sonrasında hastalar ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 13). Grupların hem bazal hem de ACTH uyarımına kortizol ve DHEAS cevapları benzerdi (Şekil 4 ve 5). Hastaların ACTH uyarımına kortizol cevapları her noktada mutlak değer olarak kontrollerden düşük olmakla beraber istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

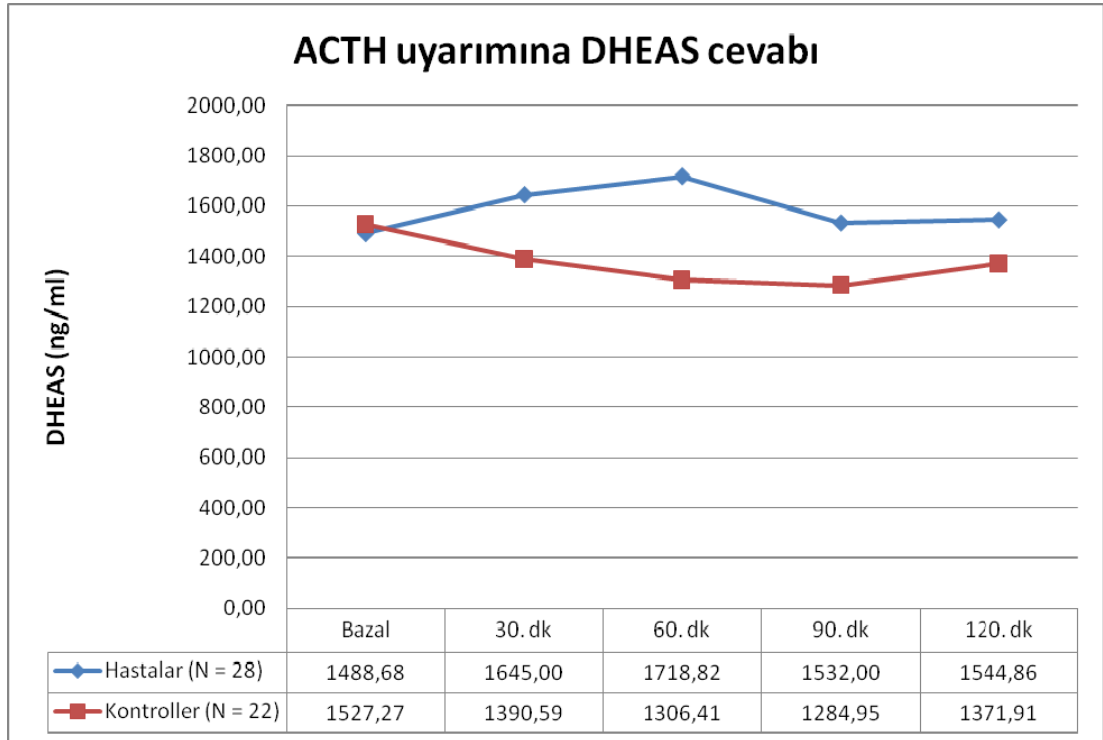
Tablo 13. Tedavi sonrasında hasta grubu ile kontrollerin kortizol ve DHEAS bazal değerleri ve bunların ACTH stimülasyonuna cevaplarının karşılaştırılması

	Hasta n = 28 (ortalama±SS)	Kontrol n = 22 (ortalama±SS)	Karşılaştırma		
			F	df	p
Bazal kortizol (µg/dl)	10,82 ± 4,97	13,77 ± 6,96	3,422	1, 45	0,071
Peak kortizol (µg/dl)	21,66 ± 4,24	24,84 ± 7,84	3,951	1, 45	0,053
Δ Kortizol (µg/dl)	10,84 ± 4,09	11,31 ± 7,05	0,078	1, 45	0,781
EAA kortizol	1852,74 ± 507,40	2180,57 ± 848,10	3,097	1, 45	0,085
Bazal DHEAS (ng/ml)	1488,68 ± 1462,90	1527,27 ± 1217,02	0,316	1, 45	0,577
Peak DHEAS (ng/ml)	1965,04 ± 2284,81	1627,64 ± 1022,56	0,092	1, 45	0,763
EAA DHEAS	192377,68 ± 209893,72	162946,36 ± 98302,80	0,075	1, 45	0,785
DHEAS/Kortizol	161,23 ± 218,78	147,04 ± 136,65	0,001	1, 45	0,969

n: Denek sayısı



Şekil 4. Kontrollerin ve tedavi sonrasında hastaların ACTH uyarımına kortizol cevapları.



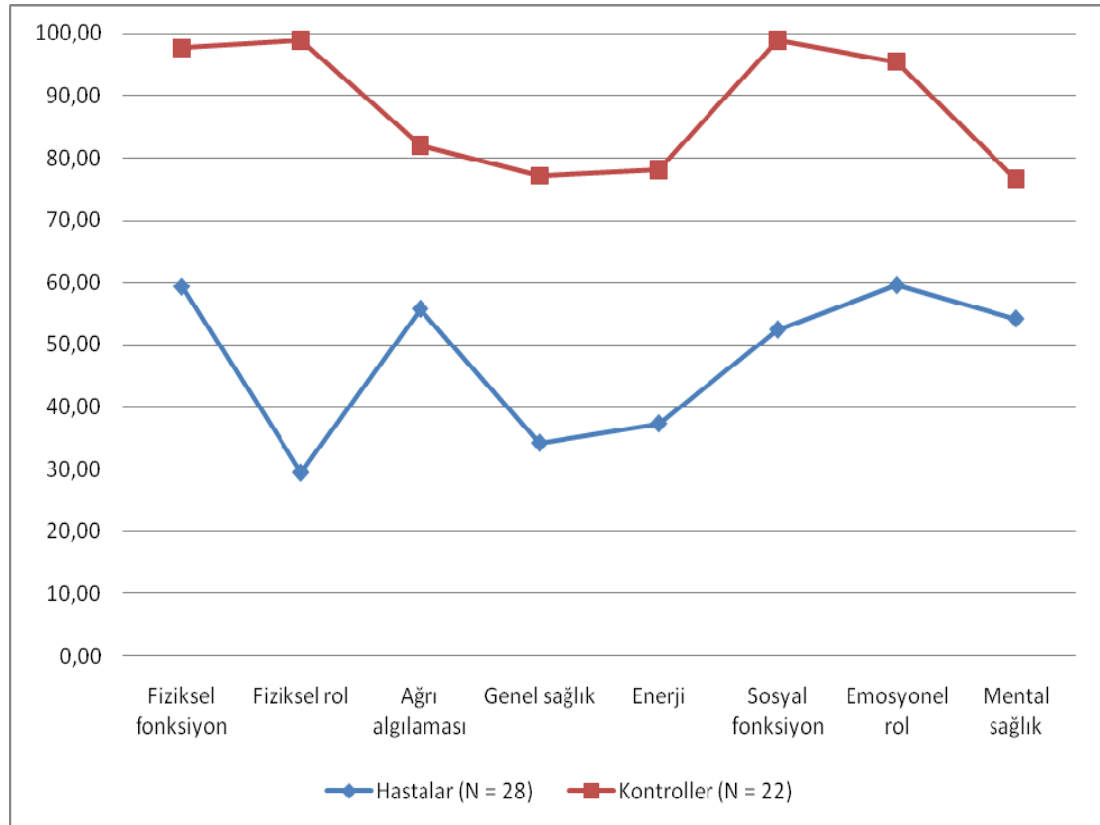
Şekil 5. Kontrollerin ve tedavi sonrasında hastaların ACTH uyarımına DHEAS cevapları.

SF-36 ile ölçülen hayat kalitesi alanlarının tamamında hastalar kontrollerle karşılaştırıldıkları zaman istatistiksel olarak anlamlı oranda daha kötü durumdaydılar (Tablo 14). Tedaviyle hastaların hayat kalitesi göstergeleri kontrollerin değerlerine yaklaşmakla beraber aradaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık devam etti (Şekil 6).

Tablo 14. Tedavi sonrasında hasta grubu ile kontrollerin hayat kalitesi verilerinin karşılaştırılması

	Hasta n = 28 (ortalama±SS)	Kontrol n = 22 (ortalama±SS)	Karşılaştırma		
			t	df	p
SF-36 fiziksel fonksiyon	59,29 ± 24,33	97,73 ± 4,56	7,295	48	0,000**
SF-36 fiziksel rol	29,46 ± 37,92	98,86 ± 5,33	8,501	48	0,000**
SF-36 ağrı algılaması	55,71 ± 20,27	82,00 ± 18,24	4,755	48	0,000**
SF-36 genel sağlık	34,21 ± 15,25	77,09 ± 12,79	10,579	48	0,000**
SF-36 enerji	37,32 ± 22,05	78,18 ± 11,29	7,905	48	0,000**
SF-36 sosyal fonksiyon	52,41 ± 26,14	98,86 ± 5,33	8,184	48	0,000**
SF-36 emosyonel rol	59,52 ± 35,55	95,45 ± 21,32	4,181	48	0,000**
SF-36 mental sağlık	54,14 ± 16,67	76,55 ± 10,42	5,507	48	0,000**

n: Denek sayısı, **: $p < 0,01$



Şekil 6. Tedavi sonrasında hasta grubu ile kontrollerin hayat kalitesi verileri.

Hastaların tedavi öncesinde SBST toplam öğrenme puanları, Stroop Testi süre ve süre farkı ölçümleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötü iken tedavi sonrasında bu farklılık ortadan kalktı, tedaviyle gruplar arasındaki farklılık düzeldi (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi sonrasında hasta grubu ile kontrollerin bilişsel işlevlerinin karşılaştırılması

	Hasta n = 28 (ortalama±SS)	Kontrol n = 22 (ortalama±SS)	Karşılaştırma		
			F	df	p
SBST anlık öğrenme	6,00 ± 1,36	5,55 ± 2,52	1,193	1, 46	0,280
SBST toplam öğrenme	99,21 ± 16,09	110,09 ± 24,15	3,942	1, 46	0,053
SBST gecikmiş hatırlama	11,21 ± 2,73	10,95 ± 3,05	0,020	1, 46	0,888
SBST toplam hatırlama	14,93 ± 0,26	14,77 ± 0,69	0,707	1, 46	0,405
SMT ileri sayma	6,04 ± 1,77	5,95 ± 1,43	0,223	1, 46	0,639
SMT geri sayma	5,39 ± 2,08	5,23 ± 1,88	0,789	1, 46	0,379
STROOP süre (sn)	85,50 ± 22,44	82,95 ± 22,04	0,072	1, 46	0,790
STROOP süre farkı (sn)	49,57 ± 18,89	48,95 ± 19,59	0,017	1, 46	0,897

n: Denek sayısı

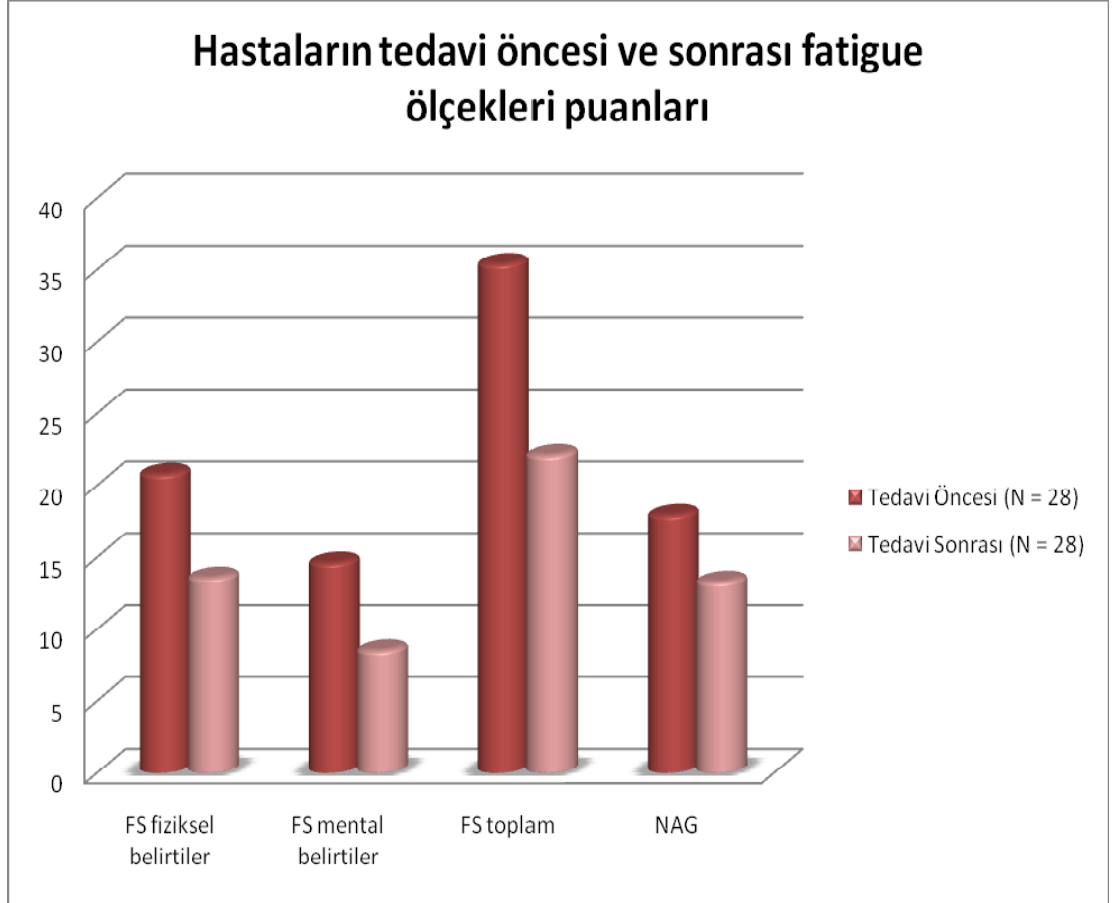
IV. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırması

Tedavi sonrasında hastaların tedavi öncesine göre yorgunluk ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi (Tablo 16, Şekil 7). Tedavi öncesinde de klinik olarak anlamlı düzeylere ulaşmayan Hamilton depresyon ve anksiyete puanları aynı düzeylerini korudu ve tedaviyle bir değişiklik göstermedi (Tablo 16).

Tablo 16. Tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunun yorgunluk ölçekleri, Hamilton depresyon ve anksiyete puanlarının karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi n = 28 (ortalama±SS)	Tedavi Sonrası n = 28 (ortalama±SS)	Karşılaştırma		
			t	df	p
FS fiziksel belirtiler puanı	20,79 ± 3,25	13,57 ± 4,23	8,743	27	0,000**
FS mental belirtiler puanı	14,61 ± 3,75	8,50 ± 4,11	7,092	27	0,000**
FS toplam puanı	35,39 ± 6,27	22,07 ± 7,93	8,716	27	0,000**
NAG puanı	17,93 ± 1,36	13,29 ± 3,02	7,734	27	0,000**
HDDÖ puanı	8,32 ± 3,90	7,96 ± 4,15	0,352	27	0,727
HADÖ puanı	12,04 ± 6,34	11,61 ± 5,77	0,302	27	0,765

n: Denek sayısı, **: $p < 0,01$



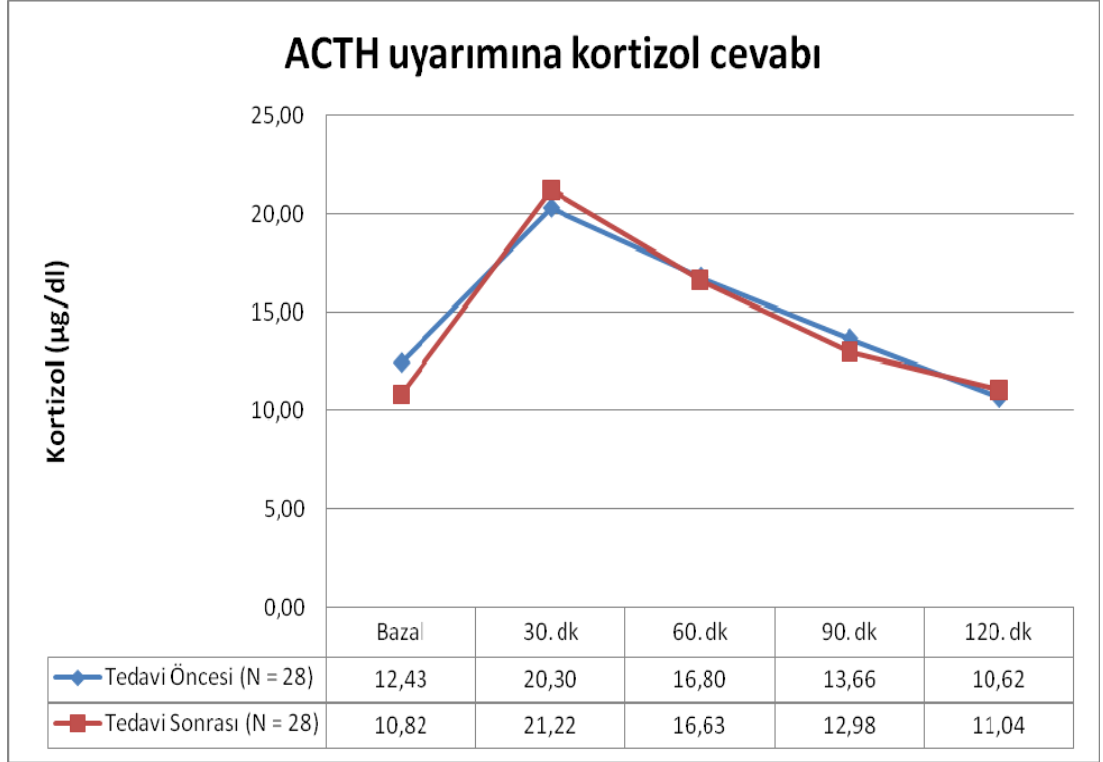
Şekil 7. Fatigue ölçekleri puanlarının tedaviyle değişimi.

Hem bazal hem de ACTH uyarımına kortizol ve DHEAS cevaplarında tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 17, Şekil 8 ve 9).

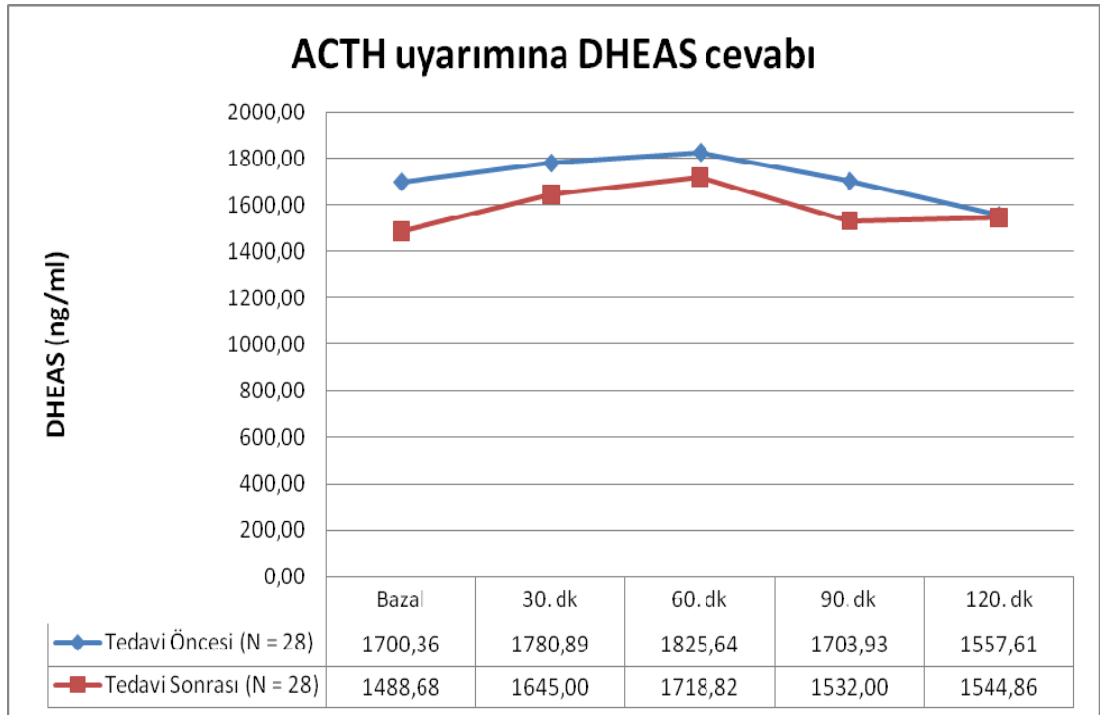
Tablo 17. Tedavi öncesi ve sonrasında hasta grubunun kortizol ve DHEAS bazal değerleri ve bunların ACTH stimülasyonuna cevaplarının karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi n = 28 (ortalama±SS)	Tedavi Sonrası n = 28 (ortalama±SS)	Karşılaştırma		
			t	df	p
Bazal kortizol (µg/dl)	12,43 ± 5,88	10,82 ± 4,97	1,599	27	0,121
Peak kortizol (µg/dl)	21,98 ± 6,38	21,66 ± 4,24	0,231	27	0,819
Δ Kortizol (µg/dl)	9,91 ± 6,32	10,84 ± 4,09	0,643	27	0,526
EAA kortizol	1889,70 ± 665,50	1852,74 ± 507,40	0,284	27	0,779
Bazal DHEAS (ng/ml)	1700,36 ± 1643,39	1488,68 ± 1462,90	1,289	27	0,208
Peak DHEAS (ng/ml)	2108,00 ± 1754,45	1965,04 ± 2284,81	0,398	27	0,694
EAA DHEAS	208183,39 ± 174212,26	192377,68 ± 209893,72	0,556	27	0,583
DHEAS/Kortizol	156,43 ± 161,21	161,23 ± 218,78	0,266	27	0,792

n: Denek sayısı



Şekil 8. Tedavi öncesi ve sonrasında ACTH uyarımına hastaların kortizol cevapları.



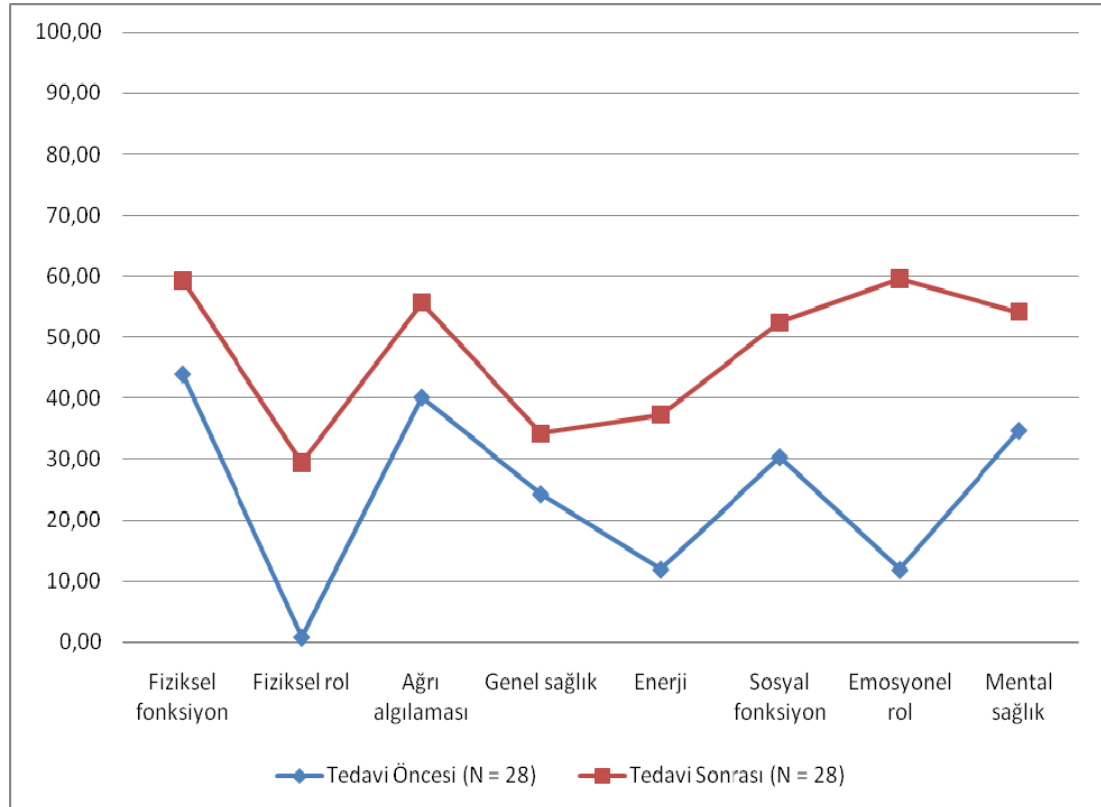
Şekil 9. Tedavi öncesi ve sonrasında ACTH uyarımına hastaların DHEAS cevapları.

SF-36 ile ölçülen hayat kalitesi alanlarının tamamında tedavi öncesiyle karşılaştırıldığı zaman tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlemlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Tedavi öncesi ve sonrasında hasta grubunun hayat kalitesi verilerinin karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi n = 28 (ortalama±SS)	Tedavi Sonrası n = 28 (ortalama±SS)	Karşılaştırma		
			t	df	p
SF-36 fiziksel fonksiyon	43,93 ± 18,07	59,29 ± 24,33	3,105	27	0,004**
SF-36 fiziksel rol	0,89 ± 4,72	29,46 ± 37,92	3,885	27	0,001**
SF-36 ağrı algılaması	40,14 ± 20,37	55,71 ± 20,27	2,952	27	0,006**
SF-36 genel sağlık	24,29 ± 12,74	34,21 ± 15,25	4,271	27	0,000**
SF-36 enerji	11,96 ± 9,36	37,32 ± 22,05	5,470	27	0,000**
SF-36 sosyal fonksiyon	30,36 ± 18,14	52,41 ± 26,14	3,894	27	0,001**
SF-36 emosyonel rol	11,90 ± 26,00	59,52 ± 35,55	6,852	27	0,000**
SF-36 mental sağlık	34,71 ± 13,99	54,14 ± 16,67	4,986	27	0,000**

n: Denek sayısı, **: $p < 0,01$



Şekil 10. Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların hayat kalitesi göstergeleri.

Hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrasında SBST anlık öğrenme puanları, Stroop Testi süre ve süre farkı ölçümleri olumlu yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede değişim gösterdi (Tablo 19).

Tablo 19. Tedavi öncesi ve sonrasında hasta grubunun bilişsel işlevlerinin karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi n = 28 (ortalama±SS)	Tedavi Sonrası n = 28 (ortalama±SS)	Karşılaştırma		
			F	df	p
SBST anlık öğrenme	4,61 ± 1,26	6,00 ± 1,36	5,605	27	0,000**
SBST toplam öğrenme	98,96 ± 17,70	99,21 ± 16,09	0,076	27	0,940
SBST gecikmiş hatırlama	10,29 ± 3,08	11,21 ± 2,73	1,982	27	0,058
SBST toplam hatırlama	14,82 ± 0,48	14,93 ± 0,26	1,140	27	0,264
SMT ileri sayma	5,57 ± 1,23	6,04 ± 1,77	1,635	27	0,114
SMT geri sayma	5,07 ± 1,56	5,39 ± 2,08	1,056	27	0,301
STROOP süre (sn)	101,07 ± 22,94	85,50 ± 22,44	4,377	27	0,000**
STROOP süre farkı (sn)	63,21 ± 20,54	49,57 ± 18,89	3,848	27	0,001**

n: Denek sayısı, **: $p < 0,01$

Hasta grubunda korelasyon incelemeleri

Tedavi öncesinde hormonal değerlerle FS puanları arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi. Tedavi sonrasında FS toplam puanıyla bazal kortizol düzeyi arasında ($r = 0,408$; $p = 0,031$) pozitif korelasyon, ACTH uyarımına peak DHEAS cevabı ($r = -0,381$; $p = 0,046$) ve bazal DHEAS/kortizol oranı ($r = -0,425$; $p = 0,024$) arasında negatif korelasyon vardı. FS toplam puanı NAG puanıyla hem tedavi öncesinde ($r = 0,498$; $p = 0,001$) hem de sonrasında ($r = 0,592$; $p = 0,001$) doğru orantılıydı. FS toplam puanı tedavi öncesinde SF-36 fiziksel rol ($r = -0,315$; $p = 0,048$), sosyal fonksiyon ($r = -0,482$; $p = 0,002$) ve tedavi sonrasında SF-36 fiziksel fonksiyon ($r = -0,548$; $p = 0,003$), fiziksel rol ($r = -0,679$; $p = 0,000$), genel sağlık ($r = -0,589$; $p = 0,001$), enerji ($r = -0,648$; $p = 0,000$), sosyal fonksiyon ($r = -0,749$; $p = 0,000$), emosyonel rol ($r = -0,667$; $p = 0,000$), mental sağlık ($r = -0,778$; $p = 0,000$) puanlarıyla ters orantılıydı. FS puanları ne tedavi öncesinde ne de sonrasında bilişsel işlevlerle korelasyon göstermedi.

Tedavi sonrasında bazal kortizol düzeyi ile FS fiziksel belirtiler ($r = 0,412$; $p = 0,029$) ve toplam ($r = 0,408$; $p = 0,031$) puanları doğru orantılıydı. Tedavi sonrasında

bazal kortizol düzeyi ile SF-36 fiziksel fonksiyon ($r = -0,450$; $p = 0,016$), emosyonel rol ($r = -0,382$; $p = 0,045$) ve mental sağlık ($r = -0,444$; $p = 0,018$) puanları ters orantılıydı.

Bazal DHEAS düzeyleri yaş arttıkça hem tedavi öncesinde ($r = -0,502$; $p = 0,001$) hem de sonrasında ($r = -0,423$; $p = 0,025$) azalıyordu. Bazal DHEAS düzeyleri tedavi öncesinde SF-36 fiziksel rol ($r = 0,313$; $p = 0,049$) puanıyla ve tedavi sonrasında SF-36 fiziksel rol ($r = 0,380$; $p = 0,046$), genel sağlık ($r = 0,478$; $p = 0,010$), enerji ($r = 0,429$; $p = 0,023$) puanlarıyla pozitif korelasyon gösterdi.

ACTH uyarımına peak DHEAS cevabı tedavi öncesinde SBST anlık öğrenme ($r = 0,424$; $p = 0,006$), SMT ileri sayma ($r = 0,349$; $p = 0,027$) ve tedavi sonrasında SBST anlık öğrenme ($r = 0,426$; $p = 0,024$) gibi bilişsel işlevlerle doğru orantılıydı.

SF-36 fiziksel fonksiyon puanları tedavi sonrasında bazal DHEAS/kortizol oranıyla ($r = 0,438$; $p = 0,020$) doğru orantılı, FS toplam puanıyla ($r = -0,548$; $p = 0,003$) ve bazal kortizol düzeyi ($r = -0,450$; $p = 0,016$) ile ters orantılıydı.

SF-36 fiziksel rol puanları FS toplam puanıyla hem tedavi öncesinde ($r = -0,315$; $p = 0,048$) hem de sonrasında ($r = -0,679$; $p = 0,000$) negatif korelasyon ve ACTH uyarımına peak DHEAS cevabı ile hem tedavi öncesinde ($r = 0,436$; $p = 0,005$) hem de sonrasında ($r = 0,426$; $p = 0,024$) pozitif korelasyon gösterdi.

SF-36 ağrı algılaması puanları tedavi öncesinde FS mental belirtiler puanı ($r = -0,379$; $p = 0,016$) ve bazal DHEAS düzeyleriyle ($r = -0,400$; $p = 0,010$) ters orantılıydı.

SF-36 genel sağlık puanları tedavi öncesinde EAA DHEAS düzeyi ile ($r = 0,321$; $p = 0,044$) pozitif korelasyon ve tedavi sonrasında bazal DHEAS düzeyi ile ($r = 0,478$; $p = 0,010$), EAA DHEAS düzeyi ile ($r = 0,493$; $p = 0,008$), bazal DHEAS/kortizol oranıyla ($r = 0,585$; $p = 0,001$) pozitif korelasyon, FS fiziksel belirtiler puanı ($r = -0,645$; $p = 0,000$) ve toplam puanıyla ($r = -0,589$; $p = 0,001$) negatif korelasyon gösterdi.

SF-36 enerji puanları tedavi sonrasında bazal DHEAS düzeyi ile ($r = 0,429$; $p = 0,023$), bazal DHEAS/kortizol oranıyla ($r = 0,501$; $p = 0,007$) pozitif korelasyon, FS fiziksel belirtiler puanı ($r = -0,668$; $p = 0,000$) ve toplam puanıyla ($r = -0,648$; $p = 0,001$) negatif korelasyon gösterdi.

SF-36 sosyal fonksiyon puanları tedavi öncesinde FS fiziksel belirtiler puanı ($r = -0,505$; $p = 0,001$) ve toplam puanıyla ($r = -0,482$; $p = 0,002$) negatif korelasyon ve tedavi sonrasında bazal DHEAS/kortizol oranıyla ($r = 0,407$; $p = 0,032$) pozitif korelasyon, FS fiziksel belirtiler puanı ($r = -0,682$; $p = 0,000$) ve toplam puanıyla ($r = -0,749$; $p = 0,000$) negatif korelasyon gösterdi.

SF-36 emosyonel rol puanları tedavi sonrasında bazal kortizol düzeyi ile ($r = -0,382$; $p = 0,045$), EAA kortizol düzeyi ile ($r = -0,449$; $p = 0,017$), FS mental belirtiler puanı ($r = -0,727$; $p = 0,000$) ve toplam puanıyla ($r = -0,677$; $p = 0,000$) negatif korelasyon gösterdi.

SF-36 mental sağlık puanları tedavi sonrasında ACTH uyarımına peak DHEAS cevabı ile ($r = 0,409$; $p = 0,031$), bazal DHEAS/kortizol oranıyla ($r = 0,498$; $p = 0,007$) pozitif korelasyon, bazal kortizol düzeyi ile ($r = -0,444$; $p = 0,018$), FS fiziksel belirtiler ($r = -0,758$; $p = 0,000$), mental belirtiler ($r = -0,722$; $p = 0,000$) ve toplam puanlarıyla ($r = -0,778$; $p = 0,000$) negatif korelasyon gösterdi.

Tedavi öncesinde yaş ile SBST anlık öğrenme ($r = -0,390$; $p = 0,013$), toplam öğrenme ($r = -0,318$; $p = 0,045$), gecikmiş hatırlama ($r = -0,346$; $p = 0,029$) ve toplam hatırlama ($r = -0,443$; $p = 0,004$) puanları arasında ters orantılı bir ilişki mevcuttu.

Tedavi öncesinde eğitim düzeyi ile SBST anlık öğrenme puanı ($r = 0,355$; $p = 0,025$), SMT ileri sayma puanı ($r = 0,601$; $p = 0,000$), SMT geri sayma puanı ($r = 0,318$; $p = 0,045$) ve tedavi sonrasında SMT geri sayma puanı ($r = 0,445$; $p = 0,018$) arasında doğru orantılı bir ilişki mevcuttu. Eğitim düzeyi tedavi öncesinde STROOP testi kelime rengini okuma süresiyle negatif ilişkiye ($r = -0,409$; $p = 0,009$) sahipti.

SBST anlık öğrenme puanı ACTH uyarımına peak DHEAS cevabı ile hem tedavi öncesinde ($r = 0,424$; $p = 0,006$) hem de tedavi sonrasında ($r = 0,426$; $p = 0,024$) pozitif ilişkiye sahipti.

Tedavi öncesinde SMT ileri sayma puanı ile ACTH uyarımına DHEAS cevabı ($r = 0,349$; $p = 0,027$) ve EAA DHEAS düzeyi ($r = 0,350$; $p = 0,027$) arasında pozitif bir ilişki vardı.

Bulguların Özeti

1. Hastalarla kontroller arasında hem tedavi öncesinde hem de sonrasında yaş, cinsiyet dağılımı, eğitim düzeyi ve BKİ verileri istatistiksel olarak benzerdi.
2. Tedavinin etkisiyle hastaların yorgunluk ölçekleri puanlarında istatistiksel olarak önemli iyileşmeler gözlemlendi.
3. Hem bazal hem de uyarılmış kortizol ve DHEAS düzeyleri, hastalarla kontroller ve tedavi alanlarda tedavi sonrasıyla öncesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi.
4. Tedavi öncesi ve sonrasında hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında SF-36 ile ölçülen 8 hayat kalitesi alanında çok daha kötü durumdaydılar. Tedaviyle hastaların hayat kalitesi alanlarının tamamında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler bulundu.
5. Tedavi öncesinde hastaların SBST toplam öğrenme puanları, Stroop Testi süre ve süre farkı ölçümleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kötüydü. Tedavinin etkisiyle bu farklılık ortadan kalktı.
6. Hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrasında SBST anlık öğrenme puanları, Stroop Testi süre ve süre farkı ölçümleri istatistiksel olarak önemli derecede iyileşme gösterdi.
7. Tedavi öncesinde hormonal değerlerle FS puanları arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Yani kortizol ve DHEAS düzeyleri hastalık şiddetiyle ilişkili değildi.
8. Tedavi sonrasında FS fiziksel belirtiler ve toplam puanı bazal kortizol düzeyi ile pozitif ilişkiliydi. Kortizol düzeylerinin artması hastalığın şiddetinin artmasıyla birlikteydi. Diğer taraftan, ACTH uyarımına peak DHEAS cevabı ve bazal DHEAS/kortizol oranı ile FS toplam puanı arasında negatif korelasyon vardı. DHEAS düzeyi ve DHEAS/kortizol oranı arttıkça CFS'nin şiddetinde azalma görülüyordu.
9. FS toplam puanı NAG puanıyla hem tedavi öncesinde hem de sonrasında doğru orantılıydı. NAG puanı CFS şiddetini ölçmekte yeterli kabul edilebilir gibi görünmekteydi.

10. FS toplam puanı tedavi öncesinde SF-36 fiziksel rol, sosyal fonksiyon ve tedavi sonrasında SF-36 fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, genel sağlık, enerji, sosyal fonksiyon, emosyonel rol, mental sağlık puanlarıyla ters orantılıydı. Bu bulgu CFS şiddeti arttıkça hayat kalitesinin olumsuz etkilendiğine işaret etmekteydi.
11. Hastalığın şiddeti ve bilişsel işlevler arasında herhangi bir ilişki olmadığını düşündürür şekilde FS puanları ne tedavi öncesinde ne de sonrasında bilişsel işlevlerle korelasyon göstermedi.
12. Tedavi sonrasında bazal kortizol düzeyi ile SF-36 fiziksel fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık puanları ters orantılıydı. Kortizol düzeyindeki artışlar hayat kalitesinde azalmalarla birlikteydi.
13. Bazal DHEAS düzeyleri yaş arttıkça hem tedavi öncesinde hem de sonrasında azalıyordu.
14. Bazal DHEAS düzeyleri tedavi öncesinde SF-36 fiziksel rol puanıyla ve tedavi sonrasında SF-36 fiziksel rol, genel sağlık, enerji puanlarıyla pozitif korelasyon gösterdi. Bazal DHEAS düzeyindeki artışlar hayat kalitesinde artışlarla birlikteydi.
15. ACTH uyarımına peak DHEAS cevabı tedavi öncesinde SBST anlık öğrenme, SMT ileri sayma ve tedavi sonrasında SBST anlık öğrenme puanlarıyla doğru orantılıydı. ACTH uyarımına peak DHEAS cevabı bilişsel işlevlerin olumlu yönde değişmesiyle birlikteydi.
16. Tedavi öncesinde yaş ile SBST anlık öğrenme, toplam öğrenme, gecikmiş hatırlama ve toplam hatırlama puanları arasında ters orantılı bir ilişki mevcuttu. Yaşın artmasıyla birlikte bilişsel işlevlerde bir azalma gözleniyordu.
17. Tedavi öncesinde eğitim düzeyi ile SBST anlık öğrenme puanı, SMT ileri sayma puanı, SMT geri sayma puanı ve tedavi sonrasında SMT geri sayma puanı arasında doğru orantılı bir ilişki mevcuttu. Eğitim düzeyi tedavi öncesinde Stroop Testi kelime rengini okuma süresiyle negatif yönde ilişkiliydi. Eğitim düzeyindeki artışlar bilişsel işlevlerin olumlu yönde değişmesiyle birlikteydi.

TARTIŞMA

1. Temel Bulgular

Bu çalışmada, bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan galantamin hidrobromid tedavisinin CFS hastalarının yorgunluk ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ortaya çıkardığı bulundu. Ayrıca, tedavinin etkisiyle hastaların hayat kalitesinde ve bilişsel işlevlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ortaya çıktı. Bu bulgu çalışmanın primer hipotezini desteklemektedir.

Bu çalışmada CFS araştırmalarında nadir rastlanan NAG puanlaması da kullanılmış, FS toplam puanı NAG puanıyla hem tedavi öncesinde hem de sonrasında doğru orantılı bulunmuştur. Bu çalışmanın bulguları NAG puanlamasının CFS şiddetini ölçmekte yeterli kabul edilebileceğine destek sağlamaktadır.

2. Hormonal Bulguların Değerlendirmesi

Bu çalışmada bazal plazma kortizol ve DHEAS düzeyleri, DHEAS/kortizol oranları hem tedavi öncesinde hem de sonrasında hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. CFS’de bazal kortizol çalışmalarından elde edilen bulgular çelişkilidir; kortizol düzeylerini azalmış, artmış ya da değişmemiş olarak bildiren çalışmalar vardır (Tablo 1, 2 ve 3). Benzer şekilde bazal DHEA, DHEAS düzeyleri ve DHEA’nın veya DHEAS’ın kortizole oranlarıyla ilgili bulgular tutarlı değildir (Tablo 5). Bu çalışmanın bulguları bazal plazma kortizol ve DHEAS düzeyleri, DHEAS/kortizol oranları açısından CFS hastalarının sağlıklı kontrollerden farksız olduğunu ve HPA eksen işlevlerinin normal olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bazal hormonal ölçümlerin HPA eksen işlevinde olması muhtemel hafif

değişiklikleri göstermekte yetersiz olabileceği de bildirilmiş ve HPA eksenin uyarım testleriyle değerlendirilmesinin bu değişiklikleri ortaya çıkarabileceği öne sürülmüştür (241). Bu çalışmada adrenal bez işlevleri ACTH uyarım testi ile değerlendirildi.

Galantaminle yapılan önceki çalışmalardan ikisinde tedaviyle bazal kortizol düzeylerinde farklılık bildirilmemiştir (124, 173). Diğer çalışmada bazal kortizol düzeylerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış bildirilmiştir (175). Bu çalışmada bazal plazma kortizol ve DHEAS düzeyleri, DHEAS/kortizol oranları tedavi alan hastalarda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı herhangi bir değişiklik göstermedi. Bunun anlamı bu bazal parametreler üzerinde galantamin tedavisinin herhangi bir değişiklik meydana getirmediğidir. Halbuki, artmış kolinerjik aktivitenin hipokampal CRH salınımı yoluyla ACTH artışı meydana getirerek bazal kortizol düzeyini artırması beklenebilirdi. Bu çalışmadaki hastalarla sağlıklı kontrollerin bazal ve ACTH ile uyarılmış kortizol ve DHEAS düzeylerinin benzer olduğu dikkate alındığında bu beklenti gerçekçi görünmemektedir.

Bu çalışmada, hem tedavi öncesinde hem de sonrasında ACTH uyarımına cevap olarak ölçülen plazma kortizol ve DHEAS düzeyleri açısından hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık bulunmadı. ACTH uyarımına peak kortizol ve DHEAS cevapları, EAA kortizol ve DHEAS değerleri, Δ kortizol değeri açısından CFS hastaları ile sağlıklı kontroller benzerdi. CFS'de uyarım testleriyle bu parametrelerin değerlendirildiği çalışmaların bulguları çelişkilidir (Tablo 4 ve 5). Bu çalışmadaki hasta grubunda anlamlı bir sonuç ortaya çıkmamasına karşılık, uyarım testlerinin CFS'li hastaların HPA eksenlerinde varolduğu kabul edilen hafif hipoaktiviteyi ortaya çıkarabileceği öne sürülmüştür (241).

Bu çalışmada, ACTH uyarımına peak kortizol ve DHEAS cevapları, EAA kortizol ve DHEAS değerleri, Δ kortizol değeri açısından tedaviyle CFS hastalarında anlamlı herhangi bir farklılık bulunmadı. Bu bulgu galantamin tedavisinin CFS'li hastaların HPA eksenini üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığını düşündürmektedir. Literatürde, galantaminle CFS hastalarının tedavisi çalışmalarında HPA eksenin uyarımına cevabının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma bu yöntemin kullanıldığı ilk çalışma gibi görünmektedir. HPA eksen işleviyle ilgili bazal ve uyarılmış hormon düzeyleri sağlıklı kontrollerle benzer olan bir hasta

grubunda kolinerjik sistem üzerinden etki gösteren bir ilacın HPA eksen işlevlerine etkisini tartışmak gerçekçi görünmemektedir. Galantaminin CRH üzerinden ACTH artışı yoluyla adrenal bezi uyarması beklenmektedir. Halihazırda bu çalışmada hasta grubuna doğrudan ACTH verilerek adrenal işlevlerin sağlıklı kontrollerle benzer olduğu bulunmuştur.

CFS'de HPA eksen işlevini gözden geçiren birçok makalede, hastalıkta hafif hipokortizolemi olduğu kabul edilmektedir (7, 13, 32, 241). Bu çalışmada, hastaların bazal ve uyarılmış kortizol düzeyleri tüm değerlendirme noktalarında mutlak değer olarak sağlıklı kontrollerden daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmediği gibi analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırına yaklaşan bir farklılık bile gözlenmedi. Bu çalışmanın bulguları CFS'de hafif hipokortizolemi varlığı fikrini desteklememektedir. Kortizol düzeylerinin mutlak değerlerinde gözlemlenen farklılığı hafif hipokortizolemi şeklinde yorumlamak zorlama bir çıkarım olacaktır.

Bu çalışmanın temel bulgusu, galantamin tedavisinin CFS'de hastalık skorları üzerinde etkin olmasıdır. Bulgulardan çıkarılabilecek bir başka sonuç galantaminin tedavi etkinliğinin HPA ekseninde herhangi bir değişiklik oluşturmadan ortaya çıkmasıdır. Yani galantaminin etkinliğine HPA eksen aracılık etmemektedir.

Plazma kortizol ve DHEAS düzeylerinde ve bunlarla ilgili parametrelerde sağlıklı kontrollere göre hastalarda ya da tedavinin etkisiyle anlamlı herhangi bir farklılık görülmemekle birlikte, hormonal parametrelerdeki değişimlerin çalışmanın diğer parametreleriyle ilişkileri incelendi. Tedavi öncesinde hormonal değerlerle FS puanları arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Bu çalışmada tedavi öncesinde hem bazal hem de uyarılmış plazma kortizol ve DHEAS düzeyleri hastalık şiddetiyle ilişkili değildi. Ancak, tedavi sonrasında FS fiziksel belirtiler ve toplam puanı bazal kortizol düzeyi ile pozitif ilişki bulundu. Kortizol düzeylerinin artması hastalığın şiddetini artırıyordu. Diğer taraftan, ACTH uyarımına peak DHEAS cevabı ve bazal DHEAS/kortizol oranı ile FS toplam puanı arasında negatif ilişki bulundu. ACTH uyarımına peak DHEAS cevabı ve DHEAS/kortizol oranı arttıkça CFS'nin şiddeti azalıyordu.

Bazal DHEAS düzeyleri yaş arttıkça hem tedavi öncesinde hem de sonrasında azalıyordu. Bu beklenen fizyolojik bir cevaptır.

3. Hayat Kalitesi Bulgularının Değerlendirmesi

Bugüne kadar CFS'li hastalarda üzerinde görüş birliği olan ve tekrarlanan şekilde gösterilen tek bulgu hastaların hayat kalitesinin son derece bozulmuş olmasıdır (77).

Bu çalışmada tedavi öncesi ve sonrasında CFS'li hastalar SF-36 ile ölçülen fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrı algılaması, genel sağlık, enerji, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlıktan oluşan 8 hayat kalitesi alanında sağlıklı kontrollerden çok daha kötü durumdaydılar. CFS maluliyete en fazla yol açan hastalıklardan biridir (242). Bu çalışmada 4 haftalık galantamin hidromid tedavisi CFS'li hastaların hayat kalitesini sağlıklı kontrollerin düzeyine yükseltmekte yetersiz kaldı. Halihazırda, CFS'de bunu başarabilen hiçbir tedavi yoktur (219).

Tedavi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında hastaların hayat kalitesi düzeyleri karşılaştırıldığında galantamin tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterdiği bulundu. Tedavinin hastaların hayat kalitesi üzerindeki etkisi SF-36 ile ölçülen hayat kalitesi alanlarının tamamında istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu iyileşmeler klinik takipler sırasında da gözlemlendi. Hatta, hastaların bazıları hastalık öncesi sağlıklı dönemlerine tamamen döndüklerini ifade etti. Blacker ve arkadaşları da vakalara özgü bu duruma işaret etmiştir (173). Bu durumun belirleyicilerinin araştırılması oldukça yararlı sonuçlar ortaya çıkarabilir.

Bu çalışmada, hastalık şiddeti ile hayat kalitesi ilişkisi de incelendi. FS toplam puanı tedavi öncesinde SF-36 fiziksel rol, sosyal fonksiyon ve tedavi sonrasında SF-36 fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, genel sağlık, enerji, sosyal fonksiyon, emosyonel rol, mental sağlık puanlarıyla ters orantılı bulundu. Bu bulgu CFS şiddeti arttıkça hayat kalitesinin olumsuz etkilendiğine işaret etmektedir. Bu beklenen bir durumdur. Bazı yazarlar klinik ölçeklerde gözlediklerini belirttikleri çelişkili bulgulara dayanarak CFS'li hastaların belirtilerini olduğundan fazla gösterdiklerini öne sürmüştür (243). Bu çalışmanın bulguları ölçekler arasında uyumluluğu ve dolayısıyla da bu görüşün yanlışlığını göstermektedir.

Tedavi öncesinde plazma kortizol değerleriyle hayat kalitesi arasında bir ilişki saptanmadı. Tedavi sonrasında bazal plazma kortizol düzeyi ile SF-36 fiziksel fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık puanları ters orantılı bulundu. Kortizol düzeyindeki artışlar hayat kalitesindeki olumsuz değişikliklerle birlikteydi. Diğer taraftan, bazal plazma DHEAS düzeyleri tedavi öncesinde SF-36 fiziksel rol puanıyla

ve tedavi sonrasında SF-36 fiziksel rol, genel sağlık, enerji puanlarıyla pozitif ilişki gösterdi. Bazal plazma DHEAS düzeyindeki artışlar hayat kalitesindeki olumlu değişikliklerle birlikteydi. Bu bulgular HPA eksen işlevleri normal olan bu hasta grubunda fizyolojik olarak kabul edilebilir. Benzer bir çalışmada CFS'de SF-36 hayat kalitesi değişkenleriyle bazal plazma kortizol ve DEHAS düzeyleri arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (106).

4. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirmesi

Bu çalışmada tedavi öncesinde hastaların SBST toplam öğrenme puanları, Stroop Testi süre ve süre farkı ölçümleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötü bulundu. SBST toplam öğrenme puanı anlık bellek, dikkat ve bilginin kazanılması (öğrenme) gibi bilişsel işlevlerin göstergesidir. Stroop Testi süre değeri bilgi işleme hızını ve süre farkı değeri ilgisiz uyarının bozucu etkisine (Stroop interference effect) karşı koymayı ölçmektedir. Bu çalışmada tedavi öncesinde CFS'li hastaların sağlıklı kontrollere anlık belleklerinin, dikkatlerinin, öğrenmelerinin, bilgi işleme hızlarının ve ilgisiz uyarının bozucu etkisine karşı koyma düzeylerinin istatistiksel olarak daha kötü olduğu bulundu. Bu bulgu büyük hasta ve kontrol örnekleminin kullanıldığı güncel bir çalışmayla uyumludur (64).

CFS'li hastaların en çok şikayetçi oldukları konulardan birisi de bilişsel işlevlerindeki bozulmalardır. CFS ile ilgili birçok araştırma alanında olduğu gibi bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi de tutarlı sonuçlar ortaya koymamıştır (77). CFS'li hastaların bilişsel işlevleri bozuk ve normal olarak bildirilmektedir. Bunun nedenleri hasta popülasyonu, kullanılan değerlendirme araçları, değerlendirmenin uygulandığı ortam, yüksek oranda görülen psikiyatrik komorbidite, analiz yöntemleri ve vaka tanımı gibi parametrelerdeki farklılıklar olabilir (77). Thomas ve arkadaşları tüm bunları dikkate alarak 307 CFS hastası ve 126 sağlıklı kontrol üzerinde sağlam metodolojili bir çalışma gerçekleştirdi (64). Araştırmacılar anlık öğrenme, basit tepki zamanı, dikkat ve ilgisiz uyarıyı ayırt edebilme alanlarında CFS'li hastaların daha kötü durumda olduklarını gösterdiler. Ayrıca CFS'li hastaların bilişsel şikayetlerini abartarak nöropsikolojik testlerle ölçülen düzeylerden daha kötü bildirdikleri düşüncesinin yanlışlığını da gösterdiler (64).

Bu çalışmada verilen 4 haftalık galantamin tedavisinin etkisiyle bu farklılık ortadan kalktığı gözlemlendi. Tedavi sonunda CFS'li hastalarla sağlıklı kontrollerin bilişsel

işlevleri benzerdi. Bu bulgular Snorrason ve arkadaşlarının CFS’de galantamin tedavisi çalışmasıyla uyumludur (175). Blacker ve arkadaşları (173) galantamin tedavisinin hastaların tedavisinde bir değişikliğe yol açmadığını bildirmiştir. Yazarlar çalışmalarında bilgisayarlı test bataryası kullanmışlar, kontrol grubu olarak ilgili test bataryasını geliştiren şirketin normatif veri tabanından hastalarla yaşa göre eşleştirilmiş deneklerin verilerini almışlar, bilişsel işlevler üzerinde etkili eğitim düzeyi gibi değişkenleri ve çalışmalarına 5 ülkeden 35 merkezde dahil ettikleri hastaların farklı özelliklerini göz ardı etmişlerdir. Dolayısıyla bu çalışmanın (173) bulguları tartışmaya açıktır.

Kolinerjik sistemin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki rolü eskiden beri bilinmektedir (244). Bazal önbeyin yapılarında yoğun olan kolinerjik yapılardan hipokampal formasyona ve neokortekse projeksiyonlar mevcuttur. Bunların tahrip olması bilişsel işlevleri bozar. Ayrıca kolinerjik antagonistler de bilişsel işlevleri bozmaktadır. Kolinerjik transmisyonun güçlendirilmesi bozulmuş olan bilişsel işlevleri düzeltmektedir (244).

Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası bilişsel işlevleri karşılaştırıldığında hastaların tedavi öncesine göre SBST anlık öğrenme puanları, Stroop Testi süre ve süre farkı ölçümleri istatistiksel olarak önemli derecede iyileşmiş bulundu. Galantamin tedavisi CFS hastalarında anlık belleği, dikkati, bilgi işleme hızını ve ilgisiz uyarının bozucu etkisine karşı koymayı olumlu yönde etkilemektedir. Yine bu bulgular CFS’li hastalardaki galantamin tedavisi çalışmalarından biriyle uyumlu (175) ve diğeriyle (173) uyumsuzdur.

Hastalığın şiddeti ve bilişsel işlevler arasında herhangi bir ilişki olmadığını düşündürür şekilde FS puanları ne tedavi öncesinde ne de sonrasında bilişsel işlevlerle ilişkili bulunmadı. Bu bulgu CFS’de bilişsel işlevleri değerlendiren oldukça yeni bir çalışmayla tutarlıdır (64).

Tedavi öncesinde CFS’li hastaların yaşı ile SBST anlık öğrenme, toplam öğrenme, gecikmiş hatırlama ve toplam hatırlama puanları arasında ters orantılı bir ilişki bulundu. Yani yaş arttıkça anlık öğrenme, dikkat ve bilginin kazanılması, saklanması, hatırlanması ve tanınması olumsuz yönde etkileniyordu. CFS hastalarında yaşın artmasıyla birlikte bilişsel işlevlerde hastalık süresinden bağımsız bir bozulma gözleniyordu. Bu durumun fizyolojik olduğu düşünüldü. Ancak, tedavi

sonrasında bu ilişki saptanmadı. Galantamin CFS hastalarında yaşla ilişkili bilişsel işlev bozulmasını düzeltmekte etkili bulundu.

Eğitim düzeyi de bilişsel işlevler üzerinde önemli etkilere sahiptir. Tedavi öncesinde eğitim düzeyi ile SBST anlık öğrenme puanı, SMT ileri sayma puanı, SMT geri sayma puanı ve tedavi sonrasında SMT geri sayma puanı arasında doğru orantılı bir ilişki bulundu. SMT ileri alt testi daha çok anlık bellek ve dikkati, SMT geri alt testi ise mental kontrol ve çalışan belleği değerlendirmek için kullanılmaktadır. Eğitim düzeyi tedavi öncesinde Stroop Testi kelime rengini okuma süresiyle negatif yönde ilişkili bulundu. Eğitim düzeyinin artması bilişsel işlevleri olumlu yönde etkiliyordu. Bu beklenen bir bulgudur.

CFS hastalarında ACTH uyarımına peak DHEAS cevabı tedavi öncesinde SBST anlık öğrenme, SMT ileri sayma ve tedavi sonrasında SBST anlık öğrenme puanlarıyla doğru orantılıydı. ACTH uyarımına peak DHEAS cevabı CFS’de bilişsel işlevleri olumlu yönde etkiliyordu. Diğer DHEAS ölçümleri ve kortizol düzeyleriyle hastaların bilişsel işlevleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Nörosteroidlerin psikofarmakolojik ve davranışsal etkilerinin bir gözden geçirme makalesinde artan DHEAS düzeylerinin bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (245).

5. CFS'de galantamin tedavisinin önceki çalışmaları

Bugüne kadar, CFS’de galantamin tedavisinin klinik etkinliğini değerlendirdiği bilinen üç çalışma mevcuttur (124, 173, 175). Bu çalışmaların kısaca gözden geçirilmesi yararlı olabilir. Birinci çalışmada, Snorrason ve arkadaşları (175) çift-kör, plasebo kontrollü olarak başlattıkları çalışmalarını açık etiketli hale dönüştürerek tamamlamışlardır. Araştırmacılar CDC 1988 (1) kriterlerine göre CFS teşhis ettikleri minör psikiyatrik komorbiditesi olan hastalara 8 hafta boyunca 30 mg/gün dozunda galantamin hidrobromid tedavisi vermişler, ancak hastaların %30’unda yan etkiler nedeniyle doz azaltılmıştır. Başlangıçta 49 hasta çalışmaya dahil edilmiş, 33 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Yazarlar, galantamin tedavisiyle hastalarda CFS şiddetinde azalmaların, anlık ve gecikmiş hafızada iyileşmelerin, uyku bozukluklarında düzelmelerin, bazal kortizol düzeyinde artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (175).

İkinci galantamin çalışması Blacker ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş, çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmadır (173). Araştırmacılar 5 ülkedeki 35 ayaktan hasta merkezinde CDC 1994 kriterlerini (4) değiştirerek teşhis ettikleri, fibromyaljisi olan ve DSM-IV kriterlerine göre psikiyatrik komorbiditesi olmayan 434 CFS hastasını 4 farklı galantamin dozu grubu (günlük 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg ve 10 mg) ve plasebo grubu olmak üzere 5 gruba ayırarak çalışmaya dahil etmişlerdir. Yazarlar teşhis kriterlerinde ne tür değişiklikler yaptıklarını ve kaç hastada fibromyalji olduğunu bildirmemişlerdir. Çalışmaya birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran ve anlaşılabilirdiği kadarıyla oldukça hafif vakalar alınmış gibi görünmektedir. Hastalara 16 hafta boyunca tedavi vermişler, 304 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Primer etkinlik aracı olarak kullandıkları Klinik Global İzlem Ölçeği'nde anlamlı herhangi bir değişiklik bulmamışlar, ikincil ölçüm olarak kullandıkları FS'de, bilgisayar ile değerlendirilen bilişsel işlevlerde ve plazma kortizol düzeyinde de herhangi bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar sonuç olarak çalışmalarında galantaminin CFS'nin tedavisinde klinik olarak anlamlı bir yarar sağlamadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ilginç şekilde FS gibi özgül bir CFS ölçeği primer değerlendirme olarak kullanılmamış, tıbbın hemen hemen bütün alanlarında hasta izleminin kabaca bir göstergesi olan Klinik Global İzlem Ölçeği kullanılmıştır. Yine, yazarlar tedavi öncesinde FS puanlarının ortalamalarını bildirmemişlerdir. Bilişsel işlevlerin bilgisayarla ölçümü de CFS hastalarında var olduğu düşünülen uyaranlara cevabın bozukluğu ile ters düşmektedir. CFS hastalarının değerlendirilmesi uyaranların mümkün olduğunca azaltıldığı ortamlarda yapılmalıdır. Ayrıca çalışmanın yapıldığı merkezler arasında değerlendirme farklılıkları olduğunu da bildirmişlerdir. Blacker ve arkadaşlarının (173) çalışması CFS'de kolinerjik defisit hipotezinin bittiği gibi bir düşünceye yol açmış, bu konuda yöneltilen bir eleştiriye Blacker, "çalışmalarının CFS'de kolinerjik defisit teorisini çürütmediğini, aksine bu alanda yeni çalışmaların davetçisi olduğu" şeklinde cevap vermiştir (246).

Galantaminin kullanıldığı üçüncü çalışmada açık etiketli olarak 4 hafta boyunca 8 mg/gün dozda ilacın kullanıldığı daha yeni bir çalışmadır (124). Araştırmacılar çalışmaya 29 hasta dahil etmiş, hastalardan 22'si çalışmayı tamamlamıştır. Turan ve arkadaşları (124) çalışmalarında tedavi etkinliğini değerlendirmek için NAG puanlarını kullanmışlar, puanlarda %20 ve üzerindeki azalmaları tedaviye cevap

olarak kabul etmişlerdir. Yazarlar bu kriterlere göre hastaları tedaviye cevap verenler ve vermeyenler şeklinde iki alt gruba ayırmışlar, tedaviye cevap veren grupta tedavi öncesinde plazma DHEAS düzeyleri ve DHEAS/kortizol oranlarının yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin galantamin tedavisiyle normalleştiğini bildirmişlerdir. Turan ve arkadaşları (124) tedavi öncesinde yüksek olan DHEAS düzeyleri ve DHEAS/kortizol oranları bulgusuna dayanarak tedaviye cevabın bir belirleyicisi olabileceğini öne sürdüler. Ancak bu çalışmada post hoc analizler yapılmış, tedaviye cevabın ölçüsü keyfi olarak belirlenmiş ve etkinlik ölçümü için CFS çalışmalarında nadir rastlanan NAG puanlaması kullanılmıştır.

6. Çalışmanın kısıtlılıkları ve olumlu tarafları

Bu çalışma bazı dezavantajlar taşımaktadır. Çalışmanın randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü olmayışı bunlardan biridir. Ancak, önceki çalışmalarda da (175) tecrübe edildiği gibi hastalığın maluliyete yol açacak kadar şiddetli olması nedeniyle CFS'li hasta grubunda böyle çalışmaların yürütülmesi oldukça zordur. Çalışmanın üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda gerçekleştirilmiş olması da dezavantaj sayılabilir. Bu durum çalışma popülasyonunun daha şiddetli vakalardan oluşmasına ve çalışmada CFS popülasyonunun tam olarak temsil edilmemesine yol açmış olabilir.

Diğer taraftan CFS hastalarında yapılan önceki galantamin tedavisi çalışmaları ile karşılaştırıldığında bu çalışma bazı avantajlara sahiptir. Bu çalışmanın hasta ve kontrol popülasyonunu oldukça ayrıntılı psikiyatrik, nörolojik, dahili, endokrinolojik, radyolojik ve romatolojik muayeneler ve incelemelerden geçirilmiş kişiler oluşturdu. CFS hastalarında multidisipliner ve ayrıntılı bir değerlendirme gereklidir. Çünkü kullanılan değerlendirme yöntemleri ve vaka tanımlarındaki farklılıklar, hastalarda yüksek oranda psikiyatrik komorbidite bulunması ve nöroimmünoendokrin sistemin sayısız faktörden etkilenmesi nedeniyle CFS hastalarında tutarlı sonuçlar elde edilememektedir (13, 32). Hasta ve kontrol grubuna multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirildikten sonra herhangi bir tıbbî ya da psikiyatrik komorbiditesi olmayan kişiler dahil edilmiştir. Hastaların ve kontrollerin incelemeleri mümkün olan en az düzeyde uyaran içeren ortamlarda gerçekleştirilmiştir. Klinik etkinliğin değerlendirmesinde özgül araçlar kullanılmıştır. Çalışma tek merkezden aynı multidisipliner ekip üyelerince yürütüldüğü için değerlendiriciler arası farklılıklar baştan bertaraf edilmiştir.

Avantajlar ve dezavantajlar dikkate alındığında, çalışmanın avantajları ağır gelmektedir. Çalışmanın primer hipotezi ve temel bulgusu bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan galantamin hidrobromidin CFS hastalarının tedavisinde etkili bir seçenek gibi görünmesidir. Bu çalışma CFS'de kolinerjik defisit olduğu fikrini kısmen desteklemektedir.

SONUÇLAR

1. Bu çalışmanın birincil hipotezi bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan galantamin hidrobromid tedavisinin CFS'li hastaların tedavisinde etkili olabileceği idi. Çalışmadan elde edilen bulgular bu hipotezi destekledi. Galantamin tedavisi CFS'de özgül olarak kullanılan FS ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ortaya çıkardı.
2. Bu çalışmada HPA eksen işlevlerinin CFS'li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde benzer olduğu bulundu. Hastalarda HPA eksen işlevlerinin bazal ve ACTH ile uyarılmış değerlendirilmesi normaldi. Galantamin tedavisi HPA eksen işlevleri üzerinde herhangi bir etki göstermedi. Yani, CFS'de galantamin tedavisinin etkisi HPA eksen işlevlerinden bağımsız gibi görüldü.
3. CFS hastalarının hayat kalitesi son derece bozuktur. Galantamin tedavisiyle hastaların hayat kalitesinde istatistiksel ve klinik olarak anlamlı iyileşmeler bulundu. Ancak tedavinin olumlu etkilerine rağmen hastaların hayat kalitesi düzeyleri sağlıklı kontrollerin düzeylerine ulaşmadı.
4. CFS hastalarının bilişsel işlevlerinin bozuk olduğu bulundu. Galantamin tedavisiyle hastaların bilişsel işlevlerindeki bozulmalar düzeldi.
5. Bu çalışmanın bulguları CFS'de kolinerjik defisit olduğu düşüncesini desteklemektedir.
6. Resmen adlandırılmasının ve tanımlanmasının üzerinden 20 yıldan fazla zaman geçmesine rağmen CFS'nin etyopatogenetik mekanizmaları aydınlatılamamış ve etkin bir tedavisi bulunamamıştır. Kurbanlarının hayatında dramatik yıkımlara neden CFS ile ilgili büyük örneklerde yapılacak prospektif çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR VE EKLER

1. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988;108:387-9.
2. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991;84:118-21.
3. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 1990;153:522-8.
4. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994;121:953-9.
5. Carruthers BM. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11:7-115.
6. Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G, et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 2003;3:25.
7. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006;367:346-55.
8. Working Group of the Royal Australasian College of Physicians. Chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines--2002. *Med J Aust* 2002;176 Suppl:S23-56.
9. Devanur LD, Kerr JR. Chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol* 2006;37:139-50.

10. Hickie I, Davenport T, Vernon SD, Nisenbaum R, Reeves WC, Hadzi-Pavlovic D, et al. Are chronic fatigue and chronic fatigue syndrome valid clinical entities across countries and health-care settings? *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:25-35.
11. Briggs NC, Levine PH. A comparative review of systemic and neurological symptomatology in 12 outbreaks collectively described as chronic fatigue syndrome, epidemic neuromyasthenia, and myalgic encephalomyelitis. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S32-42.
12. Sofuoğlu S, İzgi H, Asdemir A. Kronik Yorgunluk İmmün Disfonksiyon Sendromu Nedir? *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2006;16:65-80.
13. Cleare AJ. The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:55-9.
14. Bell DS. *The Doctor's Guide to Chronic Fatigue Syndrome: Understanding, Treating and Living with CFIDS*. US: Da Capo Press (a member of the Perseus Books Group); 1995.
15. Taylor RR, Jason LA, Richman JA, Torres-Harding SR, King C, Song S. Epidemiology. In Jason LA, Fennell PA, Taylor RR editors. *Handbook of Chronic Fatigue Syndrome*. New Jersey: John Wiley&Sons; 2003, p. 3-25.
16. Griffith JP, Zarrouf FA. A Systematic Review of Chronic Fatigue Syndrome: Don't Assume It's Depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10:120-8.
17. Maquet D, Demoulin C, Crielaard JM. Chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Ann Readapt Med Phys* 2006;49:337-47, 418-27.
18. Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med* 1995;123:81-8.
19. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health* 1997;87:1449-55.
20. Reeves WC, Jones JF, Maloney E, Heim C, Hoaglin DC, Boneva RS, et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr* 2007;5:5.

21. Cho HJ, Menezes PR, Hotopf M, Bhugra D, Wessely S. Comparative epidemiology of chronic fatigue syndrome in Brazilian and British primary care: prevalence and recognition. *Br J Psychiatry* 2009;194:117-22.
22. Van't Leven M, Zielhuis GA, van der Meer JW, Verbeek AL, Bleijenberg G. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur J Public Health* 2009.
23. Jordan KM, Landis DA, Downey MC, Osterman SL, Thurm AE, Jason LA. Chronic fatigue syndrome in children and adolescents: a review. *J Adolesc Health* 1998;22:4-18.
24. Jones JF, Nisenbaum R, Solomon L, Reyes M, Reeves WC. Chronic fatigue syndrome and other fatiguing illnesses in adolescents: a population-based study. *J Adolesc Health* 2004;35:34-40.
25. Chalder T, Goodman R, Wessely S, Hotopf M, Meltzer H. Epidemiology of chronic fatigue syndrome and self reported myalgic encephalomyelitis in 5-15 year olds: cross sectional study. *BMJ* 2003;327:654-5.
26. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:2129-37.
27. Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, Reyes M, Randall B, Koppelman M, et al. The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. *Am J Med* 1998;105:83S-90S.
28. Dobbins JG, Randall B, Reyes M, Steele L, Livens EA. The prevalence of fatiguing illnesses among adolescents in the United States. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 1997;3:15-27.
29. Komaroff AL, Buchwald DS. Chronic fatigue syndrome: an update. *Annu Rev Med* 1998;49:1-13.
30. van Houdenhove B, Heijnen CJ. [Chronic fatigue syndrome: a psychoneuroimmunological perspective.]. *Tijdschr Psychiatr* 2009;51:603-10.
31. Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 2003;160:221-36.
32. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:236-52.

33. Bell KM, Cookfair D, Bell DS, Reese P, Cooper L. Risk factors associated with chronic fatigue syndrome in a cluster of pediatric cases. *Rev Infect Dis* 1991;13 Suppl 1:S32-8.
34. Bell DS, Bell KM, Cheney PR. Primary juvenile fibromyalgia syndrome and chronic fatigue syndrome in adolescents. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S21-3.
35. Buchwald D, Herrell R, Ashton S, Belcourt M, Schmalting K, Sullivan P, et al. A twin study of chronic fatigue. *Psychosom Med* 2001;63:936-43.
36. Hickie I, Bennett B, Lloyd A, Heath A, Martin N. Complex genetic and environmental relationships between psychological distress, fatigue and immune functioning: a twin study. *Psychol Med* 1999;29:269-77.
37. Hickie I, Kirk K, Martin N. Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study. *Psychol Med* 1999;29:259-68.
38. Hickie IB, Bansal AS, Kirk KM, Lloyd AR, Martin NG. A twin study of the etiology of prolonged fatigue and immune activation. *Twin Res* 2001;4:94-102.
39. Crawley E, Davey Smith G. Is chronic fatigue syndrome (CFS/ME) heritable in children, and if so, why does it matter? *Arch Dis Child* 2007;92:1058-61.
40. Farmer A, Scourfield J, Martin N, Cardno A, McGuffin P. Is disabling fatigue in childhood influenced by genes? *Psychol Med* 1999;29:279-82.
41. Fowler TA, Rice F, Thapar A, Farmer A. Relationship between disabling fatigue and depression in children: genetic study. *Br J Psychiatry* 2006;189:247-53.
42. Gow JW, Hagan S, Herzyk P, Cannon C, Behan PO, Chaudhuri A. A Gene Signature for Post-Infectious Chronic Fatigue Syndrome. *BMC Med Genomics* 2009;2:38.
43. Vernon SD, Unger ER, Dimulescu IM, Rajeevan M, Reeves WC. Utility of the blood for gene expression profiling and biomarker discovery in chronic fatigue syndrome. *Dis Markers* 2002;18:193-9.
44. Kaushik N, Fear D, Richards SC, McDermott CR, Nuwaysir EF, Kellam P, et al. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2005;58:826-32.
45. Kerr JR. Gene profiling of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:482-91.

46. Fang H, Xie Q, Boneva R, Fostel J, Perkins R, Tong W. Gene expression profile exploration of a large dataset on chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 2006;7:429-40.
47. Ichise M, Salit IE, Abbey SE, Chung DG, Gray B, Kirsh JC, et al. Assessment of regional cerebral perfusion by ⁹⁹Tcm-HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome. *Nucl Med Commun* 1992;13:767-72.
48. Schwartz RB, Garada BM, Komaroff AL, Tice HM, Gleit M, Jolesz FA, et al. Detection of intracranial abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome: comparison of MR imaging and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:935-41.
49. Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM* 1995;88:767-73.
50. Schmaling KB, Lewis DH, Fiedelak JI, Mahurin R, Buchwald DS. Single-photon emission computerized tomography and neurocognitive function in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2003;65:129-36.
51. Yoshiuchi K, Farkas J, Natelson BH. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26:83-6.
52. Lewis DH, Mayberg HS, Fischer ME, Goldberg J, Ashton S, Graham MM, et al. Monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome: regional cerebral blood flow SPECT. *Radiology* 2001;219:766-73.
53. Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P, et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *Am J Med* 1998;105:54S-8S.
54. Chen R, Liang FX, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, Takahashi et al. Chronic fatigue syndrome and the central nervous system. *J Int Med Res* 2008;36:867-74.
55. Mathew SJ, Mao X, Keegan KA, Levine SM, Smith EL, Heier LA, et al. Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T (1)H MRS imaging study. *NMR Biomed* 2009;22:251-8.
56. Natelson BH, Cohen JM, Brassloff I, Lee HJ. A controlled study of brain magnetic resonance imaging in patients with the chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci* 1993;120:213-7.

57. de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005;26:777-81.
58. Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y, Sadato N. Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* 2004;4:14.
59. Brooks JC, Roberts N, Whitehouse G, Majeed T. Proton magnetic resonance spectroscopy and morphometry of the hippocampus in chronic fatigue syndrome. *Br J Radiol* 2000;73:1206-8.
60. de Lange FP, Koers A, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, et al. Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain* 2008;131:2172-80.
61. de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Werf SP, van der Meer JW, et al. Neural correlates of the chronic fatigue syndrome--an fMRI study. *Brain* 2004;127:1948-57.
62. Lange G, Steffener J, Cook DB, Bly BM, Christodoulou C, Liu WC, et al. Objective evidence of cognitive complaints in Chronic Fatigue Syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 2005;26:513-24.
63. DeLuca J, Johnson SK, Beldowicz D, Natelson BH. Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:38-43.
64. Thomas M, Smith A. An investigation into the cognitive deficits associated with chronic fatigue syndrome. *Open Neurol J* 2009;3:13-23.
65. LaManca JJ, Sisto SA, DeLuca J, Johnson SK, Lange G, Pareja J, et al. Influence of exhaustive treadmill exercise on cognitive functioning in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105:59S-65S.
66. Lawrie SM, MacHale SM, Cavanagh JT, O'Carroll RE, Goodwin GM. The difference in patterns of motor and cognitive function in chronic fatigue syndrome and severe depressive illness. *Psychol Med* 2000;30:433-42.
67. Davey NJ, Puri BK, Nowicky AV, Main J, Zaman R. Voluntary motor function in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2001;50:17-20.
68. Capuron L, Welberg L, Heim C, Wagner D, Solomon L, Papanicolaou DA, et al. Cognitive dysfunction relates to subjective report of mental fatigue in

- patients with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1777-84.
69. Claypole K, Noonan C, Mahurin R, Goldberg J, Erickson T, Buchwald D. A twin study of cognitive function in chronic fatigue syndrome: The effects of sudden illness onset. *Neuropsychology* 2007;21:507-13.
 70. Marcel B, Komaroff AL, Fagioli LR, Kornish RJ, 2nd, Albert MS. Cognitive deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1996;40:535-41.
 71. Marshall PS, Watson D, Steinberg P, Cornblatt B, Peterson PK, Callies A, et al. An assessment of cognitive function and mood in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1996;39:199-206.
 72. Short K, McCabe M, Tooley G. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome and the role of depression, anxiety, and fatigue. *J Psychosom Res* 2002;52:475-83.
 73. DeLuca J, Christodoulou C, Diamond BJ, Rosenstein ED, Kramer N, Ricker JH, et al. The nature of memory impairment in chronic fatigue syndrome. *Rehabilitation Psychology* 2004;49:62-70.
 74. Fry AM, Martin M. Fatigue in the chronic fatigue syndrome: a cognitive phenomenon? *J Psychosom Res* 1996;41:415-26.
 75. Wearden AJ, Appleby L. Research on cognitive complaints and cognitive functioning in patients with chronic fatigue syndrome (CFS): What conclusions can we draw? *J Psychosom Res* 1996;41:197-211.
 76. Schrijvers D, Van Den Eede F, Maas Y, Cosyns P, Hulstijn W, Sabbe BG. Psychomotor functioning in chronic fatigue syndrome and major depressive disorder: a comparative study. *J Affect Disord* 2009;115:46-53.
 77. Dickson A, Toft A, O'Carroll RE. Neuropsychological functioning, illness perception, mood and quality of life in chronic fatigue syndrome, autoimmune thyroid disease and healthy participants. *Psychol Med* 2009:1-10.
 78. Majer M, Welberg LA, Capuron L, Miller AH, Pagnoni G, Reeves WC. Neuropsychological performance in persons with chronic fatigue syndrome: results from a population-based study. *Psychosom Med* 2008;70:829-36.
 79. Haig-Ferguson A, Tucker P, Eaton N, Hunt L, Crawley E. Memory and attention problems in children with chronic fatigue syndrome or myalgic encephalopathy. *Arch Dis Child* 2009;94:757-62.

80. Brosnan CM, Gowing NFC. Addison's disease. *British Medical Journal* 1996;312:1085-7.
81. Avgerinos PC, Chrousos GP, Nieman LK, Oldfield EH, Loriaux DL, Cutler GB, Jr. The corticotropin-releasing hormone test in the postoperative evaluation of patients with cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:906-13.
82. O'Riordain DS, Farley DR, Young WF, Jr., Grant CS, van Heerden JA. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery* 1994;116:1088-93; discussion 93-4.
83. İzgi H, Sofuoğlu S, Asdemir A. Kronik Yorgunluk İmmün Disfonksiyon Sendromu: Nöroendokrin Değişiklikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2006;16:133-46.
84. Wood B, Wessely S, Papadopoulos A, Poon L, Checkley S. Salivary cortisol profiles in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1998;37:1-4.
85. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1224-34.
86. Moorkens G, Berwaerts J, Wynants H, Abs R. Characterization of pituitary function with emphasis on GH secretion in the chronic fatigue syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:99-106.
87. Hamilos DL, Nutter D, Gershtenson J, Redmond DP, Clementi JD, Schmalings KB, et al. Core body temperature is normal in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1998;43:293-302.
88. MacHale SM, Cavanagh JT, Bennie J, Carroll S, Goodwin GM, Lawrie SM. Diurnal variation of adrenocortical activity in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1998;38:213-7.
89. Racciatti D, Sensi S, De Remigis PL, Barberio A, Di Sciascio T, Pizzigallo E. Neuroendocrine aspects of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;104:1S-3S.
90. Altemus M, Dale JK, Michelson D, Demitrack MA, Gold PW, Straus SE. Abnormalities in response to vasopressin infusion in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:175-88.

91. Di Giorgio A, Hudson M, Jerjes W, Cleare AJ. 24-hour pituitary and adrenal hormone profiles in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2005;67:433-40.
92. Scott LV, Dinan TG. Urinary free cortisol excretion in chronic fatigue syndrome, major depression and in healthy volunteers. *J Affect Disord* 1998;47:49-54.
93. Cleare AJ, Blair D, Chambers S, Wessely S. Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry* 2001;158:641-3.
94. Cleare AJ, Miell J, Heap E, Sookdeo S, Young L, Malhi GS, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3545-54.
95. Young AH, Sharpe M, Clements A, Dowling B, Hawton KE, Cowen PJ. Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with the chronic fatigue syndrome (neurasthenia). *Biol Psychiatry* 1998;43:236-7.
96. Jerjes WK, Taylor NF, Wood PJ, Cleare AJ. Enhanced feedback sensitivity to prednisolone in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:192-8.
97. Sharpe M, Chalder T, Palmer I, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. A practical guide to assessment and management. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19:185-99.
98. Strickland P, Morriss R, Wearden A, Deakin B. A comparison of salivary cortisol in chronic fatigue syndrome, community depression and healthy controls. *J Affect Disord* 1998;47:191-4.
99. Gaab J, Huster D, Peisen R, Engert V, Schad T, Schurmeyer TH, et al. Low-dose dexamethasone suppression test in chronic fatigue syndrome and health. *Psychosom Med* 2002;64:311-8.
100. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocrine Abstracts* 2003;5:S35.
101. Wittchen HU, Pfister H. *DIA-X-Interviews*. Frankfurt: Swets and Zeitlinger; 1997.
102. Lewis G, Pelosi AJ, Araya R, Dunn G. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med* 1992;22:465-86.

103. Gaab J, Huster D, Peisen R, Engert V, Heitz V, Schad T, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological, and pharmacological stimulation. *Psychosom Med* 2002;64:951-62.
104. Bearn J, Allain T, Coskeran P, Munro N, Butler J, McGregor A, et al. Neuroendocrine responses to d-fenfluramine and insulin-induced hypoglycemia in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1995;37:245-52.
105. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:450-7.
106. Inder WJ, Prickett TC, Mulder RT. Normal opioid tone and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome despite marked functional impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:343-8.
107. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Desmopressin augments pituitary-adrenal responsiveness to corticotropin-releasing hormone in subjects with chronic fatigue syndrome and in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1999;45:1447-54.
108. Scott LV, Burnett F, Medbak S, Dinan TG. Naloxone-mediated activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome. *Psychol Med* 1998;28:285-93.
109. Van Den Eede F, Moorkens G, Hulstijn W, Van Houdenhove B, Cosyns P, Sabbe BG, et al. Combined dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in chronic fatigue syndrome. *Psychol Med* 2008;38:963-73.
110. Gaab J, Huster D, Peisen R, Engert V, Heitz V, Schad T, et al. Assessment of cortisol response with low-dose and high-dose ACTH in patients with chronic fatigue syndrome and healthy comparison subjects. *Psychosomatics* 2003;44:113-9.
111. Hudson M, Cleare AJ. The 1microg short Synacthen test in chronic fatigue syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:625-30.
112. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. The low dose ACTH test in chronic fatigue syndrome and in health. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:733-7.
113. Scott LV, Teh J, Reznick R, Martin A, Sohaib A, Dinan TG. Small adrenal glands in chronic fatigue syndrome: a preliminary computer tomography study. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:759-68.

114. Izgi HB, Gokce C, Calis M, Turan T, Kirnap M, Sofuoglu S, et al. Investigation of the Hypothalamopituitary–Adrenal Axis by Low-Dose (1 microg) Adrenocorticotrophic Hormone Test and Metyrapone Test in Patients With Chronic Fatigue Syndrome. *The Endocrinologist* 2005;15:89-92.
115. Scott LV, Svec F, Dinan T. A preliminary study of dehydroepiandrosterone response to low-dose ACTH in chronic fatigue syndrome and in healthy subjects. *Psychiatry Res* 2000;97:21-8.
116. Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3147-51.
117. Esel E, Kartalci S, Tutus A, Turan T, Sofuoglu S. Effects of antidepressant treatment on thyrotropin-releasing hormone stimulation, growth hormone response to L-DOPA, and dexamethasone suppression tests in major depressive patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:303-9.
118. Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:685-91.
119. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999;156:646-9.
120. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013-20.
121. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol* 2009;30:65-91.
122. Cleare AJ. Neuroendocrine dysfunction. In Jason LA, Fennell PA, Taylor RR editors. *Handbook of chronic fatigue syndrome*. New Jersey: John Wiley&Sons; 2003, p. 331-60.
123. Himmel PB, Seligman TM. A Pilot Study Employing Dehydroepiandrosterone (DHEA) in the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Rheumatol* 1999;5:56-9.
124. Turan T, Izgi HB, Ozsoy S, Tanriverdi F, Basturk M, Asdemir A, et al. The Effects of Galantamine Hydrobromide Treatment on Dehydroepiandrosterone

- Sulfate and Cortisol Levels in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Psychiatry Investigation* 2009;6:204-10.
125. Kuratsune H, Yamaguti K, Sawada M, Kodate S, Machii T, Kanakura Y, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate deficiency in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med* 1998;1:143-6.
 126. De Becker P, De Meirleir K, Joos E, Campine I, Van Steenberge E, Smits J, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) response to i.v. ACTH in patients with chronic fatigue syndrome. *Horm Metab Res* 1999;31:18-21.
 127. Scott LV, Salahuddin F, Cooney J, Svec F, Dinan TG. Differences in adrenal steroid profile in chronic fatigue syndrome, in depression and in health. *J Affect Disord* 1999;54:129-37.
 128. Ottenweller JE, Sisto SA, McCarty RC, Natelson BH. Hormonal responses to exercise in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 2001;43:34-41.
 129. van Rensburg SJ, Potocnik FC, Kiss T, Hugo F, van Zijl P, Mansvelt E, et al. Serum concentrations of some metals and steroids in patients with chronic fatigue syndrome with reference to neurological and cognitive abnormalities. *Brain Res Bull* 2001;55:319-25.
 130. Cleare AJ, O'Keane V, Miell JP. Levels of DHEA and DHEAS and responses to CRH stimulation and hydrocortisone treatment in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:724-32.
 131. Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001;31:1331-45.
 132. Wallymahmed ME, Foy P, MacFarlane IA. The quality of life of adults with growth hormone deficiency: comparison with diabetic patients and control subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:333-8.
 133. Allain TJ, Bearn JA, Coskeran P, Jones J, Checkley A, Butler J, et al. Changes in growth hormone, insulin, insulinlike growth factors (IGFs), and IGF-binding protein-1 in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1997;41:567-73.
 134. The GK, Bleijenberg G, van der Meer JW. The effect of acclidine in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2007;2:e19.
 135. Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. Decreased dehydroepiandrosterone sulfate but normal insulin-like growth factor in chronic fatigue syndrome (CFS): relevance for the inflammatory response in CFS. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26:487-92.

136. Cleare AJ, Sookdeo SS, Jones J, O'Keane V, Miell JP. Integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor system is maintained in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1433-9.
137. Cleare AJ, O'Keane V, Miell J. Plasma leptin in chronic fatigue syndrome and a placebo-controlled study of the effects of low-dose hydrocortisone on leptin secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:113-9.
138. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engelberg NC, et al. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:2675-80.
139. Knook L, Kavelaars A, Sinnema G, Kuis W, Heijnen CJ. High nocturnal melatonin in adolescents with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3690-2.
140. Williams G, Waterhouse J, Mugarza J, Minors D, et al. Therapy of circadian rhythm disorders in chronic fatigue syndrome: no symptomatic improvement with melatonin or phototherapy. *Eur J Clin Invest* 2002;32:831-7.
141. van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, Bleijenberg G. Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. *Eur J Neurol* 2006;13:55-60.
142. Smits MG, van Rooy R, Nagtegaal JE. Influence of Melatonin on Quality of Life in Patients with Chronic Fatigue and Late Melatonin Onset. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2002;10:25-36.
143. De Becker P, Dendale P, De Meirleir K, Campine I, Vandenborne K, Hagers Y. Autonomic testing in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105:22S-6S.
144. Freeman R, Komaroff AL. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *Am J Med* 1997;102:357-64.
145. Karas B, Grubb BP, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a potentially treatable cause of chronic fatigue, exercise intolerance, and cognitive impairment in adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:344-51.
146. LaManca JJ, Peckerman A, Walker J, Kesil W, Cook S, Taylor A, et al. Cardiovascular response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol* 1999;19:111-20.

147. Pagani M, Lucini D. Chronic fatigue syndrome: a hypothesis focusing on the autonomic nervous system. *Clin Sci (Lond)* 1999;96:117-25.
148. Rowe PC, Calkins H. Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105:15S-21S.
149. Schondorf R, Benoit J, Wein T, Phaneuf D. Orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *J Auton Nerv Syst* 1999;75:192-201.
150. Schondorf R, Freeman R. The importance of orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 1999;317:117-23.
151. Stewart J, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J. Neurally mediated hypotension and autonomic dysfunction measured by heart rate variability during head-up tilt testing in children with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res* 1998;8:221-30.
152. Stewart JM. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatr Res* 2000;48:218-26.
153. Timmers HJ, Wieling W, Soetekouw PM, Bleijenberg G, Van Der Meer JW, Lenders JW. Hemodynamic and neurohumoral responses to head-up tilt in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res* 2002;12:273-80.
154. Winkler AS, Blair D, Marsden JT, Peters TJ, Wessely S, Cleare AJ. Autonomic function and serum erythropoietin levels in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2004;56:179-83.
155. Yamamoto Y, LaManca JJ, Natelson BH. A measure of heart rate variability is sensitive to orthostatic challenge in women with chronic fatigue syndrome. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228:167-74.
156. Yoshiuchi K, Quigley KS, Ohashi K, Yamamoto Y, Natelson BH. Use of time-frequency analysis to investigate temporal patterns of cardiac autonomic response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome. *Auton Neurosci* 2004;113:55-62.
157. Newton JL, Okonkwo O, Sutcliffe K, Seth A, Shin J, Jones DE. Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *QJM* 2007;100:519-26.
158. Gur A, Oktayoglu P. Central nervous system abnormalities in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new concepts in treatment. *Curr Pharm Des* 2008;14:1274-94.

159. Wilke WS, Fouad-Tarazi FM, Cash JM, Calabrese LH. The connection between chronic fatigue syndrome and neurally mediated hypotension. *Cleve Clin J Med* 1998;65:261-6.
160. McAllister-Williams RH, Ferrier IN, Young AH. Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin. *Psychol Med* 1998;28:573-84.
161. Dinan TG. Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Life Sci* 1996;58:1683-94.
162. Cleare AJ, Bearn J, Allain T, McGregor A, Wessely S, Murray RM, et al. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord* 1995;34:283-9.
163. Blomstrand E, Saltin B. Effect of muscle glycogen on glucose, lactate and amino acid metabolism during exercise and recovery in human subjects. *J Physiol* 1999;514 (Pt 1):293-302.
164. Georgiades E, Behan WM, Kilduff LP, Hadjicharalambous M, Mackie EE, Wilson J, et al. Chronic fatigue syndrome: new evidence for a central fatigue disorder. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:213-8.
165. Luciana M, Burgund ED, Berman M, Hanson KL. Effects of tryptophan loading on verbal, spatial and affective working memory functions in healthy adults. *J Psychopharmacol* 2001;15:219-30.
166. Demitrack MA, Gold PW, Dale JK, Krahn DD, Kling MA, Straus SE. Plasma and cerebrospinal fluid monoamine metabolism in patients with chronic fatigue syndrome: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1992;32:1065-77.
167. Sharpe M, Clements A, Hawton K, Young AH, Sargent P, Cowen PJ. Increased prolactin response to buspirone in chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord* 1996;41:71-6.
168. Dinan TG, Majeed T, Lavelle E, Scott LV, Berti C, Behan P. Blunted serotonin-mediated activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22:261-7.
169. Cleare AJ, Messa C, Rabiner EA, Grasby PM. Brain 5-HT_{1A} receptor binding in chronic fatigue syndrome measured using positron emission tomography and [¹¹C]WAY-100635. *Biol Psychiatry* 2005;57:239-46.

170. Odagiri Y, Shimomitsu T, Iwane H, Katsumura T. Relationships between exhaustive mood state and changes in stress hormones following an ultraendurance race. *Int J Sports Med* 1996;17:325-31.
171. Hard K, Rickards Hugh E, Haque Mohammed S, Ward C. Pharmacological treatments for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
172. Davis BM, Brown GM, Miller M, Friesen HG, Kastin AJ, Davis KL. Effects of cholinergic stimulation on pituitary hormone release. *Psychoneuroendocrinology* 1982;7:347-54.
173. Blacker CV, Greenwood DT, Wesnes KA, Wilson R, Woodward C, Howe I, et al. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:1195-204.
174. Majeed T, Dinan TG, Behan PO. Pyridostigmine induced growth hormone responses: evidence for cholinergic supersensitivity in chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 1996;2:118-9.
175. Snorrason E, Geirsson A, Stefansson K. Trial of a Selective Acetylcholinesterase Inhibitor, Galanthamine Hydrobromide, in the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 1996;2:35-54.
176. Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Rev* 2009;8:287-91.
177. Ablashi DV. Viral studies of chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S130-3.
178. Wilson A, Hickie I, Lloyd A, Wakefield D. The treatment of chronic fatigue syndrome: science and speculation. *Am J Med* 1994;96:544-50.
179. Krupp LB, Jandorf L, Coyle PK, Mendelson WB. Sleep disturbance in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 1993;37:325-31.
180. Manu P, Lane TJ, Matthews DA, Castriotta RJ, Watson RK, Abeles M. Alpha-delta sleep in patients with a chief complaint of chronic fatigue. *South Med J* 1994;87:465-70.
181. Decker MJ, Tabassum H, Lin JM, Reeves WC. Electroencephalographic correlates of Chronic Fatigue Syndrome. *Behav Brain Funct* 2009;5:43.

182. Buchwald D, Pascualy R, Bombardier C, Kith P. Sleep disorders in patients with chronic fatigue. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S68-72.
183. Neu D, Cappeliez B, Hoffmann G, Verbanck P, Linkowski P, Le Bon O. High slow-wave sleep and low-light sleep: chronic fatigue syndrome is not likely to be a primary sleep disorder. *J Clin Neurophysiol* 2009;26:207-12.
184. Vercoulen JH, Swanink CM, Galama JM, Fennis JF, Jongen PJ, Hommes OR, et al. The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: development of a model. *J Psychosom Res* 1998;45:507-17.
185. van der Werf SP, Prins JB, Vercoulen JH, van der Meer JW, Bleijenberg G. Identifying physical activity patterns in chronic fatigue syndrome using actigraphic assessment. *J Psychosom Res* 2000;49:373-9.
186. Lane RJ, Barrett MC, Woodrow D, Moss J, Fletcher R, Archard LC. Muscle fibre characteristics and lactate responses to exercise in chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:362-7.
187. McCully KK, Natelson BH. Impaired oxygen delivery to muscle in chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond)* 1999;97:603-8; discussion 11-3.
188. Wagenmakers AJ, Coakley JH, Edwards RH. The metabolic consequences of reduced habitual activities in patients with muscle pain and disease. *Ergonomics* 1988;31:1519-27.
189. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med* 2009;2:1-16.
190. Fulcher KY, White PD. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:302-7.
191. Sisto SA, LaManca J, Cordero DL, Bergen MT, Ellis SP, Drastal S, et al. Metabolic and cardiovascular effects of a progressive exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1996;100:634-40.
192. Riley MS, O'Brien CJ, McCluskey DR, Bell NP, Nicholls DP. Aerobic work capacity in patients with chronic fatigue syndrome. *BMJ* 1990;301:953-6.
193. Montague TJ, Marrie TJ, Klassen GA, Bewick DJ, Horacek BM. Cardiac function at rest and with exercise in the chronic fatigue syndrome. *Chest* 1989;95:779-84.

194. Gibson H, Carroll N, Clague JE, Edwards RH. Exercise performance and fatiguability in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:993-8.
195. Yoshiuchi K, Cook DB, Ohashi K, Kumano H, Kuboki T, Yamamoto Y, et al. A real-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiol Behav* 2007;92:963-8.
196. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *Practitioner* 1949;163:393-405.
197. Adler RH. Chronic fatigue syndrome. *Swiss Med Wkly* 2004;134:268-76.
198. Maloney EM, Boneva R, Nater UM, Reeves WC. Chronic fatigue syndrome and high allostatic load: results from a population-based case-control study in Georgia. *Psychosom Med* 2009;71:549-56.
199. MacDonald KL, Osterholm MT, LeDell KH, White KE, Schenck CH, Chao CC, et al. A case-control study to assess possible triggers and cofactors in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1996;100:548-54.
200. Komaroff AL, Fagioli LR, Geiger AM, Doolittle TH, Lee J, Kornish RJ, et al. An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1996;100:56-64.
201. Dobbins JG, Natelson B, Brassloff I, Drastal S, Sisto S. Physical, behavioral and psychological risk factors for chronic fatigue syndrome: a central role for stress? *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 1995;1:43-58.
202. Van Heck GL, De Vries J. Quality of life of patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2002;10:17-35.
203. Hickie I, Lloyd A, Wakefield D, Parker G. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 1990;156:534-40.
204. Lloyd A, Hickie I, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990;89:561-8.
205. Taylor RR, Jason LA. Comparing the DIS with the SCID: Chronic fatigue syndrome and psychiatric comorbidity. *Psychology & Health* 1998;13:1087 - 104.
206. Johnson SK, DeLuca J, Natelson BH. Depression in fatiguing illness: comparing patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and depression. *J Affect Disord* 1996;39:21-30.

207. Nutt DJ. Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 11:22-7; discussion 8.
208. Johnson SK, DeLuca J, Natelson BH. Chronic fatigue syndrome: reviewing the research findings. *Ann Behav Med* 1999;21:258-71.
209. Iversen A, Wessely S. Chronic fatigue and depression. *Current Opinion in Psychiatry* January 2003;16:17-21.
210. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2000.
211. Demitrack MA. Neuroendocrine correlates of chronic fatigue syndrome: a brief review. *J Psychiatr Res* 1997;31:69-82.
212. Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. Prognosis in chronic fatigue syndrome: a prospective study on the natural course. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:489-94.
213. Smith AK, Dimulescu I, Falkenberg VR, Narasimhan S, Heim C, Vernon SD, et al. Genetic evaluation of the serotonergic system in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:188-97.
214. Suhadolnik RJ, Peterson DL, Reichenbach NL, Roen G, Metzger M, McCahan J, et al. Clinical and Biochemical Characteristics Differentiating Chronic Fatigue Syndrome from Major Depression and Healthy Control Populations: Relation to Dysfunction in the RNase L Pathway. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2004;12:5-35.
215. Cassem EH. Depression and anxiety secondary to medical illness. *Psychiatr Clin North Am* 1990;13:597-612.
216. Bell DS. *The disease of thousand names*. Lyondonville, NY: Pollard Publ; 1991.
217. Fennell PA. Sociocultural context and trauma. In Jason LA, Fennell PA, Taylor RR editors. *Handbook of Chronic Fatigue Syndrome*. New Jersey: John Wiley&Sons; 2003, p. 73-88.
218. Levine P, Schwartz S, Furst G. Medical intervention and management. In Jason LA, Fennell PA, Taylor RR editors. *Handbook of Chronic Fatigue Syndrome*. New Jersey: John Wiley&Sons; 2003, p. 441-54.
219. Van Houdenhove B, Luyten P. Treatment of chronic fatigue syndrome: How to find a 'new equilibrium'? *Patient Educ Couns* 2009.

220. Ray C, Jefferies S, Weir WR. Coping and other predictors of outcome in chronic fatigue syndrome: 1-year follow-up. *J Psychosom Res* 1997;43:405-15.
221. Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *QJM* 1997;90:223-33.
222. Krilov LR, Fisher M, Friedman SB, Reitman D, Mandel FS. Course and outcome of chronic fatigue in children and adolescents. *Pediatrics* 1998;102:360-6.
223. Pheley AM, Melby D, Schenck C, Mandel J, Peterson PK. Can we predict recovery in chronic fatigue syndrome? *Minn Med* 1999;82:52-6.
224. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al. Development of a fatigue scale. *Journal of Psychosomatic Research* 1993;37:147-53.
225. Richardson J. Myalgic Encephalomyelitis: Guidelines for Doctors. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2002;10:65-80.
226. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-63.
227. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
228. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102-6.
229. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. 3 ed. New York: Oxford University Press; 1995.
230. Karakaş S, Karakaş HM. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2000;3:215-27.
231. Arnsten AFT. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trend Cog Sci* 1998;2:435-47.
232. Karaman Y. *Demans*. 1 ed. Kayseri: Geçit Yayınevi; 2000.
233. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) Bir Önçalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992;29:196-206.
234. Öktem Ö. Hidrosefalide bellek bozukluğu. Bozulma başlıca hangi süreçleri tutar. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1993;30:281-96.

235. Demir B, Göğüş A, Savaşır I. Depresyon hastalarında bilişsel işlevler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000;11:179-89.
236. Wechsler D. WAIS-R manual. New York: The Psychological Corporation; 1981.
237. Spreen O, Strauss E. A Compendium of neuropsychological tests-administration, norm and commentary. New York: Oxford University Press; 1991.
238. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal A, Ulusoy T, Ulusoy İ, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 1999;2:75-88.
239. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
240. Snaith RP, Baugh SJ, Clayden AD, Husain A, Sipple MA. The Clinical Anxiety Scale: an instrument derived from the Hamilton Anxiety Scale. *Br J Psychiatry* 1982;141:518-23.
241. Van Den Eede F, Moorkens G, Van Houdenhove B, Cosyns P, Claes SJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 2007;55:112-20.
242. Lowry TJ, Pakenham KI. Health-related quality of life in chronic fatigue syndrome: predictors of physical functioning and psychological distress. *Psychol Health Med* 2008;13:222-38.
243. Moss-Morris R, Chalder T. Illness perceptions and levels of disability in patients with chronic fatigue syndrome and rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res* 2003;55:305-8.
244. Bartus RT, Dean RL, 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217:408-14.
245. Kartalci S, Esel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve Davranışsal Etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2004;14:38-49.
246. Madill PV. Chronic fatigue syndrome and the cholinergic hypothesis. *JAMA* 2004;292:2723; author reply

Ek 1.

CFS'nin CDC 1988 teşhis kriterleri (1)

Major kriterler (Hastada 2'si de bulunmalıdır)

1. En az 6 aydır (Çocuklar için süre 3 aydır) devam eden yatak istirahati ile düzelmeyen sürekli veya tekrarlayan bitkinlik veya çabuk yorulma
2. Ortalama günlük aktiviteyi en azından %50 azaltacak derecede bitkinlik

Minor kriterler (Hastada en az 6'sı bulunmalıdır)

- Hafif ateş veya üşüme
- Boğaz ağrısı
- Ön veya arka servikal veya aksiller zincirlerde ağrılı lenf nodları
- Açıklanamayan genelleşmiş kas zayıflığı
- Myaljiler
- Evvelce tolere edilebilen egzersizden sonra uzun süreli (>24 saat) bitkinlik
- Gezici nitelikte nonenflamatuvar artralji
- Nöropsikolojik semptomlar
 - Fotofobi
 - Geçici vizüel skotomlar
 - Unutkanlık
 - Aşırı irritabilite
 - Konfüzyon
 - Düşünmede zorluk
 - Depresyon
 - Yeni tipte başağrıları
 - Uyku bozuklukları (hipersomni, insomni)
- Akut veya subakut başlangıç

Fiziksel kriterler

1. Düşük derecede ateş
2. Noneksüdatif farenjit
3. Anterior veya posterior servikal, aksiller palpabl veya yumuşak lenf nodları (< 2 cm)

1. Kronik yorgunluk sendromu (Chronic fatigue syndrome): Kriterleri tam olarak karşılar.
2. İdyopatik kronik yorgunluk (Idiopathic chronic fatigue): Kriterleri tam olarak karşılamaz.

KRONİK YORGUNLUK SENDROMU TEŞHİS PROTOKOLU (5)

“Kronik yorgunluk hastasında ayırıcı teşhisin en önemli kısmı hastanın semptomlarını açıklayabilecek diğer teşhis ihtimallerini uzaklaştırma olsa da, bunu yaparken ME/CFS’in karakteristik özelliklerini tanımak da büyük önem taşımaktadır”

TEŞHİS PROTOKOLU

I. Uzun süreli kronik yorgunluğu olan hastayı aşağıdaki şekilde değerlendirin:

- A. Hikaye ve fizik muayene
- B. Mental durum muayenesi (eğer bozukluk varsa uygun psikiyatrik, psikolojik ve nörolojik muayene araçlarını kullanın)
- C. Testler (anormal sonuçlar uzaklaştırılması gereken teşhis ihtimallerini kuvvetle düşündürür)
 1. Laboratuvar tarama testleri: CBC, ESR, ALT, total protein elektroforez, alkalen fosfataz, Ca, PO₄, glukoz, ferritin, BUN, elektrolitler, kreatinin, TSH, antinükleer antikorlar, romatoid faktör, CPK, karaciğer fonksiyon testleri, idrar analizi, akciğer radyografisi
 2. Statik testler: Tilt table test
 3. Diğer teşhisleri uzaklaştırmak için eğer gerekiyorsa ilave testler (*maliyet/kazanç oranına dikkat edin!*):
 - a. Beyin incelemesi (MRI, qEEG, SPECT, PET)
 - b. Uyku laboratuvarı
 - c. Endokrinoloji: Diurnal kortizol seviyeleri, DHEA, diğer hormonlar, serotonerjik markerlar
 - d. İmmünoloji: Virus markerları, 37/80 kDa RNase L oranı, natural killer hücre sitotoksitesisi
 - e. Kardiyoloji: 24-saat Holter kaydı
 - f. Nöropsikoloji: Kognitif fonksiyon testleri

ALT : Alanine aminotransferase

BUN: Blood urea nitrogen

CBC : Complete blood count

ESR : Erythrocyte sedimentation rate

DHEA: Dehydroepiandrosterone

PO₄ : Phosphorus

TSH : Thyroid stimulating hormone

CPK : Creatine phosphokinase

qEEG : Quantitative EEG

RNase : Ribonuclease

Eğer bir başka sebep bulunursa kronik yorgunluk ihtimalinden uzaklaşın!

II. Eğer 6 aydan uzun süreli kronik yorgunluk var ise A ve B'ye dayanarak “**İdyopatik kronik yorgunluk**” veya “**Kronik yorgunluk sendromu**” (CFS) teşhislerini koyun.

A. Eğer aşağıdaki kriterler (a ve b) karşılanıyor ise “kronik yorgunluk sendromu” teşhisi koyun:

- a. Kronik yorgunluğun klinik ağırlık kriteri karşılanıyor ise
- b. Aşağıdaki semptomlardan en az 4'ü karşılanıyor ise
 1. Hafıza ve konsantrasyon bozukluğu
 2. Boğaz ağrısı
 3. Yumuşak servikal veya aksiller lenf nodları
 4. Adale ağrıları
 5. Birçok eklemde ağrı
 6. Yeni tipte baş ağrıları
 7. Dinlendirici olmayan uyku
 8. Hareket sonrası bitkinlik

B. Eğer klinik yorgunluğun ağırlık kriteri karşılanmıyorsa veya semptom kriterleri karşılanmıyorsa hastayı “Kronik yorgunluk sendromu” değil “İdyopatik kronik yorgunluk” olarak teşhis edin.

III. Aşağıdaki esas parametreleri varlığını veya yokluğunu göz önüne alarak subgrup araştırması yapın:

- A. Komorbid durumlar (psikiyatrik durumlar uygun araçlar kullanılarak dokümanite edilmelidir)
- B. Kronik yorgunluğun seviyesini belirleyin (fatigue ölçekleri ile)
- C. Kronik yorgunluğun süresini belirleyin
- D. Fiziksel fonksiyonların şimdiki düzeyini belirleyin (uygun ölçekler ile)

Komorbid durumlar

Fibromyalji sendromu (FMS), myofasiyal ağrı sendromu (MPS), temporomandibuler eklem sendromu (TMJ), irritabl barsak sendromu (IBS), interstisiyel sistit, irritabl mesane, mitral valv prolapsusu, Reynaud fenomeni, depresyon, migren, allerjiler, multipl kimyasal sensitivite (MCS), Hashimoto tiroiditi v.b.

Subgrup ayırımı konuya ilişkin epidemiyolojik veya laboratuvar çalışmaları için gerekli ise isteğe bağlı olarak yapılır.

KRONİK YORGUNLUK SENDROMU KLİNİK YÖNETİM PROTOKOLU (5)

TEDAVİ PROTOKOLU

Prensip:

Tolere edilebilecek bir günü kötüye kullanmayın!
(*R Olin, Karolinska Institute, Sweeden*)

A. Genel

1. Hastanın desteklenmesi (tıbbi, sosyal)
2. Hastanın eğitilmesi (& ailesinin)
3. Tedavi programlarının bireyselleştirilmesi
4. Hastanın bu programa katılımı için cesaretlendirilmesi
5. Tedavi seviyesi: ME/CFS tedavi araştırmaları için yapılmış olan klinik çalışmalar kesin bir şekilde teyid edilmemiştir.

B. Tedavi ve yönetim programı için amaç ve rehber

Amaç

Hastanın semptomlarını alevlendirmeden ve onlara uygun şekilde davranabileceği aktivite düzeyinin ve çevresel şartların farkına varması konusunda uyarılması

Rehber

(Bireyselleştirilmiş yönetim programı)

1. Hayat tarzı değişikliği ve kendine-yardım tedavileri

- a. ME/CFS hakkında bilgilendirme
- b. Relaps (crash-yıkılma) dönemlerini önlemek için hastayı erken uyarı işaretleri konusunda eğitme
- c. Gevşeme ve stres düzeyini azaltma teknikleri
- d. Hastanın enerjisini koruması ve enerji biriktirmesi
- e. Çevresel şartların değiştirilmesi
- f. Semptomları ağırlaştırdığı bilinen spesifik çevresel faktörlerden kaçınılması

- Viral enfeksiyonlar
- Uyku ritminde değişiklik
- Sıcak ve soğuğa maruz kalma

- Aşırı hareket (tolere edilebilecek sınırların ötesinde)
- Uzun süreli aktivite (fiziksel veya zihinsel)
- Duyusal aşırı yüklenme (sensory overload) (ışık, ses, koku, dokunma, sıcaklık, nem v.s ile)
- Aşırı bilgi yüklenmesi (telefonla veya yüzyüze yapılan uzun süreli görüşmeler, uzun süreli okuma veya dinleme, problem çözmeye çalışma)
- Aşırı stres oluşturacak durumlar
- Uzun süreli araba kullanma
- Hava yolu seyahati (jet-lag, kapalı sistem içinde dolaşan hava yüzünden virüslere maruz kalma, vestibüler sinir uyarısı, aşırı vibrasyon hissi, sabit olmayan oksijen basıncı sebebiyle)
- Bazı kimyasallar (gıdalardaki glutamat, aspartam, alkol, kafein)
- Kan verme

2. Kendini geliştirme

- a. Kendi vücudundan gelen hislerine, algılarına ve tecrübelerine güvenmeyi öğrenme
- b. Kişisel sınırlarını belirleme ve “HAYIR” diyebilmeyi öğrenme
- c. Uykuyu en üst düzeye getirme
- d. Dengeli beslenme ve bazı suplementler (Natürel veya herbal ilaçlar?)
- e. Vücudun tolere edebileceği kadar hareket

3. İlaçlar

- a. Semptomatik
 - i. Uyku
 - ii. Ağrı
 - iii. Bitkinlik
 - iv. Kognitif bozukluk
 - v. Ortostatik entolerans
 - vi. Anksiyete
 - vii. Depresyon
- b. Patogenetik mekanizmalara yönelik
 1. İmmün disfonksiyon (immün modülatörler)
 2. Merkezi sinir sistemi/otonomik disfonksiyon
 - a. Nöroendokrin modülatörler-HPA eksen (Cortisol, DHEA)
 - b. Dolaşımsal -Hiperbarik oksijen tedavisi

Ek 4.

14 - ITEM FATIGUE SCALE (FS) (222)

Fiziksel semptomlar

1. Yorgunluk probleminiz var mı?

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

2. Fazlaca dinlenme ihtiyacınız var mı?

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

3. Kendinizi uykululuk ve sersemlik hissi içinde gibi mi hissediyorsunuz?

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

4. Bir işi başlatmada zorluğunuz var mı?

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

5. Bir işi başlatmada zorluğunuz olmadığı halde, devam ettiğinizde gittikçe halsizleşiyor musunuz?

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

6. Enerji yokluğu hissediyor musunuz?

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

7. Kaslarınızdaki gücün daha az olduğunu hissediyor musunuz?

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

8. Kendinizi güçsüz hissediyor musunuz?

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

Mental semptomlar

1. Konsantrasyon (dikkat yoğunlaştırma) zorluğunuz var mı?

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

2. Berrak düşünme zorluğunuz var mı? (Zihniniz bulanık gibi mi?)

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

3. Konuşurken dil sürçmeleriniz oluyor mu?

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

4. Doğru kelimeyi bulmakta fazlaca zorluğunuz var mı?

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

5. Hafızanız nasıl? (Unutkanlıklarınız var mı?)

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

6. Eskiden beri ilgi duyduğunuz şeylere karşı ilginizi kaybettiniz mi?

1) Her zamanki gibi 2) Daha kötü 3) Çok daha kötü

Ek 5.**NEWCASTLE ARAŞTIRMA GRUBU ME/CFS SKOR KARTI
(NAG) (223)**

1	Geçirilmiş viral enfeksiyonun hastalık veya titresinden birinin delili var mıydı?	1	
2	YORGUNLUK		
(a)	İş sonrası hobileri kapsayan, tüm günde verimliliğin %33 kaybı var mı?	2	
(b)	Yatak veya kanepede dinlenme periyoduna ihtiyacınız var mı?		
	her gün	3	
VEYA	haftada 2 veya 3 gün	2	
3	Çalışma eforu sonrası aşırı yorgunluk var mı?	2	
4	Geceleri olan terlemeler veya üşümeler var mı?	2	
5	MENTAL AKTİVİTEDE BOZULMANIN DELİLİ		
(a)	Doğru kelimeleri bulmada zorlanma var mı?	1	
(b)	El yazısı yeteneğinde bozulma olmaksızın uzun bir mektup yazabilir misiniz?	1	
(c)	Uzun süre konuşsanız yorulur musunuz?	1	
6	BAYILMA ATAKLARI (SSS VASOMOTOR İNSTABİLİTESİ)		
(a)	Bayılma atakları olmaya meyilli misiniz?		
	bilincini yitirme var.	3	
VEYA	bilinç kaybı yok, fakat oturuyor veya yatıyor?	2	
7	Uyanınca yorgun hissediyor musunuz?	1	
8	Bir miktar “gevezelik etmede” ayakta kalabilir misiniz? (Hiperakuzi)	1	
9	Extremitelerinizde veya yüzünüzde üşüme veya uyuşma hisleri olur mu?	2	
10	Yürüyüşünüz sizin yaşınıza veya sizden daha yaşlı ve sağlam olmayan birine göre tutarlı mı?	1	
	TOPLAM	21	

Ek 6.

SF-36 ÖLÇEĞİ (Short Form 36 Health Survey) (224)

Açıklama: Bu ankette size sağlık durumunuz ve günlük aktiviteleriniz (işinizdeki, evinizdeki ve ev dışındaki) ile ilgili sorular sorulacaktır. Lütfen, her bir soru için size en uygun olan cevabın karşısındaki kutuya (X) işareti koyunuz. Eğer çeşitli nedenlerden dolayı anketi yalnız başınıza doldurmakta bir güçlükle karşılaşırsanız soruları size başka birinin okuması ve sizin de soruları cevaplamanız yolunu kullanabilirsiniz.

1. Genel sağlık durumunuzu nasıl tanımlarsınız? (Lütfen sadece bir kutuyu işaretleyiniz).

- 1 () Mükemmel
- 2 () Çok iyi
- 3 () İyi
- 4 () Orta
- 5 () Kötü

2. Bir yıl önceki ile karşılaştırdığınızda şimdiki sağlık durumunuzu aşağıdakilerden hangisi ile ifade edersiniz?

- 1 () Bir yıl öncekinden çok daha iyiyim
- 2 () Bir yıl öncekinden biraz daha iyiyim
- 3 () Hemen hemen aynı
- 4 () Bir yıl öncekinden biraz daha kötü
- 5 () Bir yıl öncekinden çok daha kötü

3. a-j: Aşağıdaki sorular genellikle yaptığınız aktiviteler hakkındadır. Sağlık durumunuz bu aktiviteleri yapmanızı ne derece engellemektedir?

	Çok	Biraz	Hiç
	1	2	3
a. Koşma, ağır bir şey kaldırma, ağır sporlarla uğraşma gibi ağır yorucu aktiviteler	()	()	()
b. Masa, sandalye, sehpa gibi eşyaları yerinden hareket ettirme ve elektrikli süpürge kullanma gibi orta derecede yorucu aktiviteler	()	()	()
c. Alışveriş çantası kaldırma ve taşıma	()	()	()
d. Birden çok merdiven basamağı çıkma	()	()	()
e. Tek merdiven basamağı çıkma	()	()	()
f. Diz çökme, öne ve arkaya doğru eğilme	()	()	()
g. 1,5 km'den fazla yol yürüme	()	()	()
h. 500 m yürüme	()	()	()
i. 100 m yürüme	()	()	()
j. Kendi kendine banyo yapma ve giyinme	()	()	()

4. a-d: Son dört hafta içerisinde herhangi bir *fiziksel problem*den dolayı gerek işinizde gerekse günlük aktivitelerinizde aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
	1	2
a. İşiniz ve günlük aktiviteleriniz için ayırdığımız zamanda bir azalma oldu mu?	()	()
b. Yapmak istediklerinizden daha azını mı gerçekleştirdiniz?	()	()
c. İş ortamınızda ve günlük yaşamınızda yaptığımız diğer aktivitelerin türlerinde bir azalma oldu mu?	()	()
d. İşinizi ve diğer aktivitelerinizi yaparken bir zorlanmayla karşılaştınız mı? (Örneğin, fazladan çaba gerektirdi mi?)	()	()

5. a-c: Son dört hafta içerisinde herhangi bir *duygusal problem*den dolayı (stres, gerilim, endişe gibi) gerek işinizde gerekse günlük aktivitelerinizde aşağıdaki sorunlardan herhangi biri ile karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
	1	2
a. İşiniz ve günlük aktiviteleriniz için ayırdığımız zamanda bir azalma oldu mu?	()	()
b. Yapmak istediklerinizden daha azını mı gerçekleştirdiniz?	()	()
c. İşinizi ve günlük aktivitelerinizi her zamanki kadar dikkatli yapmadınız mı?	()	()

6. Son dört hafta içerisinde *fiziksel ve duygusal problemleriniz* ailenizle, arkadaşlarınızla ve komşularınızla olan *sosyal ilişkilerinizi* ne düzeyde etkiledi?

- 1 () Hiç etkilemedi
- 2 () Çok az etkiledi
- 3 () Orta derecede etkiledi
- 4 () Oldukça etkiledi
- 5 () Çok fazla etkiledi

7. Son dört hafta içerisinde *vücut ağırlarınız* oldu mu?

- 1 () Hiç
- 2 () Çok hafif
- 3 () Hafif
- 4 () Orta
- 5 () Ağır
- 6 () Çok ağır

8. Son dört hafta içerisinde *vücut ağrılarınız* normal iş ve günlük hayatınızdaki aktivitelerinizi (hem ev içinde hem de ev dışında) ne kadar etkiledi?

- 1 () Hiç
- 2 () Biraz
- 3 () Orta düzeyde
- 4 () Oldukça
- 5 () Çok fazla

9. a-i: Aşağıdaki sorular sizin son dört hafta içerisindeki genel durumunuzla ilgilidir.

	Her zaman	Çoğu zaman	Genellikle	Bazen	Çok az zaman	Hiçbir zaman
	1	2	3	4	5	6
A Son dört hafta içerisinde ne kadar süre ile kendinizi canlı, hayat dolu hissettiniz?	()	()	()	()	()	()
B Son dört hafta içerisinde ne kadar süre ile çok sınırlı idiniz?	()	()	()	()	()	()
C Son dört hafta içerisinde ne kadar süre ile hiçbirşeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar kötü hissettiniz?	()	()	()	()	()	()
D Son dört hafta içerisinde ne kadar süre ile sakin, soğukkanlı ve huzur içerisindeydiniz?	()	()	()	()	()	()
E Son dört hafta içerisinde ne kadar süre ile kendinizi enerji dolu hissettiniz?	()	()	()	()	()	()
F Son dört hafta içerisinde ne kadar süre ile kendinizi üzgün ve sıkıntılı hissettiniz?	()	()	()	()	()	()
G Son dört hafta içerisinde ne kadar süre ile kendinizi bitkin hissettiniz?	()	()	()	()	()	()
H Son dört hafta içerisinde ne kadar süre ile kendinizi mutlu hissettiniz?	()	()	()	()	()	()
İ Son dört hafta içerisinde ne kadar süre ile kendinizi yorgun hissettiniz?	()	()	()	()	()	()

10. Son dört hafta içerisinde *fiziksel ve duygusal problemlerinizi* arkadaş ve akraba ziyaretleri gibi *sosyal aktivitelerinizi* ne kadar süreyle etkiledi?

- 1 () Her zaman
- 2 () Çoğu zaman
- 3 () Bazen
- 4 () Çok az zaman
- 5 () Hiçbir zaman

11. a-d: Lütfen aşağıdaki ifadelerden sizi en iyi şekilde tanımlayanı işaretleyiniz.

	Kesinlikle doğru	Büyük ölçüde doğru	Bilmiyorum	Büyük ölçüde yanlış	Kesinlikle yanlış
a Başkalarıyla karşılaştırıldığında daha kolay hasta oluyorum.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
b En az bildiğim diğer insanlar kadar sağlıklıyım.	()	()	()	()	()
c Sağlık durumumun kötüye gideceğini sanıyorum.	()	()	()	()	()
d Sağlık durumumun mükemmel olduğunu düşünüyorum.	()	()	()	()	()

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST)
A LİSTESİ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
Top Hat=																

SBST A LİSTESİ ÇOKTAN SEÇME

DUVAR	AY
DAVUL	AYVA
ZURNA	GÜNEŞ
ZİL	TARLA
KAPI	ÇİFTÇİ
PENCERE	ÇİFTLİK
PERDE	BOĞAZ
ÇAY	BURUN
KAHVE	AĞIZ
KAHVALTI	HİNDİ
OYUN	TAVUK
OKUL	HENDEK
ÖĞRETMEN	RESİM
ABLA	RENK
ANNE	REKLAM
BABA	ODA
AĞAÇ	EL
ÇİÇEK	EV
BAHÇE	DENİZ
KAŞKOL	NEHİR
ŞAPKA	DERE
KASKET	

SBST A LİSTESİ PUANLAMA TABLOSU

SBST Puanları	
Anlık bellek	
Öğrenme puanı	
Kritere ulaşma	
En yüksek öğrenme	
Öğrenme yanlış puanı	
Kendiliğinden hatırlama	
Tanım	
Toplam hatırlama	
USB yanlış puanı	

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST)
B LİSTESİ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Sıra	Bekçi	Kuş	Ayakkabı	Ocak	Dağ	Gözlük	Havlu	Bulut	Kayık	Kuzu	Tüfek	Kalem	Cami	Balık	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
Top Hat=																

SBST B LİSTESİ ÇOKTAN SEÇME

SIR	BULUT
SIRA	YAĞMUR
SINIF	BURUN
BEKÇİ	KAYDIRAK
POLİS	SANDAL
BEKAR	KAYIK
KUŞ	KUZU
KUMRU	KURT
ANAHTAR	KOYUN
AYAKKABI	TÜFEK
ÇORAP	TÜNEK
OCAK	SİLAH
ATEŞ	KALE
BIÇAK	SİLGİ
DAĞ	KALEM
OVA	CAMI
TEPE	CAM
GÖZ	HOCA
GÖZLÜK	DENİZ
HAVAN	BALIK
SABUN	BALİNA
HAVLU	

SBST B LİSTESİ PUANLAMA TABLOSU

SBST Puanları	
Anlık bellek	
Öğrenme puanı	
Kritere ulaşma	
En yüksek öğrenme	
Öğrenme yanlış puanı	
Kendiliğinden hatırlama	
Tanıma	
Toplam hatırlama	
USB yanlış puanı	

Ek 8.**WAIS-R SAYI MENZİLİ ALT TESTİ**

SAYI MENZİLİ TESTİ						
İLERİ DOĞRU SAYI MENZİLİ		Geçti Kaldı	Puan 2, 1, 0	GERİYE DOĞRU SAYI MENZİLİ		Geçti Kaldı Puan 2, 1, 0
1	5-8-2			1	2-4	
	6-9-4				5-8	
2	6-4-3-9			2	6-2-9	
	7-2-8-6				4-1-5	
3	4-2-7-3-1			3	3-2-7-9	
	7-5-8-3-6				4-9-6-8	
4	6-1-9-4-7-3			4	1-5-2-8-6	
	3-9-2-4-8-7				6-1-8-4-3	
5	5-9-1-7-4-2-8			5	5-3-9-4-1-8	
	4-1-7-9-3-8-6				7-2-4-8-5-6	
6	5-8-1-9-2-6-4-7			6	8-1-2-9-3-6-5	
	3-8-2-9-5-1-7-4				4-7-3-9-1-2-8	
7	2-7-5-8-6-2-5-8-4			7	9-4-3-7-6-2-5-8	
	7-1-3-9-4-2-5-6-8				7-2-8-1-9-6-5-3	
İLERİ DOĞRU SAYI MENZİLİ PUANI			Maks. Puan 14	GERİYE DOĞRU SAYI MENZİLİ PUANI		Maks. Puan 14
				İLERİ+GERİ SAYI MENZİLİ TOPLAM PUANI		Maks. Puan 28

Ek 9.

STROOP TESTİ

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

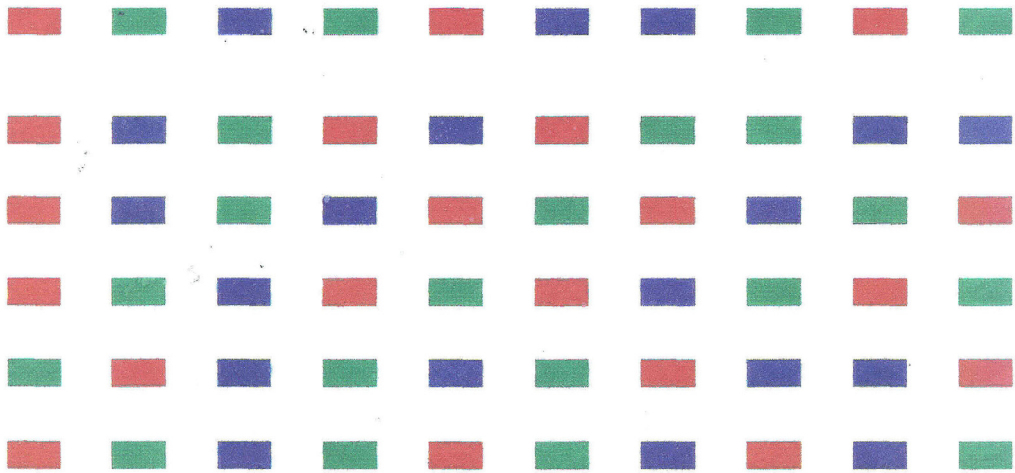
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ

KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL



STROOP TESTİ DEĞERLENDİRME FORMU

STROOP TESTİ

SİYAH / BEYAZ OKUMA

YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ
MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ

Süre :

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİ OKUMA

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
MAVİ	YEŞİL	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL
MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ
MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	MAVİ

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

Açıklama

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Akif ASDEMİR'e ait "**Kronik Yorgunluk Sendromunda Galantamin Hidrobromid Tedavisinin Etkinliği ve Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Eksen, Bilişsel İşlevler, Hayat Kalitesi Üzerine Etkileri**" adlı çalışma, jürimiz tarafından RuhSağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 06.01.2010

İmza

Başkan: Prof. Dr. Ertuğrul EŞEL..... İmza

Üye: Prof. Dr. Mustafa BAŞTÜRK..... İmza

Üye: Doç. Dr. M. Tayfun TURAN..... İmza

Üye: Yrd. Doç. Dr. Didem B. ÖZTOP İmza

Üye: Yrd. Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ İmza