

Kronik Yorgunluk İmmün Disfonksiyon Sendromu Nedir ?

Seher Sofuoğlu¹, Hasan Basri İzgi², Akif Asdemir³

ÖZET:

Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu nedir?

Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu (CFIDS) nöropsikiyatrik, nöroendokrinolojik, immünojenik semptomlarla kendini gösteren multisistemik tutulumlu, 6 aydan fazla süreli sakatlayıcı ve ağır bitkinlik ile karakterize bir santral sinir sistemi işlev bozukluğudur. Bu gözden geçirme yazısı Türkçe tıbbi literatürde pek az yer alan CFIDS hakkındaki güncel bilgileri özetlemektedir.

CFIDS'in klinik tanımlaması, değerlendirilmesi, tedavisi ve patogenetik teorileri ilgili literatürün ışığında tartışılacaktır.

CFIDS klinik kriterlere dayalı olarak teşhis edilir. CFIDS hastaları hayat kalitelerinde önemli bir azalma ile sonuçlanan ağır bir işlevsel bozulma yaşarlar. Birçok çalışmanın bulgularına dayanılarak, CFIDS'in stresin aracılık ettiği bozukluklar sınıfına dahil bir sendrom olduğu ve psikiyatrik bozukluklardan ayrılması gerektiği ileri sürülmektedir. Mevcut patofizyolojik anormallikler CFIDS'in kompleks ve multifaktoriyel etyolojili heterojen bir durum olduğunu düşündürmektedir. Biriken deliller de santral sinir sisteminde HPA eksenin ve serotonin yollarının işlev bozukluğunun CFIDS patogenezinde önemli rol oynayabileceğini akla getirmektedir. CFIDS tedavisi özgün olmayıp semptomlara ve stres düzeyini düşürmeye yöneliktir. Tedricen artırılan egzersizin fiziksel kondisyonu iyileştirmede, bilişsel davranışçı tedavinin ise bu sakatlayıcı katastrofik sendromla başa çıkmayı öğrenmede etkili olabileceği düşünülmektedir. Deneysel tedavilerin bazı CFIDS hastaları için faydalı olabileceği de bildirilmektedir.

CFIDS tek bir sebebe bağlı gibi görünmemektedir. Veriler genetik bakımdan yatkınlığı olan şahıslarda birçok çevresel ve psikolojik faktörün sendromu başlatabileceğini veya şiddetlendirebileceğini göstermektedir. CFIDS hastasının değerlendirilmesi yanında tedavisi de çok boyutlu olarak yapılmalıdır ve psikiyatrist CFIDS multidisipliner ekibinin daimi bir üyesi olmalıdır.

Anahtar sözcükler: Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu, kronik yorgunluk sendromu, miyaljik ensefalomyelit, kronik nöroendokrin immün disfonksiyon sendromu, kronik mononükleozis

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:63-78

ABSTRACT:

What is chronic fatigue immune dysfunction syndrome?

Chronic fatigue immune dysfunction syndrome (CFIDS) is a central nervous system dysfunction characterized by profound disabling fatigue of at least 6 months and accompanied by multisystemic involvement manifesting itself with neuropsychiatric, neuroendocrinologic and immunologic symptoms. This review summarizes the current knowledge about CFIDS, which is little known in Turkish medical literature.

Case definition, clinical presentation, evaluation, treatment and pathogenetic theories of CFIDS will be discussed in the light of the relevant literature.

CFIDS is diagnosed on the basis of the clinically defined criteria. Patients with CFIDS experience profound functional impairment resulting in a significant decrease in their quality of life. Several research findings suggest that CFIDS is one of the stress-mediated disorders and should be distinct from psychiatric disorders. Existing pathophysiological abnormalities suggest that CFIDS is a heterogeneous condition of complex multifactorial etiology. Accumulating evidence also considers that dysfunction of HPA axis and serotonergic pathways in central nervous system may play an important role in the pathogenesis of CFIDS. Treatment for CFIDS is not specific but symptom-based and aimed at decreasing the level of stress. Graded exercise and cognitive behavioral therapy may be effective in increasing fitness and learning to cope with this disabling catastrophic syndrome, respectively. It has been reported that some experimental agents may be beneficial for treatment of some CFIDS patients.

CFIDS is unlikely to be caused by a single agent. The data indicate that many environmental or psychological factors may precipitate or perpetuate the illness in genetically vulnerable subjects. The assessment and management of CFIDS patient should be multidimensional and psychiatrist should be a pervasive member of the multidisciplinary team for CFIDS.

Key words: Chronic fatigue immune dysfunction syndrome, chronic fatigue syndrome, myalgic encephalomyelitis, chronic neuroendocrine immune dysfunction syndrome, chronic mononucleosis

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:63-78

GİRİŞ

"Ben CFIDS ve fibromyalji sendromunu da diğer santral enformasyon işlenmesi bozuklukları gibi "nörosomatik" olarak isimlendiriyorum. Nörosomatik bozukluklar esasen nörolojik hastalıklardır ve semptom üretim mekanizmaları nöral ağ içinde duyuşal enformasyonun işlenmesi bozukluğu kavramına dayanır."

Dr. Jay A Goldstein

Bitkinlik (fatigue) genel popülasyonda sık rastlanan bir semptomdur, tipik olarak geçici ve du-

ruma bağlı niteliktedir. Fakat bu nitelikte değilse ve başka bir tıbbi veya psikiyatrik bozukluk ile açıklanamıyorsa kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromunu (Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome-CFIDS) düşündürmelidir. CFIDS ağır, multisistemik, sakatlayıcı ve doğumsal olmayan kompleks bir durumdur. CFIDS 6 aydan daha uzun süreli bitkinlik yanında başlıca santral sinir sistemi (SSS) disfonksiyonunu gös-

¹Prof. Dr., ²Uzm. Dr., ³Arş.Gör.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Kayseri-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof.Dr. Seher Sofuoğlu, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, 38039 Kayseri-Türkiye

Telefon / Phone: +90-352-437-5702
Faks / Fax: +90-352-437-5702

Elektronik posta adresi / E-mail address: sofuoğlu@erciyes.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 14 Temmuz 2005 / July 14, 2005

teren birçok nöropsikiyatrik, immünolojik ve romatolojik semptomlarla karakterizedir (1). Önemli oranda sakatlayıcı, ekonomik kayıpla birlikte olan ve henüz özgün bir tanı testi bulunmayan CFIDS, semptomaya dayalı veya klinik temele dayalı olarak teşhis edilen muhtemelen heterojen bir sendromdur (2).

Son 10 yıldır gittikçe artan düzgün metodolojili çalışmalar sebebiyle Dünya’da geniş ilgi gören bu sendrom ne yazık ki Türkçe literatürde pek az yer almaktadır (3-5). Biz bu derleme yazısında mevcut literatürü psikiyatristler için önemli bulunan noktaları da vurgulayarak gözden geçireceğiz.

TANIMLAMA

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 başlamıştır (6). Daha sonra ABD’de CDC (Centers for Disease Control and Prevention) hastalığı “Chronic Fatigue Syndrome” olarak isimlendirmiş ve bu hasta popülasyonunda standardize araştırmalar yapılabilmesi için spesifik teşhis kriterleri geliştirmiştir (1). Bu kriterler uluslararası alanda en fazla kullanılanlardır (Tablo 1). Tanı konulabilmesi için nonpsikotik psikiyatrik hastalıkların bu sendromdan ayırılmasına ihtiyaç vardır ve teşhis semptomatoloji temeline dayandırılır (7).

CFIDS semptomlarını yaşayan hasta premorbid aktivite seviyesinin %50’sinden fazlasını kaybeder. Ayrıca zihinsel bitkinlik de mevcuttur. Tepkisel bitkinlik ise fiziksel aktivite sonrası bitkinlik veya dayanıklılığın kaybı anlamına gelir (8). CFIDS’de hastaların bitkinlik seviyeleri yüksek, somatik semptomları ve fonksiyonel kayıpları fazla, fakat psikolojik morbiditeleri düşük olarak bulunmuş; hastaların yarısının özgün kriterleri tam olarak karşılamadığı tespit edilmiştir (9).

TARİHÇE

CFIDS yeni bir hastalık gibi görünmemektedir. Hipokrat zamanında (MÖ.300) tanımlanmış vakalar olduğu gibi, Charles Darwin ve Florence 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, influenza, EBV enfeksiyonu ve malarya gibi bakteriyel, viral veya protozoal enfeksiyonlarla bağlantılı olarak benzer vaka bildirimleri bulunmaktadır. “Akut dissemine ensefalomyelit, epidemik miyaljik ensefalomyelit (ME), epidemik nöromiyasteni, postviral bitkinlik sendromu, kronik mononükleozis” CFIDS ile aynı patogenezi paylaşan sendromlardır. CFIDS hastaları semptomatolojileri ve HPA eksen değişiklikleri açısından birincil fibromiyalji (10) ve savaş sonrası sendromu (11) olan hastalarla benzerlik göstermektedirler.

Tablo 1: CDC’nin 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 nodülleri
- Açıklanamayan genelleşmiş kas zayıflığı
- Miyaljiler
- Ewelve tolere edilebilen egzersizden sonra uzun süreli (>24 saat) bitkinlik
- Gezici nitelikte nonenflamatuvar artralji
- Nöropsikolojik semptomlar
 - Fotofobi
 - Geçici vizüel skotomlar
 - Unutkanlık
 - Aşırı iritabilite
 - Konfüzyon
 - Düşünmede zorluk
 - Depresyon
 - Yeni tipte baş ağrıları
 - 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 nodülleri (< 2cm)

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 (12). Bu sendrom İngiltere'de ve Kanada'da ME, ABD'de ise CFIDS isimleri ile anılmaktadır (13). 2003 yılında ise "US Government department of Health and Human Services" "Chronic Neuroendocrineimmune Dysfunction Syndrome-CNDS" ismini teklif etmiştir (12). Birçok bildiri CFIDS'in olduğundan daha az teşhis edildiğini ve bu hastaların yanlış olarak çeşitli psikiyatrik tanıları aldıklarını işaret etmektedir (14). Myastenia gravisli hastalar da önceleri psikiyatristler tarafından "somatizer" olarak isimlendirilmişlerdir, sonradan hastalığın fiziksel tabiatı keşfedilmiştir. Yine multipl skleroz, romatoid artrit, polio, AIDS, mide-duodenum ülserleri ve diyabet de psikolojik orijinli hastalıklar olarak düşünülmüş, daha sonra biyolojik temelleri ortaya konmuştur. Şüpheli durumları "somatizasyon" olarak isimlendirmek çok tehlikelidir. Bu nedenle psikiyatrik hastalık damgası psikiyatrik hastalıkların tipik özelliklerini taşıyan vakalara sınırlı olarak kullanılmalıdır (15).

EPİDEMİYOLOJİ

Vakaların çoğu sporadiktir, CFIDS'in bulaşıcı (yakın ve cinsel temas veya kan transfüzyonu ile) olduğuna ve CFIDS'li hastanın izole edilmesi gerektiğine dair bulgu yoktur. Bu sendrom her iki cinsiyetten, her sosyo-ekonomik sınıftan ve her ırktan insanları tutabilmektedir (14).

CFIDS prevalansı erişkin popülasyonda %0.007-%2.8 arasında bildirilmektedir (16,17). CFIDS çocuk ve adolesanlarda görülebilmektedir, fakat prevalansı daha düşüktür (18). Beyaz ırka mensup insanların Latinlere (19), Afro-Amerikalılara (16) ve Amerikan yerlilerine (20) göre daha az CFIDS riski taşıdıkları bildirilmektedir. Cinsiyet dikkate alındığında ise kadınlar için CFIDS riski daha yüksektir (20). Beş yaştan itibaren teşhis edilen vakalar bulunmakla beraber, CFIDS 12 yaşın altında daha az görülmektedir (21).

KLİNİK TABLO

CFIDS'de semptomlar rastgele bir araya gelmiş olmayıp özgün bir pattern arzederler (1,13). İsminden de anlaşılacağı gibi bitkinlik bu sendromun en belirleyici

semptomudur. Bu hastalar premorbid olarak mükemmel fiziksel kapasite ve enerjiye sahip tam aktif hayat stilleri olan insanlardır, çoğunlukla bitkinlikleri akut şekilde başlamıştır (22). 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 (dizziness), kimyasallara karşı SSS entoleransı gibi diğer semptomları da şiddetlendirir (23). Aşırı duyuşal yüklenme (sensory overloading) hastayı bitkinleştirebilir ve hatta panik atak içine sokabilir. Kokulara, dokunmaya, sıcaklığa karşı aşırı hassasiyet, fotofobi, hiperakuzi ve çoğul kimyasal duyarlık (multichemical sensitivity - MCS) gelişmesi bu mekanizma ile ilişkilidir (24,25).

Sonuçta CFIDS 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 (26).

Klinik Ağırlığa Göre Sınıflandırma (27)

- 1. Hafif derece CFIDS:** Mobildir, kendine bakabilir. İşini ve ev işlerini aşırı zorlukla yürütebilir. Çoğunluğu işini sürdürebilir durumdadır. Bununla beraber performansı düşmüştür, sosyal aktivitelere katılmaz, istirahat sürelerini artırır. Hafta sonlarını gelecek hafta ile başa çıkabilmek için sadece istirahat ile geçirir.
- 2. Orta derece CFIDS:** Mobilitesi azalmıştır. Günlük aktivite aşırı derecede kısıtlanmıştır. Semptomların o günkü derecesine bağlı olarak aktivite düzeyinde dalgalanmalar olabilir. Birçok günlük aktivitesi için yardıma ihtiyaç duyar. Bu gibi hastalar genellikle uzun istirahat periyodlarına ihtiyaç duydukları için işlerini bırakırlar. Öğleden sonraları en az birkaç saat uyumak zorundadırlar. Gece uyku kalitesi çoğunlukla kötüdür. Bu grup CFIDS çalışmalarında en fazla yer alan gruptur.
- 3. Ağır derece CFIDS:** Tamamiyle sakat, çalışamaz ve bütün aktiviteleri için yardıma ihtiyaç duyar. Sadece yüz yıkama, diş fırçalama gibi küçük aktiviteleri başa-

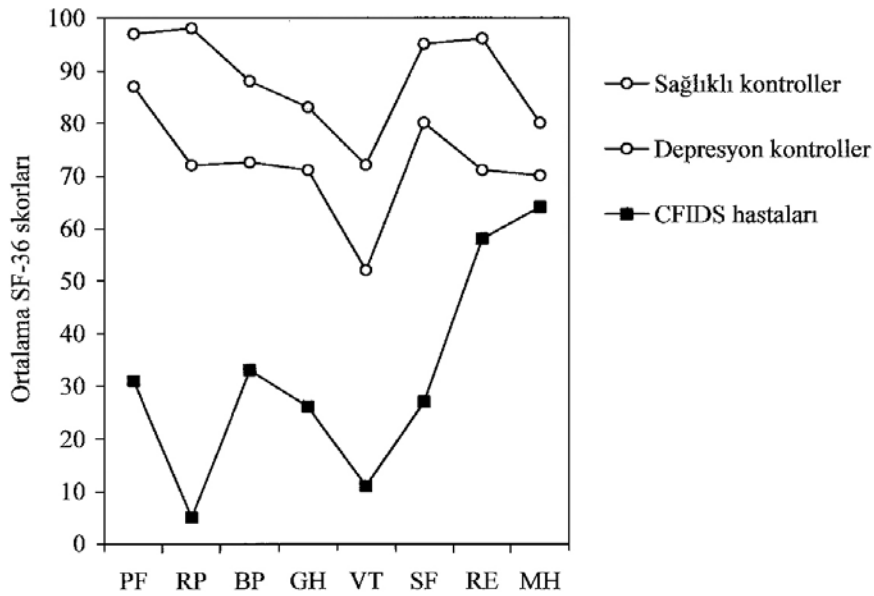
rabilir. Mobilize olması için tekerlekli sandalyeye ihtiyacı vardır. Genellikle evden ayrılamaz.

4. **Çok ağır derece CFIDS:** Herhangi bir kişisel günlük işini yapabilmesi veya mobilize olması mümkün değildir. Genellikle yatalaktır veya vaktinin önemli bir kısmını yatarak geçirir. Böyle hastalar ışığa ve sese aşırı derecede duyarlıdır.

Hayat Kalitesi

- *CFIDS hastanın hayat kalitesi üzerinde dramatik etkilere sahiptir. CFIDS'li hastaların hayat kalitesi fiziksel*

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 (8,28). Semptomlar sosyal izolasyona yol açar. (8,28). CFIDS hastalarının hayat kalitesindeki bozulma diğer birçok kronik hastalıkta (depresyon, multipl skleroz, sarkoidoz, lupus eritematozus, psoriasis, tip II diyabet, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, geçirilmiş akut myokard enfarktüsü gibi) olduğundan daha ağır olarak bulunmuştur (23) (Şekil 1).



Şekil 1: Araştırılan gruplarda Short Form-36 ile ölçülen fonksiyonel kapasite (CFIDS hasta grubunda kontrol gruplarına nazaran mental sağlık algılaması haricinde istatistiksel olarak önemli şekilde bozuk fonksiyonel kapasite) (64)

PF: physical functioning (fiziksel fonksiyonlar)
 VT: vitality (energy/fatigue) (hayatiyet)
 RP: role-physical (fiziksel rol)
 SF: social functioning (sosyal fonksiyonlar)

BP: bodily pain (vücutta ağrı)
 RE: role-emotional (emosyonel rol)
 GH: general health perception (genel sağlık algılaması)
 MH: mental health perception (ruhsal sağlık algılaması)

semptomlarının ağırlığı ile korelasyon gösterir (28,8).

- *Hastalığın kronik ve tedavi edilemez oluşu, iyi anlaşılabilen tabiatı tıbbi ve sosyal desteği de azaltır ve intihar riskini artırır (8).*

Çalışmalar CFIDS 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

SEYİR VE PROGNOZ

Klinik seyir hastadan hastaya değişiklik gösterir. Hastaların bir kısmında, hastalık öncesi son bir yıl içinde minor semptomlarla seyreden bir "prodromal faz" olduğu kabul edilmektedir. CFIDS genellikle iyilik (remisyon) ve kötülük (relaps) dönemleri ile siklik seyreder. Fonksiyonel durum ve iyilik hissi açısından karşılaştırıldıklarında, bu hastaların genel popülasyon ve diğer hastalık gruplarına göre daha bozuk oldukları gösterilmiştir (23). 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)

Longitudinal çalışmaların sonuçları iyileşme oranını %17-64 olarak gösteriyorsa da tam iyileşme %10'dan azdır ve hastaların %10-20'si progressif olarak kötüleşmektedir (29, 30). Bununla beraber bu sonuçlar tıbbi araştırmalara katılan genellikle hafif-orta kategoride yer alan hastalara ilişkindir, daha hafif ve daha ağır vakalar klinik çalışmalara pek iştirak edememektedirler. Yaşlı olma, hastalık süresinin uzaması, bitkinliğin şiddetinin fazla olması, psikiyatrik komorbidite daha kötü prognoz için risk faktörleridir (31). Çocuk ve adolesanlarda ise prognoz daha iyidir (32).

- *Stres cevap sistemini uyaran bir olayı müteakiben ortaya çıkan semptomlarda şiddetlenme mutad dışı şekilde bitkinleşmeden, tamamen yatalak olma-ya kadar bir spektrum içinde gerçekleşir. Semptomları yavaş gelişenlerin hastalıkları yıllarca, genellikle ömür boyu sürmektedir (13).*
- *Ölümlü sonuçlanmasa da, CFIDS yüksek düzeyde fiziksel ve psikososyal rahatsızlık oluşturucu, "önemli oranda hayat değişikliğine" sebep olucu aynı zamanda sakatlayıcı nitelikte bir bozukluktur (13, 33).*
- *Genel olarak, uzayan süre içinde bir kere bozulma (deterioration) başladı mı, bunun devam edeceği tahmin edilebilir. Tersine, bir kere düzelmeye görüldü mü bunun devam edeceği beklenebilir (34).*

Mortalite oranı

CFIDS mortalite oranlarını yükseltmez gibi görünse de nadiren bu hastalarda mevcut ortostatik kardiyak düzensizlik ve hiperkoagulabilite ölüm riskini artırabilir (8).

TANI

[Teşhis protokolu için bakınız ek 1(35)]

CFIDS tanısında kullanılacak spesifik bir test yoktur. "Açıklanamayan kronik bitkinlik" CDC tarafından hazırlanan teşhis kriterlerine dayanarak 2 kategoride toplanır. CFIDS teşhisi için en az 2 major+6 minor+2 fizik kriterin karşılanması gereklidir (1) (Tablo 1) :

- a. Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu (Chronic fatigue immune dysfunction syndrome): Kriterleri tam olarak karşılar.
- b. İdyopatik kronik yorgunluk (Idiopathic chronic fatigue): Kriterleri tam olarak karşılamaz.

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 major depresyonu içine alır (8).

Komorbid durumlar

Birincil fibromyalji sendromu (FMS), myofasiyal ağrı sendromu (MPS), temporomandibuler eklem sendromu (TMJS), irritabl barsak sendromu (IBS), interstisyel sistit, irritabl mesane, mitral valv prolapsusu, Reynaud fenomeni, depresyon, migren, allerjiler, multipl kimyasal sensitivite (MCS), Hashimoto tiroiditi v.b. (8).

PATOFİZYOLOJİ

"Stres hayatın tuzu biberidir fakat aşırı stres insan sağlığını ciddi şekilde bozabilir." Prof. Hans Selye

1. CFIDS Bir Stres Ayarlama Bozukluğu mudur?

Stres cevap sistemini uyaran 2 ayrı kalitede "biyolojik acil durum reaksiyonu" vardır (Selye'nin adaptasyon teorisi) (36):

- *Savaşma veya kaçma (fight or flight)*
- *Durma veya çekilme veya donma (conservation or withdrawal or freeze)*

Birincisi sağlıklı organizmanın cevabıdır. Stres sistemi bu cevabı veremeyen organizma ise ikincisini gösterir ki bu homeostatik olmayan ve organizmayı tehlikeye maruz bırakan bir cevaptır. CFIDS hastasının stres cevap sistemi ancak bu ikinci sınıf cevabı oluşturabilmektedir (37). Gittikçe artan deliller CFIDS'in strese duyarlı bir sendrom olduğunu ve tek bir nöroendokrinolojik patterne sahip olduğunu işaret etmektedir.

Amigdala

Amigdala beyinde korku regülasyon merkezidir ve bir stresör ile uyarıldığında "savaşma veya kaçma ve-

ya donma” cevabına aracılık eder. CFIDS’in nörofizyolojik patogenezi hipotezi amigdala’da odaklanır. Kronik veya uzamış stres CFIDS için son ortak yoldur. Amigdala medial prefrontal korteksden projeksiyonlar alır ve projeksiyonları hipotalamusa, limbik yapılara uzanır. Bunlar aracılığı ile hastanın semptomlarından kaynaklanan negatif emosyonel sinyaller amigdala’yı uyarmak suretiyle immün sisteme ve sempatik sisteme ulaşır, onların işlev bozukluklarını şiddetlendirir. Böylece semptomlar daha kötüleşeceği için hastanın rahatsızlığı artar. İşte bu fasit daire ancak hastanın biraz iyileşmeye başlaması ile kırılabilir (38).

Stres reaksiyon sürecini oluşturacak olan hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen ile otonomik sinir sisteminin sempatik komponentinin işlev bozukluğu semptomatolojiyi açıklamada anahtar noktalardır (24).

2. Etiyoloji

Son 10 yıldır şiddetle sürdürülen çalışmalara rağmen CFIDS etiyojisi hala karanlıktır. İlk etyopatogenezi teorileri akut viral hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklar üzerinde durmuştur. Fakat sonraki çalışmalar beyinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile nöroendokrin cevaplar, uyku yapısı, immün fonksiyonlar yanında egzersiz kapasitesindeki bozuklukların önemini göstermiştir (39). Daha yeni çalışmalar ise genetik temele dayalıdır. Fakat CFIDS’in bir spektrum olması ya da heterojen sendromları içine alıyor olması muhtemeldir. Birçok yazar CFIDS’de kompleks ve multifaktöriyel etiyojije inanmaktadır (7).

3. Etiyopatogenetik araştırmalar

3.1. Genetik çalışmalar

CFIDS hastalarının akrabalarında CFIDS sıklığının diğer hastalarından yüksek olduğu gösterilmiştir (40). Avustralya’da 50 yaş üzerinde yapılan 2 ikiz çalışmasında yaklaşık 1 ay süreli bitkinliğin hereditör olduğu bildirilmiştir (41,42). Kendi içlerinde uyumluluk oranları monozygotik ikizler için 0.75, dizigotik ikizler için 0.47’dir. İkizlere ilişkin ve paylaşılmayan çevresel etkenleri içine alan genetik çalışmalar daha değerli olacaktır. Fakat genetik, familial ve çevresel etkenleri belirlemek üzere yapılan genetik çalışmalar arasında şu ana kadar evlatlık çalışmaları bulunmamaktadır. Biyometrik genetik modelleme CFIDS-benzeri hastalıklarda ilave genetik ve çevresel faktörlerin %40’dan fazla varyans oluşturabile-

ceğini düşündürmektedir (7). Sonuç olarak, CFIDS patogenezi genetik faktörler kadar çevresel faktörler de önemlidir, ama bunu teyid etmek için daha geniş popülasyonda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.2. Santral sinir sistemi anormallikleri

CFIDS hastaları tarafından bildirilen birçok semptom (bitkinlik, sersemlik hissi, bilişsel bozukluklar, baş ağrıları) patogenezi SSS’nin işe karıştığını düşündürdüğü için yapısal ve fonksiyonel birçok SSS araştırması yapılmaktadır. Beyin görüntüleme, bilişsel testler, nöropeptid ölçümleri ve otonomik sistem değerlendirmesi gibi.

a. Beyin görüntüleme çalışmaları

MRI çalışmalarının bazıları CFIDS hastalarında normalden fark bulmazken (43), bazıları subkortikal beyaz madde anormalliklerinin sağlıklı veya travmalı şahıslara göre fazla olduğunu göstermiştir (44). MRI anormallikleri nörobilişsel performans ile ilişkili bulunmamıştır (45). SPECT görüntüleme çalışmaları CFIDS hastalarında sağlıklı şahıslara göre bütün beyinde bölgesel kan akımının düşük olduğunu göstermiştir (43). Beyinde hipoperfüzyon bulmayanlar da vardır (46). Yeni yapılan hızlı olaya-ilişkin fMRI çalışmalarından birinde motor ve görsel ödevlerdeki performans incelenmiş, ödevlerde yanlış yapıldığında sağlıklı kontrollerdekinden farklı olarak CFIDS’li hastalarda ventral anterior singulat korteksin aktive olmadığı tesbit edilmiştir (47). Bu bulgu CFIDS’li hastalarda motor planlama bozukluğu olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Yine çok yeni bir fMRI çalışması CFIDS’li hastalarda frontal ve parietal kortekslerde kompleks işitsel bilginin işlenmesinin, sağlıklı insanlara nazaran zorluk arzettiğini ortaya koymuştur. Bu bulgu CFIDS hastalarının subjektif bilişsel zorluklarının objektif delili olarak yorumlanmıştır (48). Bütün bu sonuçların klinik geçerliliği aydınlatılmayı beklemektedir.

b. Nöropsikolojik çalışmalar

Bilişsel problemler CFIDS’de en fazla sakatlayıcı olan semptomlardandır. Hastaların %85’i dikkat, konsantrasyon, hafıza ve problem çözme bozukluklarından şikayet eder (49). Son çalışmalardan elde edilen deliller de orta derecede fakat önemli oranda bilgi işleme bozukluğu olduğunu ortaya koymuştur (50). Fakat birlikte görülen fiziksel ve psikolojik rahatsızlığın bu defisite katkı sağlaması da muhtemeldir. Bununla beraber CFIDS hastaları genellikle normal bilişsel ve entellektüel yetiye sahip görünürler (51).

c. Nöroendokrin çalışmalar

Yeni kapsamlı bir gözden geçirme yazısı, CFIDS hastalarında strese cevabın değişmiş olduğunu düşündürecek şekilde HPA eksen ve serotonin yollarında anormalliklerin olduğunu ileri sürmektedir (52). Hastaların 1/3'ü adrenal bezden ziyade SSS'inden kaynaklanan hipokortizolizm gösterirler (53,54). Yeni bir çalışmada CFIDS hastalarında kortizolün kanda transportu için gerekli olan globulinin üretimini kontrol eden gen de bir mutasyonunun idantifiye edildiği bildirilmiştir (55). Nöroendokrin çalışmalar bu hastalarda ayrıca SSS serotonin fizyolojisi anormalliklerini de göstermiştir (52). Hiperkortizolizmle birlikte serotonerjik defisit gözlemlendiği major depresyondakinin zıddına, CFIDS hastalarında SSS'inde serotonerjik reseptör duyarlılığının artması sözkonusudur (53,56).

d. Otonomik sistem çalışmaları

Otonomik disfonksiyon "tilt-table" test ile gösterilir. Bu testle gösterilen bradikardi ile birlikte hipotansiyon (vazovagal reaksiyon) veya taşikardi ile birlikte hipotansiyon (vazodepresör reaksiyon) CFIDS hastalarındaki patofizyolojinin bir kısmını açıklar. CFIDS hastalarının bir kısmında mevcut nörojenik hipotansiyonun sıvı, tuz ve fludrokortizon tedavisi ile düzeldiğine dair veriler mevcuttur (57). Bütün otonomik sistem fonksiyon bozuklukları hipotalamus kaynaklıdır. Çünkü hipotalamus otonomik sinir sisteminden ve nöroimmünoendokrin ağdan gelen sinyalleri modüle ederek ağrı, iştah, duygudurum, uyku, libido gibi birçok fonksiyonu kontrol eden beyin bölgesidir (24).

3.3. İmmün sistem çalışmaları

CFIDS hastalarında birçok immün sistem çalışması yapılmış olmasına rağmen üzerinde fikir birliği oluşan pek az anormallik vardır:

1. T hücrelerinde yüzey antijeni işaretleyicilerinin artmış aktivasyonu (58) (Özellikle antijenik işaretleyicileri taşıyan CD8+ sitotoksik T hücrelerinin artması) (59)
2. Natural killer hücre fonksiyonunda defisit (60)
3. Birçok otoantikör artışı (61)

Bu hastalarda altta viral veya toksik bir sebebin yaygın olduğunu düşündürür şekilde nötrofil apoptozisinin arttığı da ileri sürülmüştür (62). Hastaların en azından yarısında tetikleyici bir enfeksiyon hikayesi vardır. Yeni çalışmalarla antiviral defans yolunun monositlerdeki

komponenti olan 2-5A sentetaz/ribonükleaz L (RNase L)'in biyokimyasal ayarsızlığı gösterilmiştir (63,64).

3.4. Enfeksiyöz ajanlar

Ebstein-Barr virus, human herpes virus 6, B grubu Coxackie virus, human T-hücre limfotrofik virus II, hepatitis C, enterovirusler, retrovirusler CFIDS'de etyolojik ajan olarak düşünülmüşlerdir (65). Fakat bugüne kadar CFIDS'den sorumlu bir virus izole edilmemiştir. Asiklovir veya interferon gibi antiviral ilaçlar CFIDS tedavisinde faydalı değildir (66). Tek bir virusun hastalığa sebep olmasından ziyade CFIDS'i birçok enfeksiyonun tetikleyebileceği veya semptomların alevlenmesine sebep olabileceği ileri sürülmektedir (7).

3.5. Uyku çalışmaları

CFIDS hastaları hem sağlıklı kontrollere hem de diğer kronik hastalara göre daha fazla uykuya dalma zorluğu, bölünmüş uyku ve gündüz uyuklama tarif ederler (67). Polisomnografik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir ama karakteristik olan non-REM uykusu esnasında "alfa dalgası karışması" ve "delta dalgası" (evre 4) uykusunun azalmasıdır (67,68). Uyku bozuklukları klinik tablonun ağırlığı ile korelasyon göstermemektedir (67). Bazı hastalarda da uyku apnesi tesbit edilmiştir (69).

3.6. Egzersiz çalışmaları

CFIDS hastaları egzersiz intoleransından şikayet ederler, hatta minimal eforun semptomlarını ağırlaştırdığını söylerler ve bu sebeple hastalıkla başa çıkabilmek için istirahat saatlerini artırır, fiziksel aktiviteden kaçınırlar (70). Bir çalışma objektif "hareketi kaydetme" (actigraphic monitoring) yöntemini kullanarak CFIDS hastalarının kontrollerden önemli oranda daha az aktiviteye sahip olduklarını ve 1/4'ünün de tamamen inaktif olduğunu ortaya koymuştur (71). Bu sonuçlar objektif olarak CFIDS hastalarının semptomların şiddetlenmesini önlemek üzere fiziksel aktivitelerini azalttıklarını göstermektedir. CFIDS hastalarında egzersize laktik asit cevaplarının artmış olduğu (72), oksijen transport kapasitelerinin azalmış olduğu (73), kas hücrelerinde mitokondri sayısının azalmış olduğu (74) ve egzersiz kapasitesinin azalmış olduğu (75) gösterilmiştir. Aerobik kapasiteyi ise normal (76) veya azalmış (77) olarak bulanlar vardır. Sonuç olarak CFIDS hastaları yaşa uygun maksimal kalp hızı gösterememektedirler (78) ve ölçülebilir efor kapasiteleri sedanter yaşayan kişilerinkine

den daha düşüktür (79). Bütün bu sonuçlar fiziksel hareketsizlikten ziyade egzersiz kapasitesinin maksimumun altında kalması ile açıklanmaktadır.

3.7. Psikiyatrik bozukluklar

Üzerinde fikir birliği oluşmuş bir kimyasal işaretleyici bulunmadığı için CFIDS hastaları bazı araştırmacılar tarafından “psikiyatrik bozukluğu olanlar” olarak sınıflandırılmışlardır. Bunların bir kısmı da CFIDS’i somatizasyon bozukluğu, hipokondriyazis, genelleşmiş anksiyete bozukluğu, major depresyon veya atipik depresyon olarak teşhis etmişlerdir ya da hastaların temaruz yaptıklarını düşünmüşlerdir (7). CFIDS hastalarında depresyon oranı %25-76 arasında bildirilmiştir fakat psikiyatrik komorbiditesi olmayan “saf” CFIDS vakaları da vardır (7). Açıklanamayan semptomların psikiyatrik bozukluğa atfedilmiş olması ihtimali, bu hastalarda psikiyatrik bozukluk tanısının fazlaca konulmuş oluşunu açıklayabilir (7). Yapılandırılmış görüşme teknikleri kullanan diğer çalışmalar CFIDS hastalarının psikiyatrik morbiditesini düşük bulmuşlardır (15,80,81).

a. Somatizasyon bozukluğu

CFIDS’de somatizasyon bozukluğu sıklığını yüksek bulanlar (82,83) iyi anlaşılmayan multisistem tutulumunu somatizasyon olarak görenlerdir (7). Hakikaten bir CFIDS hastasının şikayetleri psikiyatrik değil de fiziksel sebebe bağlı olarak değerlendirildiğinde somatizasyon oranı dramatik şekilde düşmektedir (84).

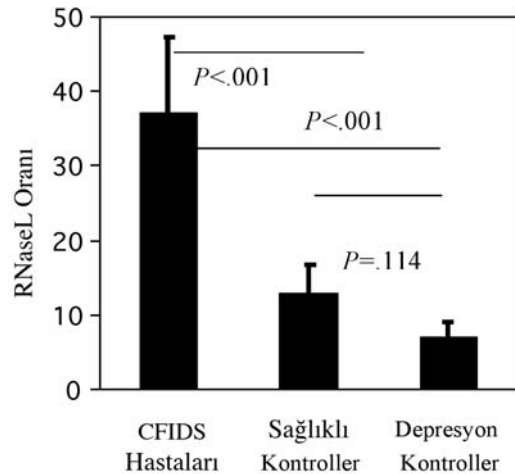
b. Anksiyete bozuklukları

Panik bozukluk ve genelleşmiş anksiyete bozukluğu komorbid durum olarak CFIDS’de sık görülmektedir (15). Bu beraberlik gerçekte CFIDS ile anksiyete bozukluklarının nörobiyolojik benzerliklerinden (beyin kan akımı azalması, otonomik aşırı aktivite ve uyku bozuklukları gibi) kaynaklanıyor olabilir (85).

c. Major depresyon

CFIDS’de hayat boyu major depresyon sıklığının yüksek oranda olması CFIDS’in major depresyonun atipik manifestasyonu olabileceğini düşündürmüştür. Diğer taraftan bu sonuç üst üste gelen semptomlar, sakatlayıcı bir hastalığa karşı emosyonel cevap (sickness response behavior), viral ve immün değişiklikler veya beyin fizyolojisindeki değişiklikler ile açıklanabilir (86,87). Gerçekte, yapılmış olan bir çok çalışma CFIDS ile major depresyonun ayrı antiteler olduğunu göstermektedir: Bu hususda sunulan deliller şunlardır:

1. CFIDS’in boğaz ağrısı, lenfadenopati, artralji, egzersiz sonrası bitkinlik, fiziksel aktivite ile semptomların kötüleşmesi gibi özellikleri psikiyatrik bozukluklar için tipik değildir (88).
2. Klasik depressif semptomlar olan anhedoni, suçluluk ve motivasyon eksikliği CFIDS’de görülmez. Bu açıdan CFIDS’li hastalar daha ziyade MS’li hastalara benzerler (84).
3. CFIDS hastalarının bir kısmı hayatları boyunca major depresyon geliştirmezler (53,54).
4. Ağır major depresyon HPA ekseninde santral yukarı-ayarlamaya bağlı hafif hiperkortizolizm ile birlikte olduğu halde, bunun tam zıddına CFIDS santral aşağı-ayarlamaya ile birlikte (56).
5. Major depresyonun tipik uyku bulgusu REM latansının kısalması ve REM yoğunluğunun artmasıdır (89). Halbuki CFIDS’de bu görülmez ve onun yerine non-REM uykusuna alfa dalgası karışması ve delta dalgası azalması görülür (68).
6. Antidepresanların terapötik dozları CFIDS’de faydalı değildir, hatta entolerans gözlenir (30).
7. ME/CFIDS 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 ayarsızlığı gösterirler. CFIDS’in depresyondan ayırımında “RNase L pathway” ayarsızlığı yeni bir biyolojik marker gibi görünmektedir. CFIDS hastalarında 37/80 kDa RNase L oranı hem sağlıklı kontrollere hem depresyon hastalarına nazaran önemli şekilde yüksek bulunmuştur (64) (Şekil 2).



Şekil 2: Araştırılan gruplarda 37/80 kDa RNase L oranı (CFIDS hasta grubunda kontrol gruplarına nazaran istatistiksel olarak önemli şekilde artmış 37/80 kDa RNase L oranı) (64)

8. Temel kişilik testleri ME/CFIDS hastalarında ağrı duyarlılığının artması dışında normal eğilimleri gösterir (64).
- *CFIDS'in psikiyatrik sendromlardan ayırımı aslında "psikiyatrik-tıbbi" ayırımının çözülmesiyle mümkün olabilecektir ki bir devamlılığı temsil eden bu iki kavramın ayırımının doğruluğu da bugün için şüphelidir (7,87).*

Sonuç olarak, CFIDS ile major depresyon komorbiditesi aralarında bir patogenetik ilişkiyi göstermez; Depressif semptomlar hastalığa cevap olarak gelişmiş olabilirler. Çünkü tıbbi hastalığa karşı en fazla görülen emosyonel cevaplar anksiyete ve depresyondur (90).

TEDAVİ VE HASTANIN YÖNETİMİ

[Tedavi ve yönetim protokolu için bakınız ek-2]

Tedavi gelecekte patofizyoloji tam olarak bilindiğinde doğrudan sebebe yönelik olacaktır, fakat şimdilik sadece semptomatiktir (8). Hekimin yapacağı ilk önemli iş hastanın korku ve şaşkınlığını gidermek, onu hastalık hakkında bilgilendirmektir. İkinci önemli husus şimdilik kesin bir tedavinin olmadığını ve tedricen düzleme ihtimalinin bulunduğunu söylemektir (91).

CFIDS ile yaşamak sadece zayıf düşürücü semptomlardan dolayı değil, aynı zamanda hastalığın sebeplerinin iyi bilinmemesi, tıbbî desteğin olmaması (doktorların bilgisizliği de dahil!) yüzünden çok zordur (13). Hem aile fertlerinde, hem toplumda, hem de doktorlarda mevcut olan "hastalığa karşı şüpheli tutum" hastayı hayal kırıklığına uğratar ve onu bir yandan semptomları ile başa çıkmaya çalışırken, bir yandan da kendini savunmak mecburiyetinde bırakır (8).

Hastalığın erken dönemlerinde ve relapslarda olduğu kadar fazla istirahat önerilmelidir. Aşırı fizik aktivite hem relapsa sebep olacak, hem de hastalığı lüzumsuz şekilde uzatacaktır (92).

A. Tedavide genel prensipler

Bugün için özgün bir tedavisi bulunmayan CFIDS'de hastanın yönetimi ve sakatlık değerlendirmesi psikiyatristleri de içine alan multidisipliner bir ekip tarafından yapılır.

CFIDS'li hastaların hayatını yavaşlatması, esnek

planlar yapması, fiziksel veya psikolojik olarak kuvvetli stres cevabı oluşturabilen durumlardan kaçınması önemlidir. Bununla beraber, CFIDS'in birçok çeşit travma ile birlikte olduğu gözden kaçırılmamalıdır. Bunlar şu başlıklar altında toplanabilir (33):

- 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. Negatif kontrtransferans problemlerini de içine alan iyatrojenik travmalar

Hastanın tedavisinin yönetimi sürecinde bütün bunların göz önüne alınması gereklidir (93). ABD'deki "evsiz" insanların birçoğunun CFIDS hastası olduğuna inanılmaktadır (13).

B. Tedavi özel kurallar

1. Hastanın eğitimi

- a. Hastanın bilgilendirilmesi ve bilgi alabileceği kaynaklara yönlendirilmesi
- b. Hastanın yıkılma (crash) dönemlerini önlemek için erken uyarı işaretleri konusunda bilgilendirilmesi

2. Hayat stili değişiklikleri

Hastalığın ağırlığı oranında CFIDS'li hasta hayat tarzında dramatik değişiklikler yapmaya zorlanır (iş stiline değişmesi ve bazı rutin işlerden vazgeçilmesi gibi). Bazı hastalar daha evvel hiç yapmadıkları "kısıtlama" konusunda zorluk çekerler. CFIDS siklik bir hastalıktır ve önemli hususlardan biri hayat stili değişikliğinin siklusa 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 (94). İstirahat ve aktivite arasındaki denge değişik zamanlarda farklıdır. İstirahat periyodları relapsı önlemek için çok faydalıdır.

3. Uygun vücut hareketleri, gevşeme ve stres azaltma teknikleri

Egzersiz iki ucu keskin bir kılıçtır. 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 yüzmeye sporları yapılabilir. Aerobik egzersiz genellikle tole edilemez. Basit nonaerobik program (germe, kasma

gibi) ise genellikle tolere edilir. Aktivite seviyesi vücuttan gelen sinyallere göre ayarlanmalıdır. CFIDS'li hastalar strese çok hassastırlar. CFIDS zaten "strese duyarlı" bir sendromdur (24).

4. Ergonomik değişiklikler

İş yerinde artık hastalık öncesindeki kadar performans gösteremeyen hastaya esnek bir çalışma programı yapılmalıdır. İşyeri ergonomik olarak değiştirilmelidir (merdivenler, aydınlatma, istirahat köşesi gibi). Ev şartları da buna uydurulmalıdır.

5. Dengeli beslenme

6. Uykunun maksimize edilmesi

7. Hastanın yeni kimliğini geliştirmesi ve cesaretlendirilmesi

8. Çevresel zorlayıcılardan kaçınma

• Stresten kaçınma önemli midir?

Hastalığın ilerlemesi ile stres arasındaki korelasyon kuvvetlidir. CFIDS'in başlangıcı son 5 yıllık periyod içindeki yüksek düzeyde stres cevabı oluşturan hayat olayları ile beraberlik gösterir (%95) (8). Bu hastalarda fonksiyonda azalma yanında değişmez bir şekilde iyilik hissinde weelbeing azalma mevcuttur (95).

C. Farmakolojik tedaviler

Plasebo kontrollü olarak yapılan immünoglobulin G (IgG) (80) ve ribonükleik asit (96) çalışmaları dışında antiviral plasebo kontrollü ilaç çalışması mevcut olmayıp, yapılanlar da CFIDS'de antiviral ajanların etkili olmadıklarını ortaya koymuştur. Hormonlar, nikotinamid adenin dinukleotid ve antidepresanlar ile yapılan çalışmalar pozitif sonuç vermemiştir. Serotonerjik ilaç uygulamaları da CFIDS hastalarındaki serotonerjik aşırı duyarlılık sebebiyle başarılı olmamıştır (7). İzole vakalarda 10-30 mg/gün nortriptilin'in uyku bozukluğu ve ağrı gibi semptomlarda yararlı olabileceği bildirilmektedir (66).

Cleare ve arkadaşları (97) düşük doz hidrokortizon'u (5-10mg) 28 gün süre ile uygulamış ve hastaların %28'inin bitkinlik skorlarında klinik olarak önemli bir düşüş (%34) gözlemlemişlerdir ve bu uygulama ile adrenal supresyon ortaya çıkmamıştır. Bu çalışmanın bulguları daha sonra teyid edilmiştir (97,98). Kliniğimizde komorbid psikiyatrik hastalığı olmayan ve tedavi almamış 23 CFIDS'li hastada plasebo kontrolü olmaksızın gerçekleştirdiğimiz yeni bir çalışmamızda, kolinerjik bir ilaç olan galantamin hidrobromid (8mg/gün) ile yapılan

4 haftalık tedavi sonrasında, hastaların %43'ünde bitkinlik skorlarının grup ortalamasının altına düştüğünü gözlemledik. Bu sonuç CFIDS patogenezinde kolinerjik hipotezi destekler nitelikte idi (99).

D. Nonfarmakolojik ve davranışsal tedaviler

Özellikle tedricen artırılan egzersiz programlarının CFIDS hastalarının fiziksel aktivite seviyesini düzeltmede faydalı olduğuna inanılmaktadır (100,101). Bilişsel davranışçı tedavilerin (CBT) hastalıkla başa çıkma stratejilerini öğrenmede yararlı oldukları kabul edilmektedir. Hastaların %70'inde 13-16 seans bilişsel davranışçı terapinin yeterli olduğu ileri sürülmektedir (102,103). Ancak bunu faydasız bulanlar da vardır (104).

E. Alternatif tedaviler ve suplement tedavileri

Diğer birçok kronik hastalıkta olduğu gibi semptomlarından tam olarak kurtulmaları mümkün olmayan CFIDS hastaları konvansiyonel tıp dışındaki yöntemlere yönelirler, ancak bunların sonuçları belli değildir (105). Bu tedaviler megavitamin uygulamaları, enerji ile iyileştirme (energy healing) tedavileri, bitkisel ilaç uygulamaları ve özel diyetleri içine alır. Bu tedavi yöntemlerinin etkinliği gösterilmemiştir, fakat içlerinde sadece randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile magnezyum sülfatın etkinliği gösterilmiştir (106). Bununla beraber açık çalışmalar CFIDS hastalarında magnezyum eksikliği olduğunu teyid etmemiştir (107).

F. Hiperbarik oksijen tedavisi

İmmün sistemin, yara iyileşmesinin ve vasküler tonusun oksijenden etkilendiği bilindiği için oksijen CFIDS hastalarında da denenmiştir ve basıncı normal atmosferik oksijen basıncından fazla olan hiperbarik oksijen odasına alınan CFIDS hastalarının genel fonksiyonel durumlarında düzelme gözlenmiştir. Ancak solunum sistemi problemleri ve klastrofobi olan hastalara bu tedavi uygulanamaz (108).

G. Hastanın savunulması ve kendine yardım çalışmaları

Dünya'da CFIDS hasta popülasyonu oldukça iyi bilgilendirilmiş ve güçlü bir toplumsal destek ağına sahip bir gruptur. İnternette "CFIDS, CFS, ME, self-help" anahtar kelimeleri ile 5000'den fazla siteye girilebilir. Ancak kendine yardım sitelerinde tavsiye edilen tedavilerin

çoğu bilimsel temele dayalı değildir (109). Ülkemizde ise bu konuda hastaları bilgilendirecek kaynaklar çok kısıtlıdır.

SONUÇ

- CFIDS'in bugünkü araştırmalara dayanarak "allostatik yük indeksi" (allostatic load index) yüksek bir biyolojik sendrom olduğu ortaya konmuştur. Geçmişte şimdiki araştırma tekniklerinin kullanılamaması hastalık hakkında bu sendromun "gerçek bir patolojik durum olmadığına" kadar varan birçok yanlış inanca yol açmıştır. Halen birçok doktor bundan haberdar olmasa da, geçen 10 yıldan beri bu alanda artık "kör adamın filli tarif ettiği safha" geçilmiştir!
- Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu bir hastalık değildir, multipl etyolojili muhtemelen alttipi olan bir sendromdur. Geçen yüzyılın "nevrasteni" ve "epidemik myastenik ansefalomyelit" kavramlarını içine alan "kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu" terimi bugün Dünya'da "stresin aracılık ettiği, sakatlayıcı ve iyi anlaşılmayan bir multisistem hastalığını" tanımlamak için kullanılmaktadır.

- Bugüne kadar elde edilen veriler göz önüne alındığında, CFIDS genetik, fizyolojik, psikososyal faktörlerin bir arada işlediği ve yatkinliği olan şahıslarda gelişen bir sendromdur. SSS ve nöroendokrin sistem değişiklikleri yanında immün sistemin kronik sapsmış aktivasyonuna dair gittikçe artan deliller mevcut olmakla beraber, bu sendromun etyolojisi ve patofizyolojisi hala karanlıktır. Gelecekteki CFIDS çalışmaları genetik faktörler ile çevresel faktörlerin rolünü belirlemeye yönelik olacaktır.
- CFIDS'in heterojenitesi dikkate alındığında tedavi için tek ve sağlam bir yöntemin bulunması ihtimal dışı gibi görünmektedir. Bugün için tedavi semptom temeline dayalıdır ve bu yapılırken hastanın "katastrofik düşünceden uzaklaştırılması" yanında sosyal haklarının korunması önemlidir.
- Artık hekimler sadece bu hastalığı öğrenmeye mecbur olmayıp, hastalık hakkındaki yanlış inançları yıkmaya da mecburdurlar. Buna ilişkin olarak, psikiyatristlerin genellikle CFIDS'li hastaların gönderildiği son istasyon olmaları, onlara o zamana kadar yapılmış yanlış teşhis ve tedavi uygulamalarını sonlandırma şansı, aynı zamanda da sorumluluğu vermektedir...

Kaynaklar:

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, and the International Study Group. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994;121:953-959
2. Buchwald D, Ashley RL, Pearlman T, Kith P, Komaroff AL. Viral serologies in patients with chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *J Med Virol* 1996;50:25-30
3. Fidaner H. Kronik yorgunluk sendromu. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 1999;2:261-265
4. Sofuoğlu S, Gönül AS. Kronik Yorgunluk Sendromu veya Canlı Cenaze Sendromu. Servier İlaç Araştırma A.Ş. İstanbul: 5G Matbaacılık, 2001
5. Bozdemir N, Sofuoğlu S. Kronik yorgunluk sendromu: Derleme. *Klinik Psikiyatri* 2001; 2: 51-59
6. 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]:32-42
7. Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 2003;160:221-236
8. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Henry PF, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols (a consensus document): *Journal of Chronic Fatigue Syndrome: Multidisciplinary Innovations in Research, Theory & Clinical Practice* 2003;11:7-115
9. Euba R, Chalder T, Deale A, Wessely S. A comparison of the characteristics of chronic fatigue syndrome in primary and tertiary care. *Br J Psychiatry* 1996;168:121-126
10. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther* 2004;6:232-238
11. Nicolson GL, Nasrallah MY, Nicolson NL. High prevalence of mycoplasma infections in symptomatic (chronic fatigue syndrome) family members of mycoplasma-positive Gulf War illness patients. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11:21-36
12. Cleare AJ. The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:55-59
13. Bell DS. *The Doctor's Guide to Chronic Fatigue Syndrome: Understanding, Treating and Living with CFIDS*. Da Capo Press (a member of the Perseus Books Group) US 1995 pp:7-18, 25-42

14. Taylor RR, Jason LA, Richman JA, Torres-Harding SR, King C, Song S. Epidemiology. In Handbook of Chronic Fatigue Syndrome, Jason LA, Fennell PA, Taylor RR (editors). New Jersey: John Wiley & Sons, 2003:3-25
15. Hickie I, Lloyd A, Wakefield D, Parker G. The psychiatric status of patients with chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 1990;536:534-540
16. Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med* 1995;123:81-88
17. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. Prevalence and morbidity of chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health* 1997;87:1449-1455
18. 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
19. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, McCreedy W, Huang CF, Plioplys S. A community based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:2129-2137
20. Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, Reyes M, Randall B, Koppelman M, Reeves WC. The epidemiology of chronic fatigue syndrome in San Francisco. *Am J Med* 1998;105:83-90
21. Dobbins JG, Randall B, Reyes M, Steele L, Livens EA. The prevalence of chronic fatiguing illnesses among adolescents in the United States. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 1997;3:15-27
22. MacDonald KL, Osterholm MT, LeDell KH, White KE, Schenck CH, Chao CC, Persing DH, Johnson RC, Barker JM, Peterson PK. A case-control study to assess possible triggers and cofactors in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1996;100:548-554
23. Komaroff AL, Fagioli LR, Geiger AM, Doolittle TH, Lee J, Kornish RJ, Gleit MA, Guerriero RT. An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1996;100:56-64
24. Goldstein JA. *Betrayal by the Brain: The Neurologic Basis of Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia Syndrome and Related Neural Network Disorders*. New York-London: The Haword Medical Press, 1996:14, 21, 100-103
25. Courmel K. *A Companion Volume to Dr. Jay A. Goldstein's Betrayal by the Brain: a guide for patients and their physicians*. New York-London: The Haword Medical Press, 1996
26. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, Edwards RH, Hawton KE, Lambert HP, Lane RJ. A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991;84:118-121
27. Cox DL, Findley LJ. The management of chronic fatigue syndrome in an inpatient setting: presentation of an approach and perceived outcome. *Br J Occup Ther* 1998;61:405-414
28. Van Heck GL, De Vries J. Quality of life of patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2002;10:17-35
29. Ray C, Jeffries S, Weir WR. Coping and other predictors of outcome in chronic fatigue syndrome: a 1-year follow-up. *J Psychosom Res* 1997;43:405-415
30. Vercoulen JHMM, Swanink CMA, Fennis JFM, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. Prognosis in chronic fatigue syndrome: a prospective study of the natural course. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:489-494
31. Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndromes: a systematic review. *QJ Med* 1997;90:223-233
32. Krilov LR, Fisher M, Friedman SB, Reitman D, Mandel FS. Course and outcome of chronic fatigue in children and adolescents. *Pediatrics* 1998;102:360-366
33. Fennell PA. Sociocultural context and trauma. In Handbook of Chronic Fatigue Syndrome. Jason A, Fennell PA, Taylor RR (eds). John Wiley & sons Inc. New Jersey 2003 pp:73-88
34. Pheley AM, Melby D, Schenck C, Mandel J, Peterson PK. Can we predict recovery in chronic fatigue syndrome? *Minn Med* 1999;82:52-56
35. Sofuoğlu S, İzgi HB. Kronik Yorgunluk Sendromu veya daha yeni ismiyle Kronik Nöroendokrin İmmün Disfonksiyon Sendromu (Chronic Fatigue Syndrome or with a recent name Chronic Neuroendocrine Immune Dysfunction Syndrome). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Ders Notu. Kayseri, 2005 (Format available at <http://www.erciyes.edu.tr>)
36. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *Practitioner* 1949;163:393-405
37. Adler RH. Chronic fatigue syndrome (CFIDS). *Swiss Med Wkly* 2004;134:268-276
38. Cantab AG. Unconscious amygdalar fear conditioning in subset of chronic fatigue syndrome patients. *Med Hypotheses* 2002;59:727-735
39. Komaroff AL, Buchwald DS. Chronic fatigue syndrome: an update. *Annu Rev Med* 1998;49:1-13
40. Walsh CM, Zainal NZ, Middleton SJ, Paykel ES. A family history study of chronic fatigue syndrome. *Psychiatr Genet* 2001;11:123-128
41. Hickie I, Kirk K, Martin N. Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study. *Psychol Med* 1999a;29:259-268
42. 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* 1999b;29:269-277
43. Schwartz RB, Komaroff AL, Garada BM, Gleit M, Doolittle TH, Bates DW, Vasile RG, Holman BL. SPECT imaging of the brain: comparison of findings in patients with chronic fatigue syndrome, AIDS dementia complex and major unipolar depression. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:943-951
44. Lange G, DeLuca J, Maldjian JA, Lee HJ, Tiersky LA, Natelson BH. Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci* 1999;171:3-7
45. Cope H, Pernet A, Kendall B. Cognitive functioning and magnetic resonance imaging in chronic fatigue. *Br J Psychiatry* 1995;176:86-94
46. Lewis D, Mayberg H, Fischer M, Goldberg J, Ashton S, Graham MM, Buchwald D. Monozygotik twins discordant for chronic fatigue syndrome: regional cerebral blood flow SPECT. *Radiology* 2001;219:766-773

47. De Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Werf SP, van der Meer JW, Toni I. Neural correlates of chronic fatigue syndrome: an fMRI study. *Brain* 2004;127:1948-1957
48. Lange G, Steffener J, Cook DB, Bly BM, Cristodoulou C, Liu WC, DeLuca J, Natelson BH. Objective evidence of cognitive complaints in chronic fatigue syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 2005;26:513-524
49. 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
50. Michiels V, Cluydts R. Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:84-93
51. Tiersky LA, Johnson SK, Lange G, Natelson BH, DeLuca J. Neuropsychology of chronic fatigue syndrome: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:560-586
52. Parker AJR, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001;31:1331-1345
53. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1224-1234
54. Demitrack MA. Neuroendocrine correlates of chronic fatigue syndrome: a brief review. *J Psychiat Res* 1997;31:69-82
55. Torpy DJ, Bachmann AW, Grice JE, Fitzgerald SP, Phillips PJ, Whitworth JA. Familial corticosteroid-binding globulin deficiency due to a novel null mutation: association with fatigue and relative hypotension. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3692-3700
56. Cleare AJ, Bearn J, Allain T, McGregor A, Wessely S, Murray RM. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord* 1995;35:239-283
57. Wilke Ws, Fouad-Tarazi FM, Cash JM, Calabrese Lh. The connection between chronic fatigue syndrome and neurally mediated hypotension. *Cleve Clin J Med* 1998;65:261-266
58. Straus SE, Fritz S, Dale JK, Gould B, Strober W. Lymphocyte phenotype and function in the chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 1993;13:30-40
59. Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 1991;338:707-712
60. Barker E, Fujimura SF, Fadem MB, Landay AL, Levy JA. Immunologic abnormalities associated with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18 [Suppl.1]:136-141
61. von Mikecz A, Konstantinov K, Buchwald DS, Gerace L, Tan EM. High frequency of autoantibodies to insoluble cellular antigens in chronic fatigue syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:295-305
62. Kennedy G, Spence V, Underwood C, et al. Increased neutrophil apoptosis in chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2004;57:891-893
63. De Meirlier K, Bisbal C, Campine I, De Becker P, Salehzada T, Demetree E, Lebleu BA. 37 kDa 25A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000;108:99-105
64. Suhadolnik RJ, Peterson DL, Reichenbach HL, 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
65. Ablashi DV. Viral studies of CFIDS. *Clin Infect Dis* 1994;18 (Suppl.1):130-132
66. Wilson A, Hickie I, Lloyd A, Wakefield D. The treatment of chronic fatigue syndrome: science and speculation. *Am J Med* 1994;96:544-550
67. Krupp Lb, Jandorf L, Coyle PK, Mendelson WB. Sleep disturbance in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 1993;37:325-331
68. Manu P, Lane TJ, Matthews DA, Castriotta RJ, Watson RK, Abeles M. Alpha-delta sleep patterns in patients with chief complaint of chronic fatigue. *South Med J* 1994;87:1289-1290
69. Buchwald D, Pascualy R, Bombardier C, Kith P. Sleep disorders in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18 (Suppl.1):68-72
70. Vercoulen JH, Swanink CM, Galama JM, Fennis JF, Jongen PJ, Hommes OR, van der Meer JW, Bleijenberg G. *J Psychosom Res* 1998;45:507-517
71. Van der Werf S, Prins JB, Vercoulen JHMM, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Identifying physical activity patterns in chronic fatigue syndrome using actigraphic assessment. *J Psychosom Res* 2000;49:373-379
72. Lane RJ, Barret CB, Woodrow D, Moss J, Fletcher R, Archard LC. Muscle fiber characteristics and lactate responses to exercise in chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:362-367
73. McCully KK, Natelson BH. Impaired oxygen delivery to muscle in chronic fatigue syndrome. *Clin Sci* 1999;97:603-608
74. Wagenmakers AJM, Coakley JH, Edwards RHT. The metabolic consequences of reduced habitual activities in patients with muscle pain and disease. *Ergonomics* 1988;31:1519-1527
75. Fulcher KY, White PD. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:302-307
76. Sisto SA, LaManca J, Cordero DL, Bergen MT, Ellis SP, Drastal S, Boda WL, Tapp WN, Natelson BH. Metabolic and cardiovascular effects of a progressive exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1996;100:634-640
77. Riley MS, O'Brien CJ, McCluskey DR, Ball NP, Nicholls DP. Aerobic work capacity in patients with chronic fatigue syndrome. *Br Med J* 1990;301:953-956
78. Montague TR, Marrie TJ, Klassen GA, Bewick DJ, Horacek BM. Cardiac function at rest and with exercise in the chronic fatigue syndrome. *Chest* 1989;95:779-784
79. Gibson H, Carroll N, Clague JE, Edwards RHT. Exercise performance and fatigability in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:993-998
80. 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;89:561-568

81. Taylor R, Jason LA. The effects of psychiatric instrumentation and scoring on psychiatric diagnoses for individuals with CFIDS. *Psychol Health* 1998;13:1087-1104
82. Manu P, Lane TJ, Matthews DA. Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: clinical epidemiology and aetiological classification. In *Chronic Fatigue Syndrome*. Bock GR, Whelan J (editors). Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1993, 23-42
83. Lane TJ, Manu P, Matthews DA. Depression and somatization in the chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1991;91:335-344
84. 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
85. Nutt DJ. Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder: discussion. *J Clin Psychiatry* 2001;62:22-27
86. Johnson SK, DeLuca J, Natelson BH. Chronic fatigue syndrome: reviewing the research findings. *Ann Behav Med* 1999;21:258-271
87. Iversen A, Wessely S. Chronic fatigue and depression. *Curr Opin Psychiatry* 2003;16:17-21
88. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition, text revision (DSM-IV-TR)*. Washington DC; 2000
89. Gillin JC, Sitaram N, Wehr T. Sleep and affective illness. In *Neurobiology of Mood Disorder*. Post RM, Ballenger JC (editors). Baltimore: Williams & Wilkins, 1984:157-189
90. Cassem EH. Depression and anxiety secondary to medical illness. *Psychiatr Clin North Am* 1990;13:597-612
91. Bell DS. *The disease of thousand names*. Lyndonville, NY: Pollard Publ.,1991
92. Fukuda K, Gantz NM. Management strategies for chronic fatigue syndrome. *Federal Practitioner* 1995;12:12-17
93. Levin P, Schwartz S, Furst G. Medical intervention and management. In *Handbook of Chronic Fatigue Syndrome*. Jason A, Fennell PA, Taylor RR (editors). John Wiley & Sons Inc. New Jersey 2003 pp: 441-454
94. Collinge W. *Author of recovering from chronic fatigue syndrome: a guide to self-employment*. Putnam/Perigee, 1993
95. Dobbins JG, Natelson BH, Brassloff I, Drastal S, Sisto SA. Physical, behavioral and psychological risk factors for chronic fatigue syndrome: a central role for stress? *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 1995;1:43-58
96. Strayer DR, Carter Wa, Brodsky I, Cheney P, Peterson D, Salvato P, Thompson C, Loveless M, Shapiro DE, Elsasser W, Gillespie DH. A controlled clinical trial with a specifically configured RNA drug, poly(I):poly(C12U), in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18 (Suppl.1):88-95
97. Cleare AJ, Heap E, Malhi GS, Wessely S, O'Keane V, Miell J. Low dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet* 1999;353:455-458
98. Cleare AJ, Miell J, Heap E, Sookdeo S, Young L, Malhi GS, O'Keane V. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3545-3554
99. İzgi HB. Kronik Yorgunluk Sendromunda Galantamin Tedavisinin Kortizol ve DHEAS Düzeyleri Üzerine Etkileri. *Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kayseri: 2005*
100. Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *Br Med J* 1997;314:1647-1652
101. Wearden A, Morriss R, Mullis R. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Eur Psychiatry* 1996;11 (Suppl.4):273
102. Chrisholm D, Godfrey E, Ridsdale L, Chalder T, King M, Seed P, Wallace P, Wessely S (Fatigue Trialists' Group). Chronic fatigue in general practice: economic evaluation of counselling versus cognitive behavioral therapy. *Br J Gen Pract* 2001;51:15-18
103. Ridsdale L, Godfrey E, Chalder T, Seed P, King M, Wallace P, Wessely S. Chronic fatigue in general practice: is counselling as good as cognitive behavioral therapy? *Br J Gen Pract* 2001;51:19-24
104. Friedberg F, Krupp LB. A comparison of cognitive behavioral treatment for chronic fatigue syndrome and primary depression. *Clin Infect Dis* 1994;18 (Suppl.11):105-110
105. Afari N, Eisenberg D, Herrell R, Goldberg J, Kleyman E, Ashton S, Buchwald DS. Use of alternative treatments by chronic fatigue syndrome discordant twins. *Integr Med* 2000;2:97-103
106. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991;337:757-760
107. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *Br Med J* 2000;320:292-296
108. Van Hoof E, Coomans D, De Becker P, Meeusen R, Cluydts R, De Meirleir K. Hyperbaric oxygen therapy in chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11:37-49
109. Kisely SR. Treatments for chronic fatigue syndrome and the internet: a systematic survey of what your patients are reading. *Australian NZJ Psychiatry* 2002;36:240-245

EK 1

CFIDS TEŞHİS PROTOKOLU

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

Kaynak:

Carruthers BM, et al: Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols (a consensus document): Journal of Chronic Fatigue Syndrome: Multidisciplinary Innovations in Research, Theory & Clinical Practice 11: 7-115, 2003

Özet çeviri:

Prof. Dr. Seher Sofuoğlu, Dr. Hasan Basri İzgi
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

TEŞHİS ALGORİTMİ

- 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 işaretleyiciler
 - d. İmmünoloji: Virus işaretleyicileri, 37/80 kDa RNase L oranı, natural killer hücre sitotoksitesi
 - e. Kardiyoloji: 24-saat Holter kaydı
 - f. Nöropsikoloji: Bilişsel fonksiyon testleri

ALT : Alanin aminotransferaz	PO ₄ : Fosfor 4 oksit
BUN : Azotemi	TSH : Troid stimüle edici hormon
CBC : Tam kan sayımı	CPK : Kreatin fosfokinaz
ESR : Eritrosit sedimentasyon oranı	QEEG : Kantitatif EEG
DHEA : Dehidroepiandrosteron	RNase : Ribonükleaz

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 immün disfonksiyon sendromu” (CFIDS) teşhislerini koyun.
 - A. Eğer aşağıdaki kriterler (a ve b) karşılanıyor ise “CFIDS” teşhisi koyun:
 - a. Kronik yorgunluğun klinik ağırlık kriteri karşılanıyor ise
 - b. Aşağıdaki semptomlardan en az 6’sı karşılanıyor ise
 1. Hafıza ve konsantrasyon bozukluğu
 2. Boğaz ağrısı
 3. Yumuşak servikal veya aksiller lenf nodları
 4. Adale ağrıları
 5. Birçok eklemdede ağrı
 6. Yeni tipte baş ağrıları
 7. Dinlendirici olmayan uyku
 8. Hareket sonrası bitkinlik
 - B. Eğer klinik yorgunluğun ağırlık kriteri veya semptom kriterleri karşılanmıyorsa hastayı “CFIDS” değil “İdyopatik kronik yorgunluk” olarak teşhis edin.
- III. Aşağıdaki esas parametreleri - varlığını veya yokluğunu - göz önüne alarak altgrup araştırması yapın:
 - A. Komorbid durumlar (psikiyatrik durumlar uygun araçlar kullanılarak dökümanite edilmelidir)
 - B. Kronik yorgunluğun seviyesini belirleyin (fatigue ölçekleri ile)
 - C. Kronik yorgunluğun süresini belirleyin
 - D. Fiziksel fonksiyonların şimdiki düzeyini belirleyin (uygun ölçekler ile)

EK 2

CFIDS KLİNİK YÖNETİM PROTOKOLU

Kaynak:

Carruthers BM, et al: Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols (a consensus document): Journal of Chronic Fatigue Syndrome: Multidisciplinary Innovations in Research, Theory & Clinical Practice 11: 7-115, 2003

Özet çeviri:

Prof. Dr.Seher Sofuoğlu, Dr.Hasan Basri İzgi
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

TEDAVİ ALGORİTMİ

Prensip

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

A. Genel

1. Hastanın desteklenmesi (tıbbi, sosyal)
2. Hastanın ve ailesinin eğitilmesi
3. Tedavi programlarının bireyselleştirilmesi
4. Hastanın bu programa katılımı için cesaretlendirilmesi
5. Tedavi seviyesi: ME/CFIDS 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/CFIDS hakkında bilgilendirme
 - b. Relaps (crash-yıkılma) dönemlerini önlemek için hastayı erken uyarı işaretleri konusunda eğitime
 - 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
 1. Uyku
 2. Ağrı
 3. Bitkinlik
 4. Bilişsel bozukluk
 5. Ortostatik entolerans
 6. Anksiyete
 7. Depresyon
 - b. Patogenetik mekanizmalara yönelik
 1. İmmün disfonksiyon (immün modülatörler)
 2. Merkezi sinir sistemi/otonomik disfonksiyon
 - i. Nöroendokrin modülatörler-HPA eksen (Kortisol, DHEA)
 - ii. Dolaşım -Hiperbarik oksijen tedavisi