

# Kronik Yorgunluk Sendromuna Güncel Bir Bakış

## A Current View to Chronic Fatigue Syndrome

Dilek DURMUŞ, Nesrin BÖLÜKBAŞI\*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Samsun

\*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Kronik yorgunluk ve/veya kronik yorgunluk sendromu (KYS), çoğunlukla hekimlerin tedavi etmekte zorlandığı, sık rastlanan klinik bir problemdir. KYS tanısı spesifik biyomedikal göstergelerin olmamasından dolayı zorlukla konur ve tanı esas olarak hastadan alınan subjektif bilgilerin, bu sendroma ait sınıflamaya uygun olup olmadığına bağlıdır. Belirtilerin nedeni açık değildir. KYS ile ilgili bu belirsizlikler daha geniş, çok yönlü ve sistematik değerlendirmelere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu derlemede KYS ile ilgili etiopatogenez, klinik özellikler, sınıflamalar ve hasta tedavisindeki son gelişmeler ele alınacaktır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007;53:69-73.*

**Anahtar Kelimeler:** Kronik yorgunluk sendromu, ağrı, tedavi

### Summary

Chronic fatigue and/or chronic fatigue syndrome (CFS) has become increasingly recognized as a common clinical problem that physicians often find difficult to manage. The diagnosis of CFS is difficult due to the absence of specific biomedical markers and depends primarily on determining whether subjective information provided by the patient meet the clinical case definition of this syndrome. The nature of the symptoms is complex. These complexities of the chronic fatigue syndrome indicate the need for more comprehensive, multidimensional and systematic interpretations. This review article highlights the ethiopathogenesis, clinical features, classifications and recent approaches to the patient management, utilizing current literature information relevant to chronic fatigue syndrome. *Turk J Phys Med Rehab 2007;53:69-73.*

**Key Words:** Chronic fatigue syndrome, pain, treatment

### Giriş

Yorgunluk, her zaman hissedilebilir ve enerji yokluğu anlamına gelir. Toplumun yaygın şikayetidir ve genelde geçicidir (1). Kronik yorgunluk sendromu (KYS), en az 6 ay süren ve organik veya ciddi psikiyatrik hastalık gibi bir neden olmaksızın gelişen bir yorgunlukla birlikte kas iskelet ağrısı, uyku bozukluğu, konsantrasyonda bozulma ve baş ağrısının eşlik ettiği kronik, sakatlayıcı ve tedavisi zor bir hastalıktır. Yorgunluk hastanın bireysel, sosyal, mesleki, eğitimsel ve ruhsal fonksiyonlarını sınırlandırırken, zengin klinik bulgularla birlikte göstermektedir (2).

KYS hastalarında beceri isteyen işlerde yavaşlama, planlama, organizasyon ve problem çözme gibi yeteneklerde gerileme vardır. Bunların yanında dikkat kusuru, konsantrasyon düşüklüğü, karar vermede zorluk gibi bulgular da gösterilmiştir (3). Tüm bu özellikleriyle KYS, birçok ülkede iş gücü kaybı yapabilen hastalık-

lar kategorisinde yer almıştır. Bu derlemede, insan hayatını olumsuz yönde etkileyen bu hastalığa genel bir bakış ve tedavisindeki son gelişmeler ele alınacaktır.

KYS, daha sık olarak beyaz ırkı ve 20-40 yaş kadınları etkilemesine rağmen tüm yaş, cins, ırk ve sosyoekonomik grupları etkileyebilmektedir. Yorgunluk üç kategoride sınıflandırılmıştır. Uzun süreli yorgunluk (UY), en az 1 aydır devam eden ve özürüllüğe neden olan yorgunluktur. Kronik yorgunluk (KY), en az 6 aydır devam eden ve dizabilliteye sebep olan yorgunluktur. KYS'de ise 6 aydır süren yorgunluk herhangi bir klinik nedenle açıklanamaz. ABD'de 1995'te yapılan bir araştırmada KY oranı %19, KYS oranı %0,1-0,3, İngiltere'de 1997'de KY oranı %11,3, KYS oranı %0,5-2,6 oranında bulunmuştur (4,5). Genel olarak prevalans %0,2-0,7'dir (1). KYS yüzyıllardır insanlığı etkilemesine rağmen, ilk defa 1988 yılında 'US Centers for Disease Control and Prevention' merkezinin geliştirdiği sınıflama sayesinde göze çarpan bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (6).

## Etiyopatogenez

Etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte sebep olarak birçok faktör öne sürülmüştür. Hiç birinin kesin olarak KYS'ye sebep olduğu kanıtlanamamıştır.

Öne sürülmüş olan başlıca etiyopatogenetik faktörler şunlardır:

### 1. Gıda intoleransı

#### 2. Nonspesifik enfeksiyonlar

- Herpes virüs?
- Enterovirüs?
- Epstein Barr virüs (EBV)?
- Enfeksiyöz mononükleozis (+)
- Retrovirüsler (+) (1,7)

### 3. İmmünolojik faktörler

• HLA ile ilişki bulunmamış  
• Lenfosit proliferasyonu ve natural killer hücre sitotoksitesinde azalma

- Serum IgG ve subtiplerinde azalma
- Atopi prevalansında artış, Otoantikor (+)
- SICCA semptomları (+) (8-10)

### 4. Nöro-endokrin sistem

• Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksta bozukluk  
• IGF-I seviyesinde azalma  
• Otonomik disfonksiyon  
• Serotonin ve dopamin reseptör antagonistlerine artmış duyarlılık (11)

• Dolaşımdaki düşük kortizol düzeylerinin santral karşılıklı diye düşünülen kortikotropin salgılatıcı hormon ve serotonin seviyesi ve fonksiyonundaki anormallikler (12).

### 5. Nöromusküler sistem

• Kas gücü ve endüransı normal  
• Kas biyopsilerinde Tip II lif atrofisi ile tübüler ve mitokondriyal fonksiyonda bozukluk, protein metabolitlerinin üriner atılımında değişme (13)

### 6. Beyin yapısı ve fonksiyonu

- MRG ile incelemede beyin beyaz cevher anormalliğinde artış
- SPECT ile bakıldığında bölgesel beyin kan akımında artış
- Yürüme ve motor anormallikler (14,15)

### 7. Kognitif performans

• Dikkat, konsantrasyon, diğer kognitif fonksiyonlarda bozukluk  
• Görsel ve işitsel hafızada bozukluk (1).

## Klinik ve Ayırıcı Tanı

Hastalığın en önemli belirtisi yeni veya bilinen bir zamanda başlayan, devam eden bir fiziksel aktivite sonucu olmayan, istirahatla hafiflemeyen, iş, eğitim, sosyal ve özel yaşam aktivitelerinde belirgin azalmaya yol açan bir yorgunluğun olmasıdır. Bu belirtilere kısa süreli hafıza ve konsantrasyon kaybı, boğaz ağrısı, lenf bezlerinde hassasiyet (servikal veya aksiller lenfadenopati), kas ağrısı, çeşitli eklemlerde artrit olmaksızın artralji olması, kas ağrısı, yeni oluşan, şekil değiştiren veya ciddileşen baş ağrısı, uyku bozukluğu, yapılan bir iş sonrası 24 saatten fazla sürede geçen kırıklık eşlik eder (16-19). KYS tanısı konmuş 68 kadın hasta üzerinde yapılan bir araştırmada yorgunluk (%100), miyalji (%97), lenfadenopati (%87), artralji (%84), farenjit (%84) en sık görülen bulgular olarak tespit edilmiştir. Ayrıca uyku bozukluğu (%73,5), boğaz ağrısı (%69,1), ateş (%63,2), baş ağrısı (%61,7) bulguları da hastaların önemli bir kısmında bulunmuştur (2). Yapılan başka bir

araştırmada, toplumda KYS'nin semptomatik faktör analizi amacıyla Chicago'da telefon yoluyla 18.675 kişiye ulaşan ve değerlendirme soruları neticesinde bunlardan 780'inde (%4,2) kronik yorgunluk tanısı koyan De Paul Üniversitesi'nden bir grup, KYS kliniğinde 4 ana faktörün rol oynadığını ileri sürmüştür. Bunları hastalarda enerji kaybının olması, fiziksel durum, kognitif fonksiyonlar, yorgunluk ve dinlenme süresi olarak ifade etmişlerdir (20).

Kronik ağrılı hastalarda sıklıkla depresyonun görüldüğü bilinmektedir. Depresif duygu durumu olan kişide umutsuzluk, sıkıntı hali, çaresizlik duygusu, dikkat azlığı, konsantrasyon güçlüğü ve iştah-kilo kaybı gibi belirtiler görülmektedir. KYS'ye eşlik edebilen psikiyatrik bozukluklar içinde en sık görüleni depresyondur (21). Çevik ve ark. (21) yaptıkları çalışmada, KYS'li hastalarda depresyon düzeylerinin yükseldiğini, depresyon düzeyi yüksek olan hastalarda ise, uyku düzensizliği ve artralji oranının artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Axe ve ark. (22), 6 aydan fazla yorgunluk şikayeti olan 565 hastayı KYS ve psikiyatrik hastalıklar açısından değerlendirmişlerdir. KYS tanısı almış kişilerde psikiyatrik bozukluk oranını KYS tanısı almamış kişilerden daha yüksek bulmuşlardır. KYS semptomlarının yaygınlığıyla depresyon şiddeti arasında ilişki olmadığını tespit etmişlerdir.

KYS ve fibromiyalji birlikteliği ile ilgili çalışmalarda; KYS tanısı almış hastalarda fibromiyalji görülme oranı %35-70, fibromiyalji tanısı almış hastalarda KYS görülme oranı %20-70 olarak belirtilmiştir (2,23,24). Yapılan bir çalışmada depresyon düzeyi yüksek olan hastalarda hassas nokta sayısı artmış olarak bulunmuştur (21).

Bu hastalarda ayrıca uzun süre yatakta kalmaya bağlı kas atrofisi ve postüral hipotansiyon görülebilmektedir (25,26) (Tablo 1).

KYS'li hastalarda, fizik muayene genelde normaldir. Ayırıcı tanı için fiziksel ve mental durum çok iyi değerlendirilmelidir. Nörolojik defisit varlığı (Multiple skleroz, polimiyozit vb.), anemi bulgusu, kardiyak ve respiratuar yetmezlik, şiddetli enfeksiyon (hepatit B, hepatit C, Lyme hastalığı, sifiliz, giardiasis, EBV enfeksiyonu), tümör, konnektif doku hastalığı, psikiyatrik hastalıklar (anksiyete, depresyon, somatoform bozukluklar) ve fibromiyalji gibi yumuşak doku hastalıkları dışlanmalıdır (Tablo 2).

Spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Tüm değerler normaldir ve sadece diğer tanıları dışlamak için yapılır. Bunun için tam kan, sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, RF, ANA, Anti-DNA, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, immün fonksiyon testleri ve serolojik testler yapılmaktadır (11,27).

KYS, benzer semptomlarla seyreden ve tanıyı etkilemeyen bazı hastalıklarla birlikte görülebilmektedir. Bunların arasında fibromiyalji, majör depresyon, anksiyete ve inflamatuvar barsak hastalıkları sayılabilir (28,29).

KYS tanısı, tanı kriterleri göz önünde bulundurularak, kronik yorgunluğa sebep olan durumlar ve psikiyatrik hastalıklar dışlandıktan sonra konulmalıdır.

## Tedavi

Bireye özgü fiziksel ve sosyal tedavi planı geliştirme, herhangi bir yeni semptomu ya da kötüleşen fonksiyonu değerlendirme, kişiyi ve ailesini eğitimi ve sosyal yaşantısı konusunda destekleme, düzenli şekilde hastayla iletişimi sürdürme KYS tedavisinde esastır (1).

### Hastalığı anlama

Geri dönüşümsüz nörolojik ve immünolojik hasara sebep olan çevresel kirleticilerden ve enfeksiyonlardan uzak durması söylenir. Bunun için hastaya medikal, psikolojik ve sosyal yönden destek verilir (1).

### Uyku tedavisi

KYS'de normal uyku paterninin kronik bir şekilde kesintiye uğraması yorgunluk, muskuloskeletal ağrı, irritabilite ve konsantrasyon bozukluğunu beraberinde getirir. Uyku tedavisinin amacı uykuyu düzenli hale getirme, uykunun kesilmesini engelleme ve uyku kalitesini geliştirmedir. Tedavide; her gece belli saatte düzenli olarak yatma, sedatif ve hipnotik ilaç kullanımı, muskuloskeletal ağrı için NSAİİ kullanımı, kestirme ya da 30 dakikanın altındaki uykudan kaçınma, hafif derecede günlük egzersiz yaptırma ve uyku hijyeni stratejileri önerilir (1,30).

### İlaç tedavisi

Uzun süreli remisyon sağlayacak bir ilaç şu ana kadar gösterilmemiştir. Subjektif enerji sağlamada (moklobemid), uyku bozukluğuna etkisi (amitriptilin, nefazodone), nöropatik ağrı, kas ve

eklem ağrıları için (amitriptilin ve NSAİİ, siklobenzapirin), depresyon için (sertralin, paroksetin, nefazodon), anksiyete için (alprazolam ve lorazepam) önerilmiştir (31,32).

KYS, fibromiyaljiyle birlikte görüldüğünde semptomatik tedavide NSAİİ ve trisiklik antidepresan ajanların kombinasyonunun ağrıyı azaltma ve uykuyu geliştirmede etkili olabileceği söylenmiştir. Bu ilaçlar kullanımalarına rağmen etkileri tartışmalıdır ve uzun dönem etkileri bilinmemektedir (1,7,33).

Tedavide kullanılan asiklovir, antikandidal ilaçlar, Mg enjeksiyonları etkisiz bulunmuştur (30). KYS'yi immün yetmezlik sendromu olarak tanımlayan bazı araştırmacılar KYS'li hastalara yüksek doz Ig-γ uygulamışlar ve immün yetmezliğin düzeldiğini tespit etmişlerdir. Fakat bu düşünceyi destekleyen çalışmaların az olması ve ilacın yan etkisi sebebiyle kullanımının sınırlı olduğu belirtilmiş-

Tablo 1. Kronik yorgunluk tanı kriterleri (4).

1988	1994
<b>Majör Kriterler</b>	
Altı aydan uzun süren herhangi bir tıbbi nedenle açıklanmayan yorgunluk	Altı aydan uzun süren herhangi bir tıbbi nedenle açıklanmayan yorgunluk
Aktivitelerin %50'ye kadar azalması	Aktivitelerin azalması
<b>Minör Kriterler</b>	
<b>Aşağıdakilerden en az 8 tanesi</b>	<b>Aşağıdakilerin en az 4 tanesi</b>
Baş ağrısı	Baş ağrısı
Boğaz ağrısı	Boğaz ağrısı
Hassas lenf nodları	Hassas lenf nodları
Miyalji	Miyalji
Artralji	Artralji
Uyku bozukluğu	Uyku bozukluğu
Kognitif fonksiyon bozukluğu	Kognitif fonksiyon bozukluğu
Egzersizle semptomlarda artma	Egzersizle semptomlarda artma
Halsizlik	
Ateş	
Ani başlangıç	

Tablo 2. Klinik hikayede ayırıcı tanı.

Yorgunluk	
Spesifik güçsüzlük yapıcı	nöromusküler hastalık
Dispne ve efor intoleransı	kardiyopulmoner hastalık
Somnolans, motivasyon kaybı	majör depresyon
Bilinmeyen kilo kaybı	gizli enfeksiyon
	karsinomlar
	tirotoksikoz
	irritabl barsak sendromu
<b>Kuru deri ve soğuk intoleransı</b>	hipotiroidizm
<b>Uykusuzluk</b>	uyku apne sendromu
<b>İlacın kötüye kullanımı</b>	
<b>Değişmiş barsak hastalığı</b>	GIS enfeksiyonları
	inflamatuar barsak hastalığı
<b>Artralji ve döküntü</b>	konnektif doku hastalığı
<b>Artralji ve miyalji</b>	fibromiyalji

Tablo 3. Kronik yorgunluk sendromu tedavisinde kullanılan diğer yöntemler (1).

Vitamin ve Mineral Desteği	Fiziksel tedaviler
Vitamin C	Masaj
Vitamin E	Kolonik irrigasyon
Vitamin B6	Soğuk torbalar
Vitamin B12	Feldenkrays
Koenzim Q10	Aromaterapi
L-Glutamin	Oksijen tedavisi
Magnezyum	Hidrojen Peroksit
Çinko	<b>Diyet kısıtlaması</b>
<b>Akupunktur</b>	"Hipoglisemik" diyet
<b>Homoeopati</b>	"Anti-candida" diyet
<b>Naturopati</b>	Tuzdan kısıtlı diyet
<b>Thai-Chi</b>	
<b>Meditasyon</b>	

tir (34,35). Yapılan bir çalışmada KYS'de azitromisin'in etkisi araştırılmış ve periferik immün sistemi aktive ederek immünmodülatör etki yaptığı tespit edilmiştir (36).

Sulbutiamin, büyüme hormonu, galantamin, fludrokortizonla ilgili yapılan randomize kontrollü bir çalışmada faydalı olduklarına dair bir kanıt tespit edilmemiştir (32). 600 mg/gün sulbutiaminle ilgili yapılan başka bir çalışmada yorgunluğu azalttığı tespit edilmiştir (37).

S-adenozil metionin, Koenzim Q10'un yapılan çalışmalarda KYS belirtilerini azaltmada belirgin etkili olmadıkları söylenmiştir (1).

### Psikolojik ve Sosyal Destek

Son yıllarda farmakolojik bir tedavi yöntemi olmayan, bilişsel davranış tedavisi (BDT) gittikçe önem kazanmaya başlamıştır. BDT'nin prensipleri, çoğunlukla rehabilitasyon temel prensipleriyle yakından ilişkilidir. Hastaların kendi hastalığıyla ilgili inanç ve düşüncelerinin yanı sıra, bununla nasıl başa çıkacağına ayrıntılı analizine dayanır. Burada hedef hangi düşünce ve davranışların, hastalarda semptomlar ile dizabilyiteyi artırdığının saptanmasıdır (38,39). Bu kişilerin ayrıca aileleri ve çocuklarıyla da konuşup değerlendirilmeli, bu konuda onlara da destek verilmelidir. Özellikle adolosan dönemde ve çocuklarda 6 ayın üzerinde bir yorgunluk mevcutsa bu vakanın tanımı yapılmalıdır. Bu kişilerin aile ve öğretmenleri ile konuşmanın ve bu bilgiler doğrultusunda çocuğa psikolojik ve sosyal destek yapmanın tedavide çok önemli olduğu belirtilmiştir. Bu genç vakaların tedaviye iyi yanıt verip 2-4 yıl içinde iyileştikleri ve erişkinlerden daha iyi prognoz gösterdikleri belirtilmiştir (1).

### Fiziksel aktivite

KYS'de teorik olarak hastalar için inaktivite yararlıymış gibi görünmesine rağmen, hafif aerobik egzersizlerin hastanın ağrılarını azalttığı ve günlük yaşam aktivitelerini arttırdığı bilinmektedir. Egzersiz tedavisi

- Submaksimal kalp hızında,
- Maksimal %60 O<sub>2</sub> kullanılarak yaptırılmalı,
- En fazla 30 dk. ve hastanın yorgunluk ve diğer semptomlarına göre günlük 1-2 dk. arttırılacak şekilde planlanmalıdır

Yapılan bir çalışmada kademeli egzersiz tedavisi, uyku bozukluğu veya psikiyatrik bozukluğu olmayan KYS'li hastalarda relaksasyon ve fleksibilite egzersizlerine göre daha etkili bulunmuş ve egzersiz tedavisinin faydaları bir yıl sonrasında da gösterilmiştir (40). Yine yapılan başka çalışmalarda kademeli egzersiz tedavisinin, KYS'li hastanın günlük aktivitesini artırdığı, yorgunluk semptomlarını azaltıp, fonksiyonunu ve egzersiz kapasitesini geliştirdiği tespit edilmiştir (41-43). Egzersizin yoğunluk derecesi günden güne haftadan haftaya değerlendirilmelidir ve kişinin fiziksel ve mental aktivitesine ne derecede izin verileceği doktor-hasta iletişimiyle karar verilmelidir.

Tablo 3'de KYS tedavisinde uygulanan diğer yöntemler görülmektedir.

#### Prognoz (1)

- Hastalığın erken döneminde spontan iyileşme görülür.
- Hastalık süresi 1-9 yıl arasında ise prognoz iyidir.
- 2/3 bireyde hastalık sürekli ve şiddetli seyredir.
- %15 alevlenme ve remisyonlarla gider.

#### Tedavi sonrası

- Hastaların %30'unda 1-6 yıl içinde normale dönüş,
- %20'sinin semptomlarında hafifleme,
- %20'sinde daha önceki aktivitenin %50'sinden daha azının geri döndüğü bildirilmiştir.

KYS üzerinde durulmayan ancak tedavi edilebilir bir tablodur. Kişinin hayatını olumsuz yönde etkileyen ve iş gücü kaybına yol

açan bu hastalığı erken tanımak, tedaviye alınacak yanıtın olumlu olması açısından çok önemlidir. Hastalığın tanınmasında ve tedavisindeki bazı belirsizlikler ve zorluklar, multifaktoriyel yaklaşımı yeni çalışmaları gerektirmektedir (44).

### Kaynaklar

1. Loblay R, Bertouch J, Darveniza P, Hickie I, Lloyd A, Rowe K, et al. Chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines. MJA 2002;176:17-55.
2. Çevik R, Gür A, Nas K, Acar S, Saraç AJ. Kronik yorgunluk sendromlu hastaların klinik özellikleri. Romatizma 2003;18:18-22.
3. Sharpe M, Hawton K, Simkin S, Surawy C, Hackmann A, Klimes I, et al. Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. Br Med J 1996;12:22-6.
4. 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.
5. Lawrie SM, Manders DN, Geddes JR, Pelosi AJ. A population-based incidence study of chronic fatigue. Psychol Med 1997;27:343-53.
6. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schanberger LB, Straus SE. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Ann Intern Med 1988;108:387-9.
7. Komaroff AL. A 56 year old woman with chronic fatigue syndrome. JAMA 1997;287:1179-85.
8. Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. Lancet 1991;338:707-12.
9. Whiteside TL, Friberg D. Natural killer cells and natural killer cell activity in chronic fatigue syndrome. Am J Med 1998;105:27-34.
10. Pagani M, Lucini D. Chronic fatigue syndrome: a hypothesis focusing on the autonomic nervous system. Clin Sci 1999;96:117-25.
11. 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.
12. İzgi HB, Sofuoğlu S, Asdemir A. Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu: nöroendokrin değişiklikler. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:133-46.
13. Goldenberg DL. Fibromyalgia and other chronic fatigue syndromes: Is there evidence for chronic viral diseases? Semin Arthritis Rheum 1988;18:111-20.
14. Lange G, Wang S, DeLuca J, Natelson BH. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. Am J Med 1998;105:50-3.
15. Tireli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P, et al. Brain positron tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. Am J Med 1998;105:54-8.
16. Holmes G, Kaplan JE, Gantz NM. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Ann Int Med 1988;108:387-9.
17. Schuederberg A, Straus S, Peterson P: Chronic fatigue syndrome research: Definition and medical outcome assesment. Ann Intern Med 1992;117:325-31.
18. Komaroff AL, Buchwald D: Symptoms and signs of chronic fatigue syndrome. Rev Infect Dis 1991;13:8-11.
19. Bennett RM: The fibromyalgia syndrome, myofascial pain and the chronic fatigue syndrome. Kelley WN, Haris ED, Rudy S, Sledge CB (editors): Textbook of Rheumatology (4th edition). W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1993, p. 471-9.
20. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL, Jordan K, Huang CF, Torres-Harding S, et al. A factor analysis of chronic fatigue symptoms in a community-based sample. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2002;37:183-9.
21. Çevik R, Acar S, Gür A, Nas K, Saraç AJ. Kronik yorgunluklu genç kadınlarda depresyon düzeyleri ile klinik bulguların ilişkisi. Romatizma 2004;19:21-8.
22. Axe E, Satz P. Psychiatric correlates in chronic fatigue syndrome. Ann Epidemiol 2000;10(7):458.
23. Russel IJ, Fletcher EM, Michalek JE. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo controlled study. Arthritis Rheum 1991;34:552-60.
24. Hickie I, Lloyd A, Wakefield D, Parker G. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. Br J Psych 1990;156:534-40.

25. Bou-Holaigah I, Rowe PC, Kan J, Calkins H. Relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1995;274:961-7.
26. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In: Dieppe PA, Klippel JH, editors. *Rheumatology*. 4th edition. Philadelphia: Saunders 1993; p. 473-4.
27. Bennett MR. The fibromyalgia syndrome: myofascial pain and the chronic fatigue syndrome. In: Kelley WN, Haris DE, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of Rheumatology*. 4th edition. Philadelphia: Saunders 1993. p. 473-4.
28. Lloyd A. Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: shifting boundaries and attributions. *Am J Med* 1998;105:7-10.
29. Bennett R. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:95-103.
30. Clapp LL, Richardson MT, Smith JF, Wang M, Clapp AJ, Pieroni RE. Acute effects of thirty minutes of light-intensity intermittent exercise on patients with chronic fatigue syndrome. *Phys Ther* 1999;79:749-56.
31. Jackson JL, O'Malley PG, Kroenke K. Antidepressants and cognitive-behavioral therapy for symptom syndromes. *CNS Spectr* 2006;11:212-22.
32. Schonfeldt-Lecuona C, Connemann BJ, Wolf RC, Braun M, Freudenmann RW. Bupropion augmentation in the treatment of chronic fatigue syndrome with coexistent major depression episode. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:152-4.
33. 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.
34. Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramirez G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA* 2001;286:1360-8.
35. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994;121:953-9.
36. Vermeulen RC, Scholte HR. Azithromycin in Chronic Fatigue Syndrome (CFS), an analysis of clinical data. *J Transl Med* 2006;4:34.
37. Tiev KP, Cabane J, Imbert JC. Treatment of chronic postinfectious fatigue: randomized double-blind study of two doses of sulbutiamine (400-600 mg/day) versus placebo. *Rev Med Interne* 1999;20:912-8.
38. Sharpe M. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: efficacy and implications. *Am J Med* 1998;105:104-9.
39. Christodoulou C, DeLuca J, Lange G, Johnson SK. Relation between neuropsychologic impairment and functional disability with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:431-4.
40. Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ* 1997;314:1647-52.
41. Lundell K, Qazi S, Eddy L, Uckun FM. Clinical activity of folinic acid in patients with chronic fatigue syndrome. *Arzneimittelforschung* 2006;56:399-404.
42. Saggini R, Vecchiet J, Iezzi S, Racciatti D, Affaitati G, Bellomo RG, Pizzigallo E. Submaximal aerobic exercise with mechanical vibrations improves the functional status of patients with chronic fatigue syndrome. *Eura Medicophys* 2006;42:97-102.
43. Greenberg S, Frid M. Chronic fatigue syndrome-exercise and physical activity. *Harefuah* 2006;145:276-80.
44. Streeten DH. The nature of chronic fatigue. *JAMA* 1998;280:1094-5.