

# Kronik Yorgunluk İmmün Disfonksiyon Sendromu: Nöroendokrin Değişiklikler

Hasan Basri Izgi<sup>1</sup>, Seher Sofuoğlu<sup>2</sup>, Akif Asdemir<sup>3</sup>

## ÖZET:

Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu: Nöroendokrin değişiklikler

Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu (CFIDS) sebebi bilinmeyen ve küçük bir zorlanma ile tetiklenen sakatlayıcı ağır fiziksel-zihinsel bitkinlik ile karakterize heterojen bir problemidir. Bu makalede tıbbi meydan okuyan bu sendromun ilgi çeken nöroendokrinolojisi gözden geçirilecektir.

CFIDS alanındaki çalışmaların çoğu hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenini araştırmak üzere yapılmıştır fakat sonuçlar oldukça çelişkilidir. Bu makalede bu alandaki bütün nöroendokrinolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar ve hormonal tedaviler tartışılacaktır.

HPA eksen çalışmalarının çoğu azalmış kortizol salınımının en azından bazı CFIDS hastalarında semptomların oluşmasıyla bağlantılı olduğunu göstermektedir. Şiddetlenmiş negatif geri-bildirim ve glukokortikoid reseptör fonksiyonu değişiklikleri, bozuk ACTH ve kortizol cevaplarını açıklamak için deliller sunmaktadır. Bundan başka, CFIDS'de kortikosteroid-bağlayan globulin (CBG) üretimini kontrol eden gende, CBG'nin fonksiyonunun tamamen yok olması ile sonuçlanan yeni bir mutasyon keşfedilmiştir. Bütün bunlara rağmen CFIDS'de HPA ekseninde özgün bir disfonksiyon olması hususunda fikir birliği yoktur. CFIDS'de GH, HPT eksen, DHEA fonksiyonlarında ve serotonin fonksiyonunda normalden sapmalar olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Uyarıya serotonin cevaplarının bazal kortizol seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği ve CFIDS'li hastaların düşük bazal kortizol seviyeleri ile yükselmiş serotonin cevaplarının depresyonlu hastalardakine zıt bir durum arzettiği gösterilmiştir. CFIDS'in subakut, akut ve kronik fazlarında uyku bozuklukları, inaktivite-dayanıklılık kaybı, psikiyatrik morbidite, ilaçlar, hastalığın kendisinin oluşturduğu süregelen stres ve hastanın içinde bulunduğu evre gibi endokrin sistemi etkileyebilecek bir çok faktör söz konusudur.

Gelecekte CFIDS'de endokrin değişikliklerin etyopatogenetik anlamını belirlemek için yapılacak çalışmaların yüksek-risk gruplarını ve iyileşmiş hastaları kapsaması önem arz etmektedir. Bu çeşit stratejiler CFIDS'deki endokrin anormalliklerin epifenomen mi olduğu, yoksa bir değişmez özellik mi olduğu hususunda değerli bilgiler yanında, yeni tedavi seçenekleri bulunmasını da sağlayacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu, nöroendokrin, hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen, adrenal gland, adrenal steroidler, serotonin

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:133-146**

## ABSTRACT:

Chronic fatigue immune dysfunction syndrome: neuroendocrine alterations

Chronic fatigue immune dysfunction syndrome (CFIDS) is a heterogenous problem with an ambiguous origin and characterized by a severe disabling physical and mental fatigue that is exacerbating by minor strain. There has been a great deal of interest in neuroendocrinology on this challenging syndrome and neuroendocrinologic data obtained so far will be reviewed in this paper.

Many studies had been performed to investigate the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in CFIDS but the results are quite conflicting. Overall evidence of those neuroendocrinologic studies and hormonal treatment will be discussed in this article.

Many of the HPA axis studies indicate a reduced cortisol output and symptom production are correlated in at least some CFIDS patients. There is some evidence for heightened negative feedback and changes in glucocorticoid receptor function for impaired ACTH and cortisol responses. Furthermore, a mutation in the gene which controls the production of corticosteroid-binding globulin (CBG) which is associated with complete loss of function of CBG was identified recently in CFIDS. However, there is no consensus on a specific dysfunction of HPA axis in CFIDS. There is also some evidence suggesting alterations in GH and HPT axis or DHEA function and abnormal serotonergic activity in CFIDS. Serotonergic responses to stimulation were also found to be inversely correlated with basal cortisol concentrations, and CFIDS patients had reduced baseline cortisol and enhanced serotonergic responses, opposite to depressed patients. In the phase of subacute, acute or chronic phase of CFIDS many variables may affect endocrine system such as sleep disturbances, inactivity-deconditioning, psychiatric comorbidity, medication, ongoing stress due to CFIDS itself and grade or stage which the patient is in.

To obtain clearer data of etiopathological relevance of endocrine alterations in CFIDS, it seems to be important to perform future studies, in the cohort of high-risk subjects and patients recovered from CFIDS. These kinds of strategies may provide valuable information to identify whether the neuroendocrine abnormalities in CFIDS are an epiphenomena or trait markers and to find new facilities for therapeutical interventions.

**Key words:** Chronic fatigue immune dysfunction syndrome, neuroendocrine, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, adrenal gland, adrenal steroids, serotonin

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:133-146**

<sup>1</sup>Uzm.Dr., <sup>2</sup>Prof.Dr., <sup>3</sup>Arş.Gör.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Kayseri-Turkey

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

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: 10 Eylül 2005 / September 10, 2005

## GİRİŞ

**P**opüler ismiyle kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu (Chronic fatigue immune dysfunction syndrome-CFIDS), daha yeni ismiyle "Chronic neuroendocrine immune dysfunction syndrome-CNDS" sakatlayıcı

cı ağır bitkinlik yanında birçok multisistem semptomla karakterize bir sendromdur (1). Semptomlar 6 aydan uzun süreli olup önemli oranda fiziksel ve sosyal işlev kaybına sebep olacak kadar ağırdır. Özgün tanı kriterlerini (CDC, 1994 revizyonu) tam olarak karşılayan vakalar da "idyopatik kronik yor-

gunluk" (idiopathic chronic fatigue) olarak isimlendirilmektedir, fakat bu tanıyı alan hastaların ayrı bir kategori oluşturduğuna dair yeterli delil mevcut değildir (2).

Birincil sağlık hizmetleri uygulamasında CFIDS prevalansı %0.06-%3 arasında değişmektedir. Çocuk ve adolesanlarda ise daha düşük oranlar sözkonusudur. CDC kriterlerine göre tanı alan hastaların büyük çoğunluğunu 30-40 yaş arası beyaz kadınlar teşkil etmektedir (3). Nokta prevalans komorbid psikiyatrik hastalıklar dışlandıktan sonra %2.6'dan %0.5'e düşmektedir (4).

CFIDS yeni bir hastalık olarak düşünülüyor ise de, CFIDS benzeri hastalıklar 150 yıldan fazla zamandır klinik olarak tanımlanmaktadır (5). Klinik tanımlamalar eski "neurasthenia" kavramı ile belirgin bir paralellik göstermektedir (5). Yirminci yüzyılın ilk çeyreğinde "Hypoadrenaria" veya "hafif düzeyde Addison hastalığı" terimleri bilimsel bir temele dayandırılmaksızın sık sık kullanılmıştır (6). Daha sonraları 1980'lerde bilimsel literatürde CFIDS'i HPA eksen disfonksiyonu ile bağlantılandırma hipotezleri göze çarpmış ve dolaşımda düşük kortizol seviyeleri ile seyreden bir sendrom olarak kabul edilmiştir. Son 10 yıl içinde yapılan birçok çalışma ile CFIDS ve benzer durumları nöroendokrin disfonksiyona bağlama teşebbüsleri olmuştur (7). Bu yazıda CFIDS'de etyolojik faktörler yanında, monoamin disfonksiyonunu da değerlendirmek için kullanılan testlere ilişkin biriken deliller, kendi çalışmalarımızdan da elde ettiğimiz tecrübeler ışığında gözden geçirilecektir.

## I. HORMONAL EKSENLERDE GENEL DEĞİŞİKLİKLER

### 1.1. HPA eksen

Addison hastalığı (8), glukokortikoid kesilmesi (9) ve bilateral adrenaektomi (10) gibi dolaşımda düşük kortizole sebep olan durumlardakine benzer klinik gözlemler CFIDS'de de olmuştur. Bu durumların ortak noktası sakatlayıcı bitkinlik, artralji, myalji, uyku bozuklukları yanında duygudurum bozukluğu gibi CFIDS'de görülen semptomlardır.

#### 1.1.1. HPA eksen kortikosteroid çalışmaları

##### a. Bazal kortikosteroid çalışmaları

Uyarılmamış kortizole ilişkin birçok çalışma vardır. Bu alandaki en temel 3 yöntem şunlardır:

1) Kan örneği alma

2) 24-saatlik idrarda serbest kortizol itrahinı ölçme

3) Tükürükte kortizol konsantrasyonunu ölçme

Çalışmaların büyük çoğunluğu seri değil, tek örnek almaya dayanmaktadır ve çoğunda kontrollerle CFIDS hastaları arasında her hangi bir fark bulunmamışsa da, 1/4 kadarında düşük seviyeler bildirilmiştir (11-16). Bütün bu çalışmalar hastahane şartlarında yapılmış olduğu için, intravenöz kanül yerleştirilmesi ve kan alma işleminin kendisi stres cevabını uyarmış, böylece gerçek bazal seviyelerin gözden kaçmasına sebep olmuş olabilir.

Daha doğal bir metod 24-saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi ölçümüdür (11,17-19). Daha geniş serilerde yapılmış olan bu çalışmalar CFIDS'de azalmış kortizol itrahinı ortaya koymuştur. Fakat 24-saatlik idrarda serbest kortizol ölçümünün HPA eksen aktivitesi için iyi bir gösterge olmadığı ileri sürülmektedir. Dolaşımdaki kortizolün sadece %2-3'ü serbest kortizol şeklinde atılmakta, geri kalanı metabolik yollara girmektedir ve teorik olarak ikisi arasında bir ilişki yoktur (20).

Kortizol ölçümü için tükürük alınması hem invaziv olmayan hem doğal bir yöntem olduğu olduğu için stres cevabını daha az etkiler. Ayrıca biyolojik olarak aktif serbest kortizolü daha iyi yansıtır. Bu sebeplerle kan ölçümlerine göre avantajlıdır (16,17). Bu çalışmalar CFIDS'de kortizol düşüklüğü hipotezine az bir destek sağlamışsa da böyle çalışmalar devam etmektedir.

ACTH'yı ölçen çalışmalar CFIDS'de hipopitüitarizm bulgusu olmaksızın ACTH yüksekliğini göstermiştir (11,21). Direkt olarak CRH'yı ölçen tek bir çalışma vardır, fakat kontrollerden bir fark bulmayan bu çalışma yüksek psikiyatrik morbiditesi olan 19 CFIDS hastasında yapılmıştır (11).

### b. Kortikosteroidlerin dinamik çalışmaları

Eğer en azından bazı CFIDS hastalarında hafif düzeyde bir hipokortizolizm varsa, bunun HPA eksenin neresinden kaynaklandığını bulmak gerekir. Dinamik testler çok hafif düzeyde değişiklikleri gösterebilirler. Ayrıca etyolojide rolü olabilecek birçok stresör, etkisini başlıca bu sistem aracılığı ile ortaya koyar. HPA eksen çalışmaları major depresyon gibi diğer stresle-ilişkili bozukluklardaki HPA eksen çalışmaları ile paralellik gösterir.

**1. CRH testi:** CRH uyarı testi CFIDS'de en yaygın şekilde kullanılan testtir ve ilk defa Demitrack ve

arkadaşları (11) tarafından kullanılmıştır. Bu çalışmada uzun süreli (ortalama: 7.2 yıl) ve yüksek psikiyatrik morbiditeli CFIDS'li hastalarda normal kortizol cevapları ile kör ACTH cevapları elde edilmiştir. Bu çalışmanın replikasyonu geniş bir seride yapıldığında komorbid psikiyatrik hastalığı olmayan ve ilaç almayan CFIDS'li hastalarda uyarıya (1µg/kg CRH ile) normal ACTH fakat kör kortizol cevapları elde edilmiştir (22). Farklılıklar hasta örneklerinin, test protokolunun, test zamanlarının farklı olması, "bovine" veya "human" CRH kullanılmış olması, bunların değişik dozlarda verilmiş olması (1µg/kg veya 100µg/kg) gibi sebeplerle açıklanabilir.

2. **AVP (Arginin vasopressin) testi:** AVP hipofizden ACTH salınımında CRH ile sinerjistik etkiye sahiptir (23). AVP'e ACTH cevapları kritik şekilde CRH seviyelerine bağımlıdır ve bu etki dozla ilişkilidir. Salınımı ayrıca hipotalamik CRH'nın sirkadiyen değişikliklerinden etkilenir (24). Altemus ve arkadaşları (25) AVP'ye ACTH cevabının hipotalamik CRH seviyelerinin indirekt bir göstergesi olduğunu ileri sürmüşler ve düşük ambient CRH seviyelerine işaret edecek şekilde ACTH cevaplarını zayıf bulmuşlardır. Bunun açıklaması AVP salınımı veya reseptörlerindeki anormallikler olabilir. Bunu destekler şekilde Bakheit ve arkadaşları (26) CFIDS hastalarında su kısıtlaması testine cevap olarak önemli şekilde düşük AVP düzeyleri tesbit etmişlerdir. Başka bir destek de CFIDS hastalarında CRH'a kör ACTH ve kortizol cevaplarının, hCRH'nın AVP analogu olan DDAVP (desmopressin) ile birlikte verilmesi sonucunda normalize olduğunu bulan Scott ve arkadaşlarından (27) gelmiştir. Bu çalışmanın bulguları "CFIDS'de hipofizdeki AVP reseptörlerinin aşırı duyarlı oluşu hipotalamik AVP yetmezliği ile uyumludur" şeklindeki hipotezi desteklemiştir.
3. **ACTH testi:** Demitrack ve arkadaşlarının (11) çalışmasında doz-cevap eğrisi hasta ve kontrollerde önemli şekilde farklıdır. Düşük doz (1µg) ACTH sadece CFIDS'li hastalarda yüksek kortizol cevapları oluştururken, bu hastalarda adrenal korteksin ACTH'ya hipersensitif olduğunu düşündürmüştür. Hastahanemizde evvelce birincil fibromyalji sendromu hastalarında yapılmış benzer stratejili çalışmada düşük doz (1µg) ACTH'nın suprafizyolojik doz (250µg) ACTH'a göre daha duyarlı olduğu gösteril-

mişti (28). Daha yüksek veya standart dozlardaki ACTH ise, CFIDS'li hastaların kortizol cevaplarının kontrollerinkinden daha düşük olmasına sebep olmuştur ki bu adrenal korteksin maksimal salgılama kapasitesinin genel olarak azalmış olduğunu gösterir. Bununla beraber bir başka grup araştırmacı (29) CFIDS'li erkek hastalarda kör cevap eğilimi dışında, kortizol cevapları bakımından hastalar ile kontroller arasında fark bulmamıştır. Scott ve arkadaşlarının (30) çalışmasında bazal kortizol ile ACTH uyarısına kortizol cevapları arasında bir negatif ilişki bulunmuş ve bu sonucu "bozuk pitüiter ACTH salınımı yüzünden azalmış uyarıya ikincil olarak ortaya çıkan adrenokortikal rezerv azalması" olarak yorumlamıştır.

4. **IST (Insulin stress testi):** İlaç kullanmayan ve komorbid psikiyatrik hastalığı olmayan CFIDS hastalarında IST ile bazı anormal cevaplar elde edilmişse de (22), daha yeni bir çalışmada böyle hastalarda (16) kör ACTH ve normal kortizol cevapları tesbit edilmiştir. IST adrenal yetmezliğin teşhisinde "altın standart" olan bir testtir ve CFIDS hastalarında "açık bir hipokortizolizm" olmadığını düşündürmektedir. Bununla beraber, CFIDS'de standart testlerle gösterilemeyecek düzeyde bir endokrin yetmezliğin mevcut olması da muhtemeldir (31).
5. **Metirapon testi:** Metirapon oral yolla 30mg/kg verildiğinde kortizol biyosentezinin son basamağı olan 11-deoksikortizolün kortizole dönüşümünü sağlayan adrenal 11β-hidroksilaz isimli enzimi bloke eder. Bu test ACTH'ya kortizol cevapları normal olan şahıslarda sekonder adrenal yetmezlik olup olmadığını gösteren bir testtir. Biz 20 CFIDS'li hastada gerçekleştirdiğimiz yeni bir çalışmamızda, hastaların hem 1µg ACTH stimülasyonuna sağlıklı kontrollere nazaran düşük kortizol ile cevap verdiklerini hem de metirapon verilmesinden sonra 11-deoksikortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük kaldığını tesbit ettik. ACTH sonuçlarımız HPA ekseninin yeterince aktive edilemediğini, metirapon testi ile elde ettiğimiz sonuçlar ise, CFIDS hastalarının adrenal kortizol üretimlerinin yetersiz olduğu hipotezini desteklemektedir (32). Evvelce hastahanemizde birincil fibromyalji sendromu hastalarında metirapone testi kullanılarak benzer strateji ile yapılmış olan bir başka çalışmada da CFIDS hastalarındaki benzer sonuçlar elde edilmişti (33).

**6. HPA eksen için diğer dinamik testler:** CFIDS hastaları tarafından egzersiz intoleransı bildirildiği için 2 çalışma HPA eksene "maksimal egzersiz" testi uygulanmıştır. Bu, tükenme oluşturan egzersiz demektir. Testten 4 dakika ve 1 gün sonra ölçümler yapılmıştır. Bu ölçümler sonucunda CFIDS hastaları stresörden hemen sonra uyarılmaya kör ACTH cevabı verirken kortizol cevapları normal bulunmuştur, ertesi günkü cevaplar ise normal olarak değerlendirilmiştir (34). Gaab ve arkadaşlarının (16) çalışmasında CFIDS hastalarına doğal ve nonfarmakolojik iki dinamik test uygulanmıştır: Biri ergometrik bisiklette tükeninceye kadar egzersiz, diğeri "Trier Social Stress test" kullanılarak oluşturulan sosyal stres. Her ikisine cevap olarak kör ACTH fakat normal kortizol düzeyleri elde edilmiştir (16). Kör ACTH ile normal kortizol cevapları neyi göstermektedir? ACTH'ya adrenal reseptör duyarlılık artmasını mı [ki bu depresyonda da tesbit edilmektedir (35)], yoksa CRH'ya CRH reseptörlerindeki duyarlılık azalmasını mı [ki bu da stresle ilişkili diğer bir bozukluk olan PTSD'da (36, 37) gözlenmektedir] göstermektedir?

**7. Geri-bildirim testleri:** CFIDS'deki hipokortizolizmin altında yatan sebeplere ilişkin teorilerden biri hem hipotalamus hem hipofizdeki kortikosteroid reseptörlerinde negatif geri-bildirim (feedback) şiddetlenmesine dayandırılır. HPA eksenindeki geri-bildirim hipokampus, hipotalamus ve hipofizdeki tip 1, tip 2 glukokortikoid reseptörleri (GR) aracılığı ile gerçekleşir (31). İlk çalışmalar CFIDS'li hastalarda anormal geri-bildirimi düşündürmüştür: Deksametazon (Dex) (38) ve hidrokortizon (HC) (39) ile kortizol sekresyonu üzerinde süpersupresyon oluştuğunu bulan ilk çalışmalar, şiddetlenmiş negatif geri-bildirim delillerini sağlamıştır. Hipokampusu etkileyen HC infüzyonu benzer sonuçları göstermiştir (39). En iyi deliller ise tükürük kortizolü ölçümleri yapan ve düşük doz (0.5mg Dex) kullanan Gaab ve arkadaşlarının (40) çalışmasından gelmiştir. Düşük doz Dex verilmesinin, standart doz (1mg) Dex verilmesine nazaran supersupresyona daha duyarlı bir teknik olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar CFIDS'li hastalarda diğer stresle ilişkili hastalıklardakine [tükenme (burnout) sendromu (41), PTSD (36), depreme maruz kalan adolesanlar (42), çocuklukta cinsel istismar hikayesi olan kadınlar (43)] benzer şekilde CFIDS has-

talarında şiddetlenmiş negatif geri-bildirim en iyi delillerini sunmuştur. Bu deliller akut veya kronik stresin CFIDS'in altında yatan bir mekanizma olduğu hipotezinin geliştirilmesine yol açmıştır (31). GR fonksiyonuna ilişkin olarak in-vitro modellerle de çalışılmıştır. Visser ve arkadaşları (44) CFIDS hastalarında CD4 pozitif T-hücrelerinin inhibe edilebilmele-ri için düşük konsantrasyonda Dex'e ihtiyaç duyduklarını göstermişti, ki bu Dex'e duyarlılığın artmış olduğunun bir delilidir. CFIDS hastalarının periferel beyaz küre hücrelerinin Dex'e daha duyarlı olmaları muhtemelen GR postreseptör sinyal iletimindeki anormalliğe bağlıdır (44). Sonuç olarak, GR'lerinde artmış duyarlılığa bağlı olarak oluşan şiddetlenmiş negatif geri-bildirim CFIDS'de hipokortizolizm için bir açıklama olabilir (31).

**8. Örneklemede problemler:** CFIDS'de HPA eksen veya diğer endokrin sistem çalışmalarını değerlendirirken dikkate alınması gereken bazı problemler vardır. Bunların başında komorbid psikiyatrik bozukluklar gelir. CFIDS'li hastaların 1/2-1/3'ünde psikiyatrik problemlerin varlığı bildirilmektedir (5). Dolayısıyla yüksek kortizol ve diğer bazı endokrin değişiklikler depresyonla birliktedir ve bu durum CFIDS çalışmalarının sonuçlarını etkileyebilir. Her ne kadar bazı çalışmalarda psikiyatrik değerlendirme önemli bir araç olarak kullanılmışsa da bazılarında bu yapılmamıştır (31). Çalışmalarda iyi kontrol edilmeyen diğer faktörler ise hastalığın süresi ve geçmişte kullanılmış olan ilaçlardır. Sonuç olarak, bitkinliğin şiddeti, uyku bozukluğu, fonksiyonel kapasite ve hastanın içinde bulunduğu evre hakkında ayrıntılı bilgi veren çalışmalar pek azdır. Bu faktörler CFIDS'den bağımsız olarak da HPA eksenini etkileyebilirler. HPA eksen değişikliklerinin etyolojik olarak CFIDS ile mi ilgili yoksa birer "epifenomen" mi olduklarını belirlemek etyopatogenezi aydınlatmak bakımından önem taşımaktadır.

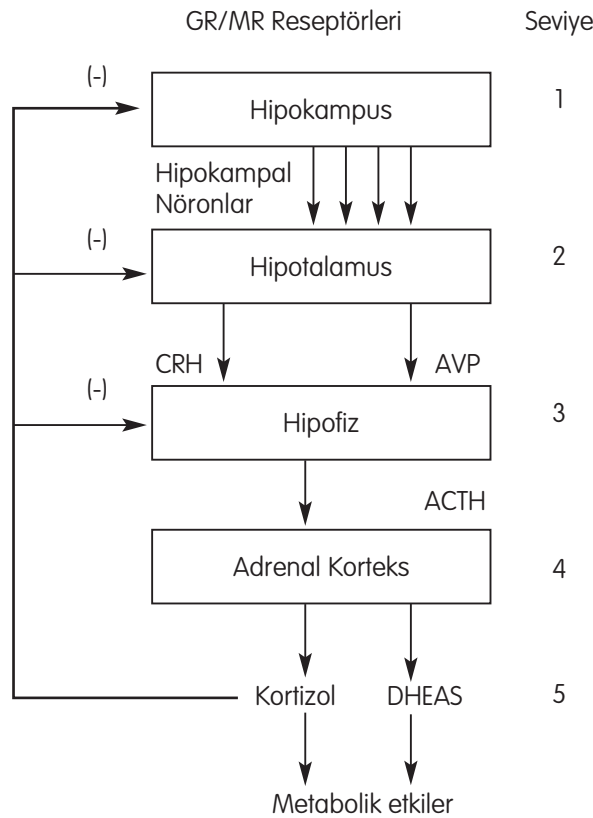
### **c. HPA eksen kortikosteroid bulgularının özeti**

Bazal kortizol düzeyleri ile uyarıya cevaplarını inceleyen çalışmaların (11-14,16-18,22,25,27,34,45,46) önemli bulguları Tablo 1'de verilmiştir. Bütün deliller tartıldığında örnekler arasında heterojenite olsa da, en azından bazı hastalarda "hafif düzeyde hipokortizolizm" bulunduğu anlaşılmaktadır. Yeni bir metaanaliz

**Tablo 1: CFIDS hastalarında yapılmış HPA eksen ACTH ve kortizol çalışmalarının önemli bulguları**

Çalışma	Yıl	Kororbid Psikiyatrik Bozukluk	Yöntem-Örnek	Uyarı Testi	Kontrolle Karşılaştırma		
					Bazal Kortizol	UYARIYA ACTH	CEVAP Kortizol
Demitrack ve ark. (11)	1991	var	kan	CRH	düşük	düşük	farksız
Cleare ve ark. (12)	1995	yok	kan	-	düşük	-	-
Yatham ve ark. (13)	1995	bilgi yok	kan	-	düşük	-	-
Dinan ve ark. (34)	1997	yok	kan	-	düşük	-	-
Scott ve ark. (18)	1998	yok	24 saat-idrar	-	düşük	-	-
Young ve ark. (17)	1998	yok	tükürük	-	düşük	-	-
Scott ve ark. (27)	1999	yok	kan	hCRH*+DDAVP <sup>†</sup>	düşük	düşük	düşük
Altemus ve ark. (25)	2001	var	kan	AVP <sup>‡</sup>	farksız	düşük	farksız
Ofteweller ve ark. (34)	2001	yok	kan	maksimal egzersiz	-	düşük	-
Cleare ve ark. (22)	2001	yok	24 saat-idrar, kan	hCRH	yüksek	farksız	düşük
				IST	yüksek	farksız	düşük
Cleare ve ark. (45)	2001	var	24 saat-idrar	-	düşük	-	-
Gaab ve ark. (16)	2002	yok	Kan-tükürük	ERGO <sup>§</sup>	-	düşük	farksız
				IST-	düşük	düşük	farksız
				TSST <sup>¶</sup>	düşük	düşük	farksız
Cleare (46)	2003	var	24 saat-idrar	CRH	düşük	-	düşük
			tükürük	-	farksız	-	-

\*: human CRH, †: Desmopressin asetat ‡: Arginin vazopressin, §: Ergometrik test, -: İnsülin stres test, ¶: Trier social stress test.



**Şekil 1: HPA ekseninin şematik temsili:** CFIDS'deki muhtemel anormallik seviyeleri

GR: Glukokortikoid reseptörü  
MR: Mineralokortikoid reseptörü  
CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

AVP: Arginin-vazopressin  
ACTH: Adrenokortikotropik hormon  
DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

hastaların sabah kortizol düzeylerinde bunun geçerli olduğunu, öğleden sonra kortizol düzeylerinde ise normalden fark bulunmadığını göstermiştir (47). CFIDS'li hastaların semptomlarının minor fiziksel, zihinsel veya emosyonel stres ile kötüleşmesi veya relapsa neden olması; strese adaptif cevapların oluşturulduğu başlıca yer olan HPA eksenin CFIDS'de işe karıştığını düşündürmektedir (16). Ancak yüksek-risk gruplarında yapılmış yeni prospektif çalışmalar HPA eksen değişikliklerinin CFIDS oluşurken mevcut olmayabileceğini de akla getirmektedir (1).

Dinamik testlerin sonuçları dikkate alındığında bunların epeyce çelişkili olduğu görülmektedir. Demitrack ve arkadaşlarının (11) yaptığı erken çalışma ile Parker ve arkadaşlarının (48) yaptığı yeni çalışmanın sonuçları semptomların tedavisi için 3 teori geliştirilmesine yol açmıştır (1):

1. Semptomlar doğrudan dolaşımdaki kortizolün düşüklüğüne bağlıdır.
2. Semptomlar HPA eksen fonksiyonunu da içine alan santral nörotransmitter anormalliklerine bağlıdır.
3. Semptomlar her ikisi arasındaki ilişkinin bozulduğundan daha kompleks bir bozukluğun neticesidir.

Biz birçok yazar gibi sonuncusunun daha doğru olduğu fikrine katılıyoruz. Ayrıca CFIDS'de strese cevap olarak artması gereken HPA aktivitesi, strese ilişkili diğer bozukluklarda da olduğu şekilde değişmiyor gibi

görülmektedir. Öyleyse bu bozukluk ne olabilir? İşte anahtar soru budur! CFIDS'de alta yatan HPA eksen disfonksiyonu için şu açıklamalar getirilmiştir:

1. Demitrack ve arkadaşları (11) bu soruya cevap olarak supratalamik dürtü defisitine bağlı olarak hipotalamik CRH azalmasını ileri sürmüştü ki bu olay hipotalamik CRH salınımını düşürmesi sebebiyle hipofizer CRH reseptörlerinde duyarlık artması (up-regulation) ile sonuçlanıyordu.
2. CFIDS'in stresle ilişkili bir bozukluk olduğunu ileri süren Scott ve arkadaşları (49,15) başlangıçtaki stresin daha sonra pitüiter kortikotrop hücrelerdeki CRH reseptörlerinde duyarlık azalması ile sonuçlanacak CRH yükselmesine sebep olduğu hipotezini geliştirmişlerdir. Reseptörlerdeki bu aşağı-ayarlar stresin yok olmasını müteakiben normalize olamaktadır ve daha sonra CRH reseptörlerindeki anormal plastisiteye bağlı olarak CRH seviyelerinde azalma meydana gelmektedir.
3. Heim ve arkadaşları (37) diğer bazı yazarlar gibi CFIDS'in endokrin bulgularının posttravmatik stres bozukluğunu da içine alan stresle ilişkili bozukluklardakine benzer olduğuna dikkat çekmişlerdir.
4. Primer patolojinin adrenal bezde lokalize olabilmesi ihtimali, nasıl oluştuğu belli değilse de bazı bulguları açıklamaktadır (22). Cleare ve Wessely (50) ve Gaab ve arkadaşları (16) ister eksternal ister internal faktörlerden kaynaklansın, CFIDS'de bulguları açıklayabilecek kronik stresin mevcut olduğu hipotezini ileri sürmüşlerdir. Sonuç olarak, stresle ilişkili diğer durumlarda olduğu gibi CFIDS'de bu bulgular nonspesifik bir "yatkinlik işaretleyicisi" olabilirler (31).

#### **d. Gelecekteki çalışmalar**

1. Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalar uzun yıllardır hasta olan kişileri kapsamaktadır. Halbuki önceden belirlenen hangi endokrin değişikliklerin CFIDS gelişmesine kadar ilerleyebileceğini bilmek önemlidir. Yüksek riskli gruplarda (%15'i 6 ay sonra CFIDS geliştiren Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonu geçirmiş şahıslarda yapılan tükürük kortizolü ölçümleri gibi) yapılacak çalışmalar bu amaca hizmet edecektir. Hangi faktörlerin HPA ekseninde kalıcı değişikliklere yol açacağını bilmek de önemlidir. Bunların bir örneği çocuklukta istismara maruz kalmış olan şahıslardır.

2. İyileştikten sonra CFIDS'li hastalara ne olduğunu bilmek de önemlidir. Klinik iyileşmenin endokrin durumun düzelmesine paralel olduğu düşünülmektedir. İlerde HC tedavisinden bahsedilecektir, fakat şimdiye kadar keşfedilmiş en etkili tedaviler tedricen artırılan egzersiz ve bilişsel davranışçı tedavi (Cognitive behavioral therapy-CBT) gibi nonfarmakolojik olanlardır (51). Ayrıca CBT'nin sadece sakatlığı azaltmakla kalmayıp CRH'a ACTH ve kortizol cevaplarının yükselmesine yol açtığı da bulunmuştur (52), fakat yine de CBT'nin etkinliği tartışmalıdır.

Sonuç olarak, CFIDS'de HPA ekseninde tek bir değişiklik olmuş olması muhtemel gibi görünmemektedir. CFIDS'deki HPA eksen değişiklikleri multifaktöryeldir (2). Ayrıca her ne kadar HPA eksenin santral ayarlar bozukluğu daha önemli gibi görünse de, kortizolün rolü de ihmal edilmeyecek gibidir (40). Gelecekteki CFIDS çalışmaları uykunun, fiziksel aktivitenin ve nöroendokrin değişkenlerin diurnal ritimlerini, geçmişteki ilaç etkilerini (bitkisel ilaçların veya kimyasal supplementlerin), diyet ve psikososyal stres öyküsü yanında çok boyutlu (akut, subakut, kronik fazlarda) psikiyatrik değerlendirmeyi içine almalıdır (31).

#### **1.1.2. DHEA ve DHEA-S**

Dehidroepiandrostenon (DHEA) ve onun sülfat türevi (DHEA-S) zona fasikulata'da üretilen glukokortikoidlerin aksine, adrenal glandların zona retikularis'inde üretilen zayıf bir androjen ve insanlarda en fazla miktarda bulunan bir steroiddir (53). DHEA kortizolden çok daha fazla miktarlarda üretilen bir hormondur ve üretimi yaşla azalır: Bu sebeple yaşla ilişkili problemlerde (koroner arter hastalığı, hafıza bozukluğu, tip 2 diyabet gibi) düzeyleri düşüktür (54, 55). DHEA ve DHEA-S'in esas rolü bilinmemekle beraber, bazı hormonlarla teorik bağlantıları bu hormonların duygudurum ve enerji ile ilişkili olduğunu göstermektedir (56). Scott ve arkadaşları (53) bunların da stres hormonu olduklarını ileri sürmektedir. Bazal DHEA(S) düzeyleri ile bunların uyarıya cevaplarını inceleyen çalışmaların (34,53,57-61) önemli bulguları Tablo 2'de verilmiştir.

Bazı CFIDS çalışmalarında DHEA'nın düşük bulunması (53) DHEA'nın tedavi aracı olarak denenmesine yol açmıştır (31). Scott ve arkadaşlarının (53) çalışmasında ACTH stimülasyonundan 30 dakika sonra sağlıklı kon-

**Tablo 2: CFIDS hastalarında yapılan HPA eksen DHEA(S) çalışmalarının önemli bulguları**

Çalışma	Yıl	Komorbid Psikiyatrik Bozukluk	Yöntem-Örnek	DHEA(S) Testi	Kontrolle Karşılaştırma
Kuratsune ve ark. (57)	1998	bilgi yok	kan	Bazal DHEA* Bazal DHEAS†	farksız düşük
DeBecher ve ark. (58)	1999	bilgi yok	kan	Bazal DHEA ACTH uyarısına cevap	farksız düşük
Scott ve ark. (59)	1999	yok	kan	Bazal DHEA	düşük
Scott ve ark. (53)	2000	yok	kan	Bazal DHEA ACTH uyarısına cevap	farksız farksız
Ottenweller ve ark. (34)	2001	yok	kan	DHEAS/Kortizol oranı Bazal DHEAS	yüksek farksız
Cleare ve ark. (60)	2004	yok	kan	ERGO uyarısına cevap Bazal DHEA	farksız yüksek
İzgi (61)	2005	yok	kan	Bazal DHEAS CRH uyarısına cevap	farksız yüksek
				Bazal DHEAS DHEAS/Kortizol oranı	yüksek yüksek

\*: Dihidroepiandrosteron, †: Dihidroepiandrosteron sülfat

trollerde, homeostasisin bir ölçüsü olan DHEA/Kortizol molar oranlarında önemli bir düşüş gözlemlendiği halde, CFIDS hastalarında bunun olmadığı tesbit edilmiştir. Bu bulgu "strese cevap olarak kortizole doğru olması gereken metabolik kaymanın, CFIDS hastalarında yeterince olamadığı" şeklinde açıklanmıştır.

Kendi departmanımızda psikiyatrik komorbiditesi olmayan CFIDS hastalarında gerçekleştirdiğimiz yeni bir çalışmada hastaların DHEAS/Kortizol oranlarını sağlıklı kontrollerinkine nazaran yüksek bulduk ve galantamin hidrobromid tedavisine cevap veren hastalarda bu oranın biraz düşmekle beraber, kontrollerinkine nazaran yüksek kalmaya devam ettiğini gözledik. Bu sonucu DHEAS'ın beyin yüksek kortizole maruz kalmasını önleyici mekanizmalardan biri olabileceği şeklinde yorumladık (61).

Bir çalışmada da CFIDS'de yüksek DHEA seviyelerinin bildirilen sakatlık ile korelasyon gösterdiği ve HC tedavisinin bu hormonun seviyelerinde düşüşe yol açtığı bildirilmiştir (60). DHEA'nın Addison hastalığının HC replasman tedavisi esnasında iyilik hissini artırdığı gözlenmiştir (62). Henüz CFIDS'de bir tedavi aracı haline gelmesi için yeterli veri yoktur. Ayrıca DHEA kadın hastalarda hirsutismus gibi androjenik yan etkiler ortaya çıkarabilir.

### 1.2 Büyüme hormonu (somatotropin) eksen

Somatotropin araştırmalarının mantığı öncelikle uykü bozuklukları ve miyalji ile bağlantılı olduğu kabul edilen düşük büyüme hormonu bulgularının yer aldığı fibromiyalji literatürüne dayanır (48). Yine yetişkinlerde bitkinlik ve miyalji gibi semptomlar büyüme hormonu

eksikliği ile birliktedir (63). CFIDS'de büyüme hormonu ile onun periferik mediyatörleri olan insuline benzer büyüme faktörü 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) ve IGF-2 düzeylerinin düşüklüğünü bildiren çok az çalışma vardır (64). Cleare ve arkadaşları (65) ise hem bazal ölçümlerin hem dinamik testlerin (Klonidine GH cevapları) yapıldığı çalışmada böyle bir fark bulmamışlardır. Moorkens ve arkadaşları (66) ise nokturnal büyüme hormonu salınımı ile büyüme hormonu cevaplarının zayıfladığını, IGF-1 ve IGF-2'de ise bir değişiklik bulunmadığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmalarda komorbid depresyonun uzaklaştırılmamış olması bulguları zayıflatmaktadır. Biz psikiyatrik komorbiditesi bulunmayan 28 kadın CFIDS hastasında sabah ve akşam ölçümleri ile gerçekleştirdiğimiz yeni bir çalışmada IGF-1'in sirkadiyen ritimleri açısından sağlıklı kontrollerle hastalar arasında önemli bir fark bulmadık. 28 günlük düşük doz HC (5mg/gün) tedavisi sonunda da hastaların IGF-1 değerleri istatistiksel olarak kontrollerinkinden farklı değildi. Bulgularımız somatotropinin bir stres hormonu olmasına rağmen, onun major mediyatörü olan IGF-1 fonksiyonu açısından CFIDS'li hastaların herhangi bir özellik göstermediklerini ortaya koymuştur (67).

### 1.3 Diğer endokrin değişiklikler

#### a. Leptin

Leptin iştah ve vücut ağırlığı ile yakinen bağlantılı yeni keşfedilen bir hormondur. Psikiyatrik komorbiditesi olmayan ve ilaç almayan 32 CFIDS'li hastada yapılan bir çalışmada kontrollerle hastalar arasında bir fark bulunmamıştır (68).

### b. Melatonin

CFIDS'deki uyku bozukluklarını ve sirkadiyen ritim bozukluklarını düzeltmede faydalı olduğu ileri sürülen melatonin ile ilişkili bir çalışmada, adolesan hastalarda nokturnal (saat 17.00-02.00) tükürük melatonin düzeyleri ölçülmüş; ya kontrollerinkinden farksız (69) ya da beklenilen aksine kontrollerdekinden yüksek düzeyler (2) elde edilmiştir. Yüksek melatonin düzeyleri stresin tevlid ettiği hipotalamik kırılmaya karşı artmış hassasiyetin bir işaretleyicisi olabilir. Bu bulgular CFIDS'li hastalarda melatonin tedavisinin gereksizliğini düşündürmektedir.

### c. Prolaktin (PRL) ve hipotalamo-pitüiter-tiroid (HPT) eksen

Salınımları serotonin (5-HT) (salgılatıcı) ve dopamin (baskılayıcı) kontrolü altında olan PRL ve TSH fonksiyonlarını değerlendirmek için psikiyatrik komorbiditesi olmayan 45 CFIDS hastası ile 19 major depressif bozukluk hastasında yaptığımız yeni bir çalışmada, bazal PRL ve TSH değerlerini ölçtüğümüzde, sadece kadın CFIDS hastalarının bazal TSH değerlerinin kadın depresyonlu hastaların değerlerinden düşük olduğunu tesbit ettik. Bu bulgumuz CFIDS'de muhtemelen östrojenler sebebiyle kadın hastaların serotonerjik aşırı aktiviteye daha duyarlı olmasının, pitüiter serotonerjik reseptör duyarlılığının azalmasına yol açmış olabileceğini düşündürmektedir (70). Daha yeni bir çalışmamızda ise sirkadiyen ritimleri dikkate alarak, psikiyatrik komorbiditesi bulunmayan CFIDS'li kadın hastaların sabah-akşam PRL ve TSH değerlerini ölçtüğümüzde, bunların sağlıklı kadın kontrollerden farklı olmadığını tesbit ettik. Ayrıca düşük-doz (5mg/gün) HC tedavisinin bitkinlik düzeyini azalttığı halde, hormon değerlerini etkilemediğini gözledik. Aslında HC'un hem PRL hem TSH üzerinde inhibitör etkisi olduğu bilinmesine rağmen, bizim çalışmamızda böyle bir etki görülmemesini HC'un tevlid etmiş olabileceği değişikliklerin ölçülemeyecek düzeyde kalabileceği ihtimali ile açıklıyoruz (71).

## II. SİRKADİYEN RİTMİSİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

CFIDS semptomları üzerindeki endokrin etkiler dikkate alındığında ortaya çıkan ilginç bir hipotez sirkadiyen ritimlerin bozulması ile ilgilidir. Bu hipotez jet-lag

sendromunda olduğu gibi sirkadiyen ritimlerin kırılmasının CFIDS'in bitkinlik, miyalji, uyku ritim bozuklukları, iştah değişiklikleri gibi somatik semptomlarından sorumlu olabileceğidir (72). Bu alanda yapılmış çok az çalışma vardır. Bunlardan birinde mutlak konsantrasyonlar değişmemekle beraber kortizolün diurnal varyasyonunda zayıflık gösterilmiştir, fakat bununla fonksiyonel kapasite arasında bir ilişki bulunmamıştır (21). CFIDS'li küçük bir grupta ise sabah erken saatlerdeki kortizol salınımında önemli bir düşüklük gösterilmiştir (73,74). Fakat başka çalışmalarda kortizolün diurnal varyasyon değişiklikleri teyid edilmemiştir (75,17). Williams ve arkadaşları (76) ise vücut sıcaklığı ve melatonin ritimlerinde desenkronizasyon tesbit etmiştir. Eğer CFIDS'de sirkadiyen değişiklikler mevcut ise, bunların birincil anormallikler mi olduğu, yoksa uyku patterninin bozulması, inaktivite gibi davranışsal değişikliklere ikincil mi olduğu bilinmemektedir (31).

## III. ENDOKRİN YAPILARIN GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI

Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi adrenal bez ve endokrin fonksiyonu kontrol etmekten sorumlu küçük beyin yapılarının doğrudan görülmesine imkan vermiştir. Sekiz vakalık bir seride CFIDS hastalarında CT ile sağ ve sol bacakta %50'den daha fazla olmak üzere önemli adrenal bez atrofisi tesbit edilmiştir, ki bu bulgu depresyonda görülen adrenal hipertrofiye zıt bir bulgudur (77). CFIDS'de hipokampusun görüntülediği tek bir çalışma vardır (78). Bu çalışmada MRI ile gösterilemeyen sağ hipokampüsteki atrofi magnetik rezonans spektroskopide ile azalmış N-asetilaspartat tutulumu ile gösterilmiştir. Bu bulgu bir dereceye kadar nöronal hasarı temsil etmektedir. Hipokampal atrofi depresyonda yüksek kortizol düzeyine bağlanan bir bulgu olduğu için ilgi çekicidir (79) ve belki de CFIDS'de komorbid olarak görülen depresyonun bir bulgusudur. Hipokampal hasarın geri dönüşümlü ve endokrin disfonksiyonla bağlantılı olup olmadığı araştırılmaktadır.

## IV. NÖROTRANSMİTER İŞLEV BOZUKLUĞU VE NÖROENDOKRİNOLOJİ

### a. Serotonerjik sistem

Beyinde HPA eksen ile serotonin sistemi arasında



kompleks bir etkileşim vardır. Birçok çalışma glukokortikoidlerin santral serotonin nörotransmitter fonksiyonu üzerinde baskılayıcı etkiye sahip olduklarını göstermiştir (80). Diğer taraftan serotonin de stresin tevlid ettiği CRH salgılanmasına karışmaktadır (81). CFIDS'de fonksiyonel serotonerjik durumu belirlemek amacıyla serotonerjik uyarı ile nöroendokrin cevapların ölçülmesi tekniği birçok çalışmada kullanılmıştır. Bu ilaçların rafe nükleuslarından hipotalamusun paraventriküller nükleusuna uzanan projeksiyonlarda yer alan 5-HT yolakları üzerinde eylem gösterdikleri düşünülür. Bu yolakların aynı zamanda ön hipofizden prolaktin ve ACTH gibi peptidlerin salgılanmasında rolü vardır (82). Seri şekilde 5-HT agonistlerine PRL, ACTH ve kortizol cevapları ölçümleri hipotalamik nörotransmitter fonksiyonu için kabul edilen bir indeks sağlar (31).

CFIDS'de birçok serotonerjik ilaç denenmiştir. Selektif olarak presinaptik nöronlardan 5-HT salınımına yol açan d-fenfluramin bir dinamik test aracı olarak kullanılmıştır. Böyle bir uyariya PRL ve/veya kortizol cevapları incelendiğinde komorbid depresyonu olmayan CFIDS'li hastalarda artmış serotonerjik ton gözlenmiştir (12). Bir başka çalışmada da artmış serotonerjik cevapla düşük kortizol seviyeleri arasında negatif bir ilişki bulunmuş, buna dayanarak HPA eksen ve 5-HT fonksiyonunun CFIDS'de depresyondakine zıt şekilde değiştiği ileri sürülmüştür (12).

Bakheit ve arkadaşları (83) bir 5-HT<sub>1A</sub> parsiyel agonisti olan buspiron kullanarak CFIDS'li hastalarda PRL cevaplarının kontrollerdekenden önemli şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgu hipotalamusda postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinde yukarı-ayarlamayı desteklemektedir. Fakat buspiron aynı zamanda PRL salınımına aracılık eden bir diğer sistemin reseptörü olan D<sub>2</sub> antagonisti olduğu için (84) özgünlüğü şüphelidir. Her ne kadar PRL cevapları yüksek bulunuyorsa da büyüme hormonu cevapları normal bulunmaktadır ki bu sonuç cevabın altında yatan patogenetik mekanizmanın serotoninden ziyade dopamin ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (31). Sağlıklı şahıslarda uyariya cevap olarak ACTH ve kortizol değerlerinde doza bağımlı bir yükselme görüldüğü halde; CFIDS'li hastalarda kortizol cevapları normal kalmakta, ACTH cevapları da zayıflamaktadır (81). Bu durumun açıklaması hipotalamusta HPA eksenini kontrol eden 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin duyarlılığının azalmış olması olabilir. 5-HT ile HPA eksen

etkileşiminde bozulmaya bir başka destek ise yeni bir PET çalışmasından gelmiştir. Bu çalışmada spesifik 5HT<sub>1A</sub> radyoligandı olan WAY100635 bağlanmasında azalma tesbit edilmiştir (85).

### **b. Opioderjik sistem**

Opioderjik sistem insanlarda HPA eksen üzerinde baskılayıcı etkiye sahiptir (86). Dinan ve arkadaşları (87) CFIDS'deki HPA eksenindeki aşağı-ayarlamının artmış opioderjik tona bağlı olduğu hipotezini ileri sürmüştür. Naloksan ACTH seviyelerinde akut yükselmeye sebep olarak baskılanmış opioderjik tonu düşürür. CFIDS'li hastaların naloksana ACTH cevapları, yazının hipotezinin aksine zayıf olmuştur. Bir başka çalışmada CFIDS'li hastalarda  $\beta$ -endorfin seviyeleri düşük bulunmuştur (88). Düşük opioderjik ton özellikle ilginçtir, çünkü bu durum ağrıya eğilimli şahıslarda da gözlenmektedir (89) ve CFIDS miyaljiler, artraljiler, baş ağrıları ile ağrıya duyarlı bir sendromdur (4).

### **c. Diğer nörotransmitterler**

BOS'da norepinefrin (NE) metaboliti MHPG seviyeleri incelendiğinde belirgin bir azalma bulunmuştur (90). Bu durum plazma NE düzeyi düşük bitkin (aşırı egzersiz sendromu) atletlerde gözlenen bir durum olması sebebiyle ilgi çekicidir (91). CFIDS'de norepinefrinerjik fonksiyonla ilgili basılmış başka bir çalışma mevcut değildir. CFIDS'li hastalarda bir asetilkolin esteraz inhibitörü olan pridostigmin verildiğinde kolinerjik reseptörlerde yukarı-ayarlama olduğunu düşündürür şekilde artmış cevaplılık tesbit edilmiştir (92).

## **V. NÖROENDOKRİN İŞLEV BOZUKLUĞU VE GENETİK**

Torpy ve arkadaşlarının (93) makalesinde tanımlanan bu alan heyecan verici olup, CFIDS'li şahısların en azından küçük bir kısmında HPA eksen anormalliklerinin dayandığı bir genetik temel olabileceğini düşündürmektedir. Yazarlar kortikosteroid bağlayan globulin (corticosteroid-binding globulin-CBG) üretimini kontrol eden gende yeni bir mutasyonu idantifiye etmişlerdir. Bu çalışmada heterozigotların %86'sının, homozigotların ise 2/3'ünün idyopatik kronik yorgunluk kriterlerini karşılıyor olmaları ilginçtir. Bu sonuca dayanarak şu soru akla gelmektedir: Acaba HC tedavisine cevap veren

hastalar genetik CBG anormalliği olan hastalar mıdır? Fakat CFIDS'li hastalarda CBG seviyesini yüksek bulan bir çalışma da vardır ve bu yükseklik muhtemelen düşük kortizol düzeyleri sebebiyle şiddetlenmiş geri-bilirim cevabını yansıtmaktadır (11).

## VI. CFIDS'DE ENDOKRİN TEDAVİLER

CFIDS'de etkin tedaviler gelecekteki çalışmaların amacıdır. Bugün için en faydalı tedaviler tedricen artırılan egzersiz, hayat stili değişiklikleri ve bilişsel davranışçı tedaviye dayalı rehabilitasyon stratejileridir. İlaç tedavileri iyi yönetilmiş, randomize, kontrollü pek az çalışmada denenmiştir. Endokrin tedaviler bunlar arasında yer almaktadır.

### a. Hidrokortizon

CFIDS'de semptomların hepsinden veya bazılarının düşük kortizol düzeyleri sorumlu ise, replasman tedavisinin bunları düzeltmesi beklenir. İlk çalışmada McKenzie ve arkadaşları (94) komorbid psikiyatrik hastalığı da bulunan CFIDS'li hastalara 3 ay süre ile sabah 08.00'de 20-30mg, öğleden sonra saat 14.00'de 5mg HC uygulamıştır. Genel olarak orta derecede bir etki sağlanmakla beraber, bitkinlik ve sakatlık ölçümlerinde bir değişiklik olmamıştır. Buna mukabil 33 hastanın 12'sinde ciddi bir yan etki olan "adrenal supresyon" ortaya çıkmıştır. Cleare ve arkadaşları (95) 5-10mg HC'ü 28 gün süre ile sabah 09.00'da uygulamıştır. Bu doz evvelki çalışmalarda 24 saatlik idrarda tesbit edilen %30'luk eksikliği telafi için seçilmiştir. Bu hastaların %28'inin bitkinlik skorlarında klinik olarak önemli bir düşüş (%34) gözlenmiştir ve bu uygulama ile adrenal supresyon ortaya çıkmamıştır. Bu tedavi stratejisi ile tedavi öncesi CRH'a kör cevap veren hastaların cevapları normalize olmuştur (22).

### b. DHEA

Benzer bir yaklaşım DHEA defisitini gidermeye yönelik olarak uygulamaya konulmuş ve bazal değerleri düşük kadın hastalara 6 ay süre ile 58mg/gün DHEA verilmiştir. Bitkinlik, ağrı ve duygudurum semptomlarında orta derecede düzelme gözlenmiştir (96). Fakat bu çalışmanın seçilmiş bir popülasyonda ve plasebo kontrolsüz olarak yapılmış olması bulguların yorumlanmasını kısıtlamaktadır.

### c. Fludrokortizon

Fludrokortizonun kullanımı CFIDS'de bilinen otonomik bozukluklara (nörojenik hipotansiyon gibi) dayanır. Fludrokortizon tuzu yüksek diyetle veya diyet olmaksızın, replasmandan ziyade mineralokortikoid defisitinin tedavisi için kullanılır. Kesin deliller olmamasına rağmen yine de glukokortikoid-mineralokortikoid kombinasyonunun bu hormonların tek tek verilmesine göre daha etkili olduğu düşünülmektedir (97). Kontrolsüz ilk çalışma (98) pozitif sonuç verdiyse de iyi kontrollü-randomize yeni bir çalışmanın sonuçları bunun etkin olmayan bir tedavi olduğunu göstermiştir (99).

### d. Büyüme hormonu

Her ne kadar geniş serilerle gösterilmediyse de CFIDS'de bozuk olduğu düşünülen büyüme hormonu fonksiyonuna dayanarak, Moorkens ve arkadaşları (100) küçük bir CFIDS hasta grubunda büyüme hormonu replasman tedavisini denemişlerdir. Bu hasta grubunun nokturnal "tepe" büyüme hormonu değerleri defisiter olup 10 mg/l'den daha düşüktü. Üç ay çift-kör, daha sonra açık olarak sürdürülen 12 aylık tedaviden sonra büyüme hormonu fonksiyonunda bir düzelme görülmesine rağmen, klinik olarak belirgin bir iyileşme gözlenmediği bildirilmiştir.

## SONUÇ

- CFIDS çok muhtemelen multifaktoriyel orijinli heterojen bir durumdur. Bu faktörlerden biri de nöroendokrin sistem bozukluklarıdır (31). Birçok çalışma en azından bazı CFIDS hastalarında azalmış HPA eksen fonksiyonunu işaret etmektedir. Fakat bu eksenindeki bozukluğun anahtar yeri ve etyolojisi bilinmemektedir. Elimizde sadece yorumlamalara açık veriler bulunmaktadır.
- Dolaşımdaki düşük kortizol düzeylerinin santral karşılıkları CRH veya serotonin anormallikleri olabilir ve bunlar semptomların oluşmasına aracılık edebilirler. Bundan başka, CFIDS'de HPA eksenini etkileyecek azalmış fonksiyonel kapasite, inaktivite, uyku bozuklukları, hastalığın süresi, psikiyatrik komorbidite, ilaçlar, "hastalığın kendisine bağlı olarak sürüp giden stres" ve hastanın içinde bulunduğu evre gibi birçok faktör mevcuttur. Bazı CFIDS model-

leri risk faktörleri, predispozan faktörler, tetikleyiciler, presipitan faktörler ya da durumun sürüp gitmesine veya alevlenmesine sebep olan faktörler gibi değişkenleri belirlemeye yöneliktir (5). Fakat çalışılan hastaların çoğu hastalığı yıllardır sürmekte olan ve ikincil endokrin değişiklikler geliştirmiş olmaları muhtemel kişilerdir.

- Gelecekteki çalışmalar için bazı noktaların göz önüne alınması gereklidir:
  1. Çalışmaya dahil etmeden önce yüksek risk grubu içindeki şahısların (EBV enfeksiyonu, kanser cerrahisi, ağır stres hikayesi olan) endokrin durumları belirlenmelidir.

2. CFIDS esnasında olduğu kadar, iyileşme gerçekleşirse ondan sonra endokrin testler tekrarlanmalıdır.
3. Hastalar içinde buldukları hastalık evresine göre sınıflandırılmalıdır.
- Böylece tesbit edilen anormalliklerin bir epifenomen mi yoksa CFIDS için değişmez bir özellik mi oldukları anlaşılacaktır. Sonuç olarak, gelecekte yapılacak iyi tasarlanmış nöroendokrinolojik çalışmaların verileri, CFIDS'li hastaların semptomlarının altında yatan nörobiyolojik mekanizmaların anlaşılması yanında, onlara yeni tedavi imkanları sunulabilmesini de sağlayacaktır.

### Kaynaklar:

1. Cleare AJ. The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 55-59
2. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 236-252
3. 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). John Wiley & Sons, Inc. New Jersey 2003:3-26
4. Fukuda K, Straus S, Hickie I, Sharpe M, Dobbins J, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-959
5. Wessely S, Hotopf M, Sharpe M. *Chronic Fatigue and its Syndromes*. Oxford University Press, 1998 pp: 173, 475-481
6. Tattersall R. Hypoadrenia or "a bit of Addison's disease". *Med Hist* 1999; 43: 450-457
7. Leese G, Chattington P, Fraser W, Vora J, Edwards R, Williams G. Short-term night shift working mimics the pituitary-adrenocortical dysfunction in chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1867-1870
8. Brosnan CM, Cowing NFC. Addison's disease. *BMJ* 1996; 312: 1085-1087
9. Avgerinos PC, Chrousos GP, Nieman LK, Oldfield EH, Loriaux DL, Cutler BG. The CRH test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 906-913
10. Riordain D, Farley D, Young W, Grant C, van Heerden J. Long term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery* 1994; 116: 1088-1093
11. 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
12. 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
13. Yatham L, Morehouse R, Chisholm B, Haase D, MacDonald D, Marrie T. Neuroendocrine assessment of serotonin (5-HT) function in chronic fatigue syndrome. *Can J Psychiatry* 1995; 40: 93-96
14. Dinan TG, Majeed T, Lavelle E, Scott LV, Berti C, Behan P. Blunted serotonin-mediated activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 261-267
15. Scott L, Dinan T. Neuro-endocrine abnormalities in chronic fatigue syndrome: focus on the stress axis. *Balliere's Clinical Psychiatry* 1999; 3: 419-432
16. Gaab J, Huster D, Peisen R. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological, and pharmacological stimulation. *Psychosom Med* 2002; 64: 951-962
17. Young AH, Sharpe M, Clements A, Dowling B, Hawton KE, Cowen PJ. Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with the chronic fatigue syndrome (neurasthenia). *Biol Psychiatry* 1998; 43: 236-237
18. Scott L, Dinan T. Urinary free cortisol excretion in chronic fatigue syndrome, major depression and in healthy volunteers. *J Affect Disord* 1998; 47: 49-54
19. Cleare AJ, Blair D, Chambers S, Wessely S. Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 641-643
20. Thompson LM, Rubin RT, McCracken JT. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression: XII Receiver operating characteristics and kappa analyses of serum and urine cortisol measure in patients and matched controls. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 507-515
21. MacHale SM, Cavanagh JT, Bennie J, Carroll S, Goodwin GM, Lawrie SM. Diurnal variation of adrenocortical activity in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 213-217

22. Cleare AJ, Miell J, Heap E, Sookdeo S, Young L, Malhi GS. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3545-3554
23. Antoni F. Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotrophin secretion comes of age. *Front Neuroendocrinol* 1993; 14: 76-122
24. DeBold CR, Sheldon WR, DeCherney GS, Jackson RV, Alexander AN, Vale W. Arginine vasopressin potentiates adrenocorticotrophin release induced by corticotrophin releasing factor. *J Clin Invest* 1984; 73: 533-538
25. Altemus M, Dale JK, Michelson D, Demitrack MA, Gold PW, Straus SE. Abnormalities in response to vasopressin infusion in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 175-188
26. Bakheit AM, Behan PO, Watson WS, Morton JJ. Abnormal arginine-vasopressin secretion and water metabolism in patients with postviral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 234-238
27. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Desmopressin augments pituitary-adrenal responsivity to corticotropin-releasing hormone in subjects with chronic fatigue syndrome and in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1447-1454
28. Kırnıp M, Çolak R, Eser C, Özsoy O, Tutuş A, Keleştimur F. A comparison between low-dose (1µg), standart dose (250 µg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 455-459
29. Hudson M, Cleare AJ. The 1 microg short synacthen test in chronic fatigue syndrome. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 625-630
30. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. The low dose adrenocorticotropin test in chronic fatigue syndrome and in health. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 733-737
31. Cleare AJ. Neuroendocrine dysfunction. In *Handbook of Chronic Fatigue Syndrome*, Jason LA, Fennell PA, Taylor RR (editors), New Jersey: John Wiley & Sons, 2003: 331-360
32. İzgi HB, Gökçe C, Çalış M, Turan T, Kırnıp M, Sofuoğlu S, Durak AC, Tutuş A, Keleştimur F. Investigation of the hypothalamopituitary-adrenal axis by low-dose (1µg) adrenocorticotrophic hormone test and metyrapone test in patients with chronic fatigue syndrome. *Endocrinologist* 2005; 15: 89-92
33. Çalış M, Gökçe C, Ateř F, Ülker S, İzgi HB, Demir H, Kırnıp M, Sofuoğlu S, Durak AC, Tutuş A, Keleştimur F. Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1µg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 42-46
34. Ottenweller JE, Sisto SA, McCarty RC, Natelson BH. Hormonal responses to exercise in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 34-41
35. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; 4: 35-50
36. Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 583-93
37. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 1-35
38. Poland RE, Lin KM, Lutchmansingh P, McCracken JP. Biological markers in CFIDS and neurasthenia. X World Congress of Psychiatry, 1996, Madrid, Spain
39. Lavelle E, Dinan TG. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome: a study of fast feedback mechanisms. Royal College of Surgeons of Ireland Research Meeting, 1996, Dublin
40. Gaab J, Huster D, Peisen R. The low dose dexamethasone suppression test in chronic fatigue syndrome and health. *Psychosom Med* 2002; 64: 311-318
41. Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med* 1999; 61: 197-204
42. Goenjian AK, Yehuda R, Pynoos RS, Steinberg AM, Tashjian M, Yang RK. Basal cortisol, dexamethasone suppression of cortisol, and MHPG in adolescents after the 1988 earthquake in Armenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 929-934
43. Stein MB, Yehuda R, Koverola C, Hanna C. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 680-686
44. Visser J, Blauw B, Hinloopen B, Brommer E, de Kloet ER, Kluff C. CD4 T lymphocytes from patients with chronic fatigue syndrome have decreased interferon-gamma production and increased sensitivity to dexamethasone. *J Infect Dis* 1998; 177: 451-454
45. Cleare AJ, Blair D, Chambers S, Wessely S. Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 641-643
46. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocrine abstracts* 2003;5:535
47. Harvey A, Purdie G, Bushnell J, Ellis P. Are cortisol levels low in chronic fatigue syndrome? A meta-analysis. AHMF conference. Third International Clinical and Scientific Meeting on ME/CFIDS, 2001, Sydney, Australia
48. Parker AJR, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001; 31: 1331-1345
49. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotrophin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 450-457
50. Cleare AJ, Wessely SC. Chronic fatigue syndrome: a stress disorder? *Br J Hosp Med* 1996; 55: 571-574
51. 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: 1360-1368
52. Cleare AJ. Preliminary data presented at British Association for Psychopharmacology Summer Meeting, 2000, Cambridge, UK

53. Scott LV, Svec F, Dinan T. A preliminary study of dehydroepiandrosterone response to low-dose ACTH in chronic fatigue syndrome and in healthy subjects. *Psychiatry Res* 2000; 97: 21-28
54. Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3147-3151
55. Eşel E, Kartalçı Ş, Tutuş A, Turan T, Sofuoğlu S. Effects of antidepressant treatment on thyrotropin-releasing hormone stimulation, growth hormone response to L-DOPA, and dexamethasone suppression tests in major depressive patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 303-309
56. Barret-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 685-691
57. Kuratsune H, Yamaguti K, Sawada M, Kodate S, Machii T, Kanakura Y, Kitani T. Dehydroepiandrosterone sulfate deficiency in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med* 1998; 1:143-146
58. De Becker P, De Meirleir K, Joos E, Campine I, Van Steenberge E, Smits J, Velkeniers B. Dehydroepiandrosterone (DHEA) response to i.v. ACTH in patients with chronic fatigue syndrome. *Horm Metab Res* 1999; 31:18-21
59. Scott LV, Salahuddin F, Cooney J, Svec F, Dinan TG. Differences in adrenal steroid profile in chronic fatigue syndrome in depression and in health. *J Affect Disord* 1999; 54:129-137
60. Cleare AJ, O'Keane V, Miell JP. Levels of DHEA and DHEAS and response to CRH stimulation and hydrocortisone treatment in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 724-732
61. İzgi HB. Kronik Yorgunluk Sendromunda Galantamin Tedavisinin Kortizol ve DHEAS Düzeyleri Üzerine Etkileri. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri anabilim dalı., Kayseri: 2005
62. Arlt W, Beuschlein F, Allolio B. Adrenal cortex insufficiency: diagnosis and therapy. *Med Klin* 1999; 94: 353-354
63. Wallymahmed ME, Foy P, MacFarlane IA. The quality of life of adults with growth hormone deficiency: comparison with diabetic patients and control subjects. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 333-338
64. Allain TJ, Bearn JA, Coskeran P, Jones J, Checkley A, Butler J. Changes in growth hormone, insulin, insulin-like growth factors (IGFs), and IGF-binding protein-1 in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 567-573
65. Cleare AJ, Sookdeo SS, Jones J, O'Keane V, Miell JP. Integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor system is maintained in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1433-1439
66. Moorkens G, Berwaerts J, Wynants H, Abs R. Characterization of pituitary function with emphasis on GH secretion in the chronic fatigue syndrome. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 99-106
67. İzgi HB, Özsoy S, Tanrıverdi F, Baştürk M, Turan T, Keleştimur F, Eşel E, Kirnap M, Sofuoğlu S. Effect of low-dose hydrocortisone treatment on insulin-like growth factor-1 in female patients with chronic fatigue syndrome. Report presented at ECNP, 2005, Amsterdam, Holland
68. Cleare AJ, Sookdeo SS, Jones J, O'Keane V, Miell JP. Plasma leptin in chronic fatigue syndrome, and a placebo-controlled study of the effects of low-dose hydrocortisone on leptin secretion. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 113-119
69. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engelberg NC. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 2675-2680
70. Sofuoğlu S, Eşel E, İzgi HB, Baştürk M, Keleştimur F, Kirnap M, Turan T. Serum TSH and PRL levels in patients with chronic fatigue syndrome: compared to depressed patients. Report presented at 3rd Regional Congress of ISPNE (International Society of Psychoneuroendocrinology), 2004, Nevşehir, Turkey
71. İzgi HB, Özsoy S, Tanrıverdi F, Baştürk M, Turan T, Keleştimur F, Eşel E, Kirnap M, Sofuoğlu S. Effect of low-dose hydrocortisone treatment on serum TSH and PRL levels in female patients with chronic fatigue syndrome. Report presented at ECNP, 2005, Amsterdam, Holland
72. Hamilos DL, Nutter D, Gershtenson J, Ikle DI, Hamilos SS, Redmond DP. Circadian rhythm of core body temperature in subjects with chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol* 2001; 21: 184-195
73. Papadopoulos E, Crofford LJ, Engleberg NC, Korszun A, Brucksch C, Eisner S. Impaired HPA axis activity in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Biol Psychiatry* 1997; 41 (Suppl.1): 29
74. Demitrack M, Crofford L. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 684-697
75. Wood B, Wessely S, Papadopoulos A, Poon L, Checkley S. Salivary cortisol profiles in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 1-4
76. Williams G, Pirohamed J, Minors D, Waterhouse J, Buchan I, Arendt J. Dissociation of body-temperature and melatonin secretion circadian rhythms in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol* 1996; 16: 327-337
77. Scott LV, Teh J, Reznik R, Martin A, Sohaib A, Dinan TG. Small adrenal glands in chronic fatigue syndrome: a preliminary computer tomography study. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 759-768
78. Brooks J, Roberts N, Whitehouse G, Majeed T. Proton magnetic resonance spectroscopy and morphometry of the hippocampus in chronic fatigue syndrome. *Br J Radiol* 2000; 73: 1206-1208
79. McEwen BS, Magarinos AM. Stress effects on morphology and function of the hippocampus. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 821: 271-284
80. McAllister-Williams RH, Ferrier IN, Young AH. Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin. *Psychol Med* 1998; 28: 573-584
81. Dinan TG. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness: a psychobiological model. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 365-371
82. Checkley SA. Neuroendocrine tests of monoamine function in man: a review of basic theory and its application to the study of depressive illness. *Psychol Med* 1980; 10: 35-53
83. Bakheit A, Behan P, Dinan T, Gray C, O'Keane V. Possible upregulation of hypothalamic 5-hydroxytryptamine receptors in patients with postviral fatigue syndrome. *BMJ* 1992; 304: 1010-1012

84. Meltzer HGG, Lowy M, Nash J, Koenig J. Effects of buspirone: mediation by dopaminergic and serotonergic mechanisms. In *Buspirone: Mechanisms and Clinical Aspects*. Tunnicliff G, Eison AS, Taylor OP (editors), San Diego, CA: Academic Press, 1991: 177-192
85. Cleare AJ, Messa C, Rabiner EA, Grasby PM. Brain 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in chronic fatigue syndrome measured using positron emission tomography and <sup>11</sup>C WAY-100635. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 239-246
86. Taylor T, Dluhy R, Williams G. Beta-endorphin suppresses adrenocorticotrophin and cortisol levels in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 592-596
87. Dinan TG. Psychoneuroendocrinology of depression: growth hormone. *Psychiatr Clin North Am.* 1998; 21: 325-339
88. Conti F, Pittoni V, Sacerdote P, Priori R, Meroni PL, Valesini G. Decreased immunoreactive beta-endorphin in mononuclear leucocytes from patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 729-732
89. Terenius L, Wahlstrom A. Physiological and clinical relevance of endorphins. In Hughes J (editor). *Centrally Acting Peptides*. Baltimore: University Park Press, 1978: 161-178
90. Demitrack M, Gold P, Dale J, Krahan D, Kling M, Straus S. Plasma and cerebrospinal fluid monoamine metabolism in patients with chronic fatigue syndrome: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 1065-1077
91. Odagiri Y, Shimomitsu T, Iwane H, Katsumura T. Relationships between exhaustive mood state and changes in stress hormones following an ultraendurance race. *Int J Sports Med* 1996; 17: 325-331
92. Chaudhuri A, Majeed T, Dinan T, Behan PO. Chronic fatigue syndrome: a disorder of central cholinergic neurotransmission. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 1997; 3: 3-16
93. 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
94. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M. Low-dose hydrocortisone treatment of chronic fatigue syndrome: results of a placebo-controlled study of its efficacy and safety. *JAMA* 1998; 280: 1061-1066
95. 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
96. Himmel P, Seligman T. A pilot study employing dehydroepiandrosterone (DHEA) in the treatment of chronic fatigue syndrome. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: 56-59
97. Baschetti R. Investigations of hydrocortisone and fludrocortisone in the treatment of chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2263-2264
98. Bou-Holaigah I, Rowe P, Kan J, Calkins H. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1995; 274: 961-967
99. Peterson PK, Pheley A, Schroepel J, Schenck C, Marshall P, Kind A. A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1998; 158: 908-914
100. Moorkens G, Wynants H, Abs R. Effect of growth hormone treatment in patients with chronic fatigue syndrome: a preliminary study. *Growth Horm IGF Res* 1998; 8:131-133