

YORGUNLUK: Temel Mekanizmalar ve Klinik Yaklaşım

Nur Yüceyar* , Hatice Karasoy**

Yorgunluk, genel hastane kayıtlarında en sık yakınmalardan birini oluşturmaktadır. Normal bir fenomen olmasına karşın, aşırı olduğunda bazı patolojileri işaret etmesi açısından önemlidir. Birçok sistemik hastalık, nöromusküler ve santral sinir sistemi hastalıklarına eşlik edebilmektedir. Bu çalışmada yorgunluğun fizyopatolojik mekanizmaları ve klinik şekilleri gözden geçirilmiştir.

Anabtar Kelimeler: yorgunluk, fizyopatolojik mekanizmalar, kronik yorgunluk sendromu

Fatigue :The Basic Mechanisms and Clinically Approach

Fatigue is one of the the most frequent symptoms in patients entering a general hospital register. Fatigue is a normal phenomenon, however excessive fatigue has clinical importance for indicating some pathological conditions. Fatigue commonly accompanies many varieties of illness including some neuromuscular disorders, central nervous system diseases as well as many systemic diseases. In this study the physiopathologic mechanisms and clinical varieties of fatigue were reviewed.

Key Words: fatigue, physiopathologic mechanisms, chronic fatigue syndrome

Günlük yaşamda uykusuzluk, uzun süreli mental ve fiziksel aktivite sonrasında fizyolojik bir yanıt olarak yaşadığımız yorgunluk hissi, herhangi bir güç harcamasızın oluştuğunda, aşırı olduğunda ve bir yakınma halini aldığı takdirde patolojik durumları işaret edebilmektedir. Yorgunluk, genel hastane kayıtlarında hastaların yaklaşık yarısından çoğunda bildirilen yakınmalardan biridir (12). Nörolojik hastalıkların önemli bir bölümünde semptomatolojiye eşlik ederken bazıları için önde gelen yakınmadır. Genel anlamda yorgunluk; bir miktar güç harcama ardından vücut enerji sistemlerinin kullanılmasına bağlı tüm vücutta ve zihinde duyulan bitkinlik hissi, istirahat etme isteği, yeni aktiviteye başlamada güçlük sezinleme olarak tanımlanabilir. Kasın kuvvetli ve uzun süreli kontraksiyonu sonucu bir takım biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler sonucu yeterli performansın sürdürülme kapasitesindeki yetersizlik ise fizyolojik tanımıdır (17).

Patolojik durumlara eşlik eden yorgunluk mekanizmaları öncesinde egzersize normal fizyolojik ve biyokimyasal yanıtı gözden geçirmek yararlı olacaktır:

Egzersize normal fizyolojik ve biyokimyasal yanıt: Beyin ve çizgili kasların kasılan yapıları arasın-

daki "emir-komuta zinciri" sonunda kas kasılması meydana gelir. Kas kasılmasında ana enerji kaynağı yüksek enerjili fosfat olan ATP'dir. Ancak kas içi depolar oldukça yetersizdir ve yeniden sentezi gerekmektedir. Bu 3 yolla olur :1)Kreatin Kinaz Reaksiyonu 2)Glikoliz 3)Oksidatif fosforilasyon (17)

Egzersiz başında ilk saniyelerde kasda kan perfüzyonu yeterli değildir. Mitokondrielerde oksidatif ATP üretimi için gerekli olan O₂ ve glikoliz reaksiyonu için gerekli glikoz sağlanamaz ve kas içi glikojen kullanılarak "anaerobik glikoliz" yolu ile enerji sağlanır. Glikolitik yolun son ürünü olan pürivat, oksijen dağıtımı çok yetersiz ise oksidatif fosforilasyonda kullanılamaz ve laktik asite (LA) indirgenir. Egzersiz başında anaerobik glikoliz ile eş zamanlı "kreatin kinaz reaksiyonu" ile fosfokreatinden ADP'ye yüksek enerjili fosfat transfer edilir. Kasa yeterli kan akımı sağlandığında glikojen yerine glikoz yakıt olarak yer değiştirir. O₂ varlığında ise mitokondriada "oksidatif fosforilasyon" ile yüksek oranda enerji sağlanır. Uzun süreli submaksimal egzersizde yağ asitleri enerji için önemli yakıt haline gelir ve oksidatif fosforilasyon yolu ile kullanılır. Böylece egzersiz başında oluşan metabolik yorgunluk glikojen depo hastalıkları açısından önem kazanırken, uzamış aktiviteden sonra oluşan semptomlar lipid depo hastalıklarını düşündürür (17). Normal kas metabolik aktivitesi için gerekli O₂, glikoz ve yağ asitlerinin kas içine transportu ve CO₂, laktat, amonyak gibi maddelerin kasdan uzaklaştırıl-

*Uzm. Dr., ** Doç. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

masında kan akımının önemi açıktır (26). Kasın dayanıklılığında egzersiz süresi, şiddeti ve kondüsyonun ayrıca önemi büyüktür. Mitokondria enzim aktivitesi yüksek tip 1 lifleri lehine lif tipi oranında ve oksidatif enzim maksimal kapasitesinde artma kondüsyonun başlıca olumlu etkileridir (7,15,26).

Yorgunluk anatomik olarak santral ve periferik veya metabolik ve non-metabolik olarak ayrılabilir de çoğunda mekanizmalar birbiri içine girmiştir (6,17).

Santral Yorgunluk: Kasın kasılması için gerekli intrinsek faktörler yeterli çalışırken, fonksiyonel motor unit sayısında, ateşlemede azalma sonucu oluşan yorgunluktur (17). SSS'deki biyokimyasal değişikliklerin, egzersiz ile ortaya çıkan metabolitlerin, motivasyon yokluğu gibi psikolojik ve ağrı gibi fizik faktörlerin santral yorgunluk oluşumunda rol oynayabilecekleri ileri sürülmektedir. Hipotalamus, talamus, limbik sistem ve tüm kortikal aktivasyonla ilişkili çok sayıda nörofizyolojik bağlantıları olan **retiküler aktive edici sistemin** (RAS) fiziksel performansın düzenlenmesi ve psikolojik davranış modülasyonundaki rolü bilinmektedir. Son yıllarda santral yorgunluk oluşumunda RAS fonksiyon bozukluğu üzerinde durulmaktadır (5,9). Yorulmamış kasda kasın direkt elektriki stimülasyonu ile maksimal istemli kasılması (MİK) aynı gücü ortaya koyar. Santral yorgunlukta MİK, kasın direkt stimülasyonu ile elde edilenden daha düşüktür ve aradaki fark objektif olarak ölçülebilir (17,19). Santral yorgunluğun görüldüğü klinik durumlara örnek olarak kronik yorgunluk sendromlu bir grup hasta verilebilir (33).

Periferik Yorgunluk: Direk elektriki stimülasyon iskelet kasında seyirme şeklinde gerilim uyandırmıyorsa periferik yorgunluktan söz edilir. İmpuls dağıtımında bozulma, nöromusküler bileşke de değişiklikler, T-tübüllerinden Ca⁺⁺ salınımında bozukluk, kontraktıl mekanizmaları inhibe eden metabolitler varlığında periferik yorgunluk oluşabilmektedir (17). Kas kan perfüzyonundaki değişiklikler, kondüsyonsuzluk yine periferik olarak yorgunluk oluşturabilmektedir. Yüksek bir emniyet faktörüne sahip olan nöromusküler bileşke de sinirsel uyarı ile asetil kolin (Ach) salınımı giderek azalsa da normal çalışma koşullarında nöromusküler bileşke yorgunluğu olmaz (6). Ancak myastenia gravis (MG) gibi fonksiyonel Ach reseptör sayısında azalma ile giden hastalıklarda yorgunluk nöromusküler bileşke fonksiyon bozukluğuna bağlıdır.

Metabolik Yorgunluk: Biyokimyasal faktörler enerji metabolizmasındaki bozukluklarla karakterize hastalıklar dışında fizyolojik yorgunluk oluşumunda

da rol oynamaktadırlar. Yoğun egzersiz sırasında kas geriliminde azalma; fosfokreatin konsantrasyonunda düşme ve P NMR-spektroskopi ile saptanabilen inorganik fosfat ve H⁺ iyonunda artma ile yakın ilişkili olarak bulunmuş, ancak aynı ilişki ATP konsantrasyonu ile bulunmamıştır (23,24,31). Asidoz ve yorgunluk arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Egzersiz sonucu kasda oluşan asidik ortam kontraktıl mekanizmaları olumsuz etkileyebilmektedir (17). Bu metabolitler istirahat normal düzeye erişir. Egzersiz sonucu ortaya çıkan metabolitlerin değişimi her zaman maksimal istemli kasılmadaki düşme ile uyumlu olmadığı için, yorgunluk ile neden sonuç ilişkisi hala tartışılmaktadır (17,24,31).

Yorgunluğun eşlik ettiği klinik durumlar:

1-Psikiyatrik Hastalıklar (Nörastenisi): Açıklanamayan kronik yorgunluğa sahip olan olguların önemli bölümü nevroz veya depresyon tanısı alabilmektedirler. Bu olgularda irritabilite, anksiyete, öz güven duyumunda yitim ve uyku bozukluklarının eşlik ettiği, sabahları belirgin olan, yoğun istirahat isteği ile karakterize yorgunluk tanımlanır.

2-Sistemik Hastalıklar: Yorgunluk yakınması ile başvuran olgularda influenza, EBV, hepatit gibi akut enfeksiyonlar ve tüberküloz, brucellozis, Lyme hastalığı gibi kronik enfeksiyonlar akla gelmelidir (18,29,30). Yorgunluk enfeksiyon ile başlayabilir ve enfeksiyon ardından birkaç haftaya kadar sürebilir. Post-viral fatigue sendromu olarak da adlandırılan bu uzamış yorgunlukta aktif enfeksiyon, psikolojik sorunlar, metabolik, immunolojik değişikliklerin rolü olduğu ileri sürülmektedir (29,30). EBV ile yakın ilişki kurulmasına karşın kronik yorgunluk tanımlayan her olgu için geçerli değildir (14).

İyon ve hormon dengesizliği ile giden metabolik ve endokrin hastalıklara altta yatan hastalığın diğer bulguları ile birlikte çeşitli derecelerde yorgunluk eşlik edebilmektedir. Hematolojik hastalıklar, maligniteler, kardiovasküler hastalıklarda yorgunluk önde gelen yakınmalardandır. Diüretik, beta bloker gibi ilaçlar yorgunluğa neden olabilmektedir. Çeşitli anatomik bölgelerdeki kas ağrıları, hassas noktaların varlığı, irritable kolon, baş ağrısı, uyku bozuklukları ile karakterize fibromyalji sendromunda yorgunluk yine hastalığın komponentlerindedir (34).

3-Nörolojik Hastalıklar ve Yorgunluk:

Santral Sinir Sistemi Hastalıkları: *A-Narkolepsi:* Yorgunluk ve uyku atakları ile karakterizedir. *B-Multiple Skleroz:* % 77-90 arasında oldukça sık tanımlanmaktadır. Bir başka derlemede ayrıntılı olarak ele alınmıştır. *C-Parkinson Hastalığı:* Nörolojik bulgular-

dan aylar, yıllar önce yorgunluk yakınması başlayabilir. Akinezi nedeni ile oluşan motor bozukluğun subjektif olarak algılanmasına bir reaksiyon olarak geliştiği ve bazal ganglionlarla bağlantıları olan RAS fonksiyon bozukluğu üzerinde durulmakta, santral mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (17).

Nöromusküler Hastalıklarda Yorgunluk: Nöromusküler hastalıkların bir bölümünde çeşitli derecelerde güçsüzlük, egzersiz intoleransı, yorgunluk birlikte görülebilmekte ve bunların arasına kesin bir çizgi çekmek her zaman mümkün olamamaktadır. Musküler distrofi, konjenital myopati, myotonia konjenita'da yorgunluk tanımlanabilmekte ise de nöromusküler bileşke hastalıklarında (myastenia gravis, Lambert-Eaton myastenik sendrom) istemli kaslarda fluktuasyon gösteren güçsüzlük ile birlikte olan yorgunluk fenomeni, hastalığın karakteristik özelliklerdendir. Semptom ve belirtiler egzersiz ile artar, dinlenme ile azalır ve daima gün içinde akşama doğru artma gösterir (17).

Akut paralitik poliomyelitis ardından yeni gelişen kas güçsüzlüğü, ağrı ve yorgunluk varlığında postpolio sendromu akla gelmelidir. Postpolio sendromunda motor nöronlarda prematür yaşlanma göz önüne alındığında yorgunluğun oluşumunda periferik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak son yıllarda yapılan kraniyal MRI çalışmalarında retiküler formasyon, putamen, medial lemniskusta küçük hiperintens lezyonların, yorgunluk ve nöropsikolojik testlerdeki dikkat bozukluğu ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (9).

Metabolik myopatiler'de biyokimyasal defekti artan derecede yansıtan egzersiz intoleransı, egzersiz sırasında objektif yorgunluk, kas ağrısı, kas krampı, myoglobüri görülmektedir (8). Yorgunluk ve egzersiz intoleransının oluşmasında etkili faktörler şöylece sıralanabilir: 1-Yeterli kas ATP seviyesinin sağlanamaması 2-Günlük egzersiz kapasite düşüklüğüne bağlı oksidatif kapasitede azalma, 3-Kondüsyon azlığı ve patolojik süreçlere bağlı kas kütlelerinde azalma 4-Kontraktıl mekanizmaların inorganik P, laktat gibi metabolitler tarafından inhibisyonu. Birçok hastalıkta benzer klinik tablo olmasına karşın genel olarak 3 grupta toplanırlar (8,17):

1-Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları (Myofosforilaz eksikliği, Laktik dehidrogenaz eksikliği): Kas içi glikojen depoları anaerobik olarak kullanılmaz. Dağa tırmanma ,otobüse yetişme gibi yoğun egzersiz başında ilk dakikalarda ortaya çıkan aşırı yorgunluk ve kas ağrısı ile karakterizedir.

2-Lipid Depo hastalığı (karnitin eksikliği, karnitin palmityl transferaz eksikliği): Uzun zincirli yağ asidinin mitokondriyal membran transportunda de-

fekt mevcuttur. Uzun süreli egzersizde aşırı yorgunluk, kas ağrısı ortaya çıkar.

3-Mitokondriyal Myopatiler: Karbonhidrat ve yağların enerjiye dönüştüğü son yolda oksidatif mekanizmalarda bozukluk mevcuttur. Egzersiz sırasında ciddi derecede yorgunluk sık yakındır. İstirahatte bile yorgunluk tanımlanmaktadır. Normalde istirahatte sınırlı enerji yağ asidi oksidasyonu ile sağlanır, ancak oksidatif mekanizmalar ATP ihtiyacını karşılamadığı için anaerobik yollar devreye girer ve laktat seviyeleri yükselir. Böylece intrasellüler asidoz, metabolik asidoz ve buna bağlı istirahatte bile yorgunluk ve dispne, taşikardi gibi kardiyopulmoner semptomlar mevcuttur (17).

Kronik yorgunluk sendromu (chronic fatigue syndrome): İleri incelemelerde organik veya psikiyatrik bozukluk saptanmayan kronik yorgunluk tanımlayan bir olguda kronik yorgunluk sendromu (KYS) akla gelmelidir. 20. Yüzyıl hastalığı olarak bilinmesine karşın yüzyıllardır çeşitli adlar altında anılmıştır. 1869 'da James Beard "neurasthenia" adı altına KYS'na tıpatıp benzeyen semptom kompleksini (yorgunluk, hafif ateş, myalji, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, depresyon) tanımlamıştır. 20. Yüzyıl başında "nörasteni" deyimini gözden düşmüş ve yerini psikiyatrik tanımlara bırakmıştır. Yüzyıl boyunca kronik yorgunluktan yakınan olgular "kronik brucellozis", "kronik mononükleozis", "postviral kronik fatigue sendromu" şeklinde çeşitli tanımlar almışlar, sporadik olgular yanı sıra hastane epidemileri de bildirilmiştir (12,33).

Tanı amaçlı formal kriterler ancak 1989'da Hastalık Kontrol Merkezi tarafından belirlenmiş ve 1994 'de son halini almıştır (12). Bugün hala eleştirilere maruz kalan ve içlerinde çelişkiler barındıran kriterler bu konudaki araştırmalar için homojen grubu ayırmak amacı ile düzenlenmiştir:

KYS Tanı Kriterleri:

1-Dışlanma Kriterleri:

Kronik yorgunluğu oluşturabilecek çeşitli organik ve psikiyatrik hastalıklara ilişkin kanıtın bulunmaması

2-Major Kriterler:

a)En az 6 ay süren ve hastanın yaşamını etkileyen yorgunluk tanımlanması

b)Yeni başlangıçlı kognitif kayıplar (Kısa süreli bellek kaybı, zaman zaman konfüzyon, kelime bulma, düşünce aktarma, hesap yapmada güçlük, olay ve sayı sekansında bozukluklar)

3-Minör Kriterler: Yorgunluk ardından gelişen (En az 4'ü)

a)Hafif ateş, ürperme, b)Ağrılı ve şiş lenf nodlar, c)Myalji, d)Gezici artraljiler, e)Baş ağrısı, f)Uyku Bozuklukları

KYS'de yorgunluğun ayırt edici özelliklerinden söz edilmektedir (1,7,11,16): Yorgunluk fizik aktivite yoğunluğu ile çok sıkı ilişkili değildir. Aktiviteye başlamada güçlük sezinleme (enerji kaybı) sıktır. Bu hastalar aktiviteyi sadece düşünmekle bile kendilerini yorulmuş hisseder. Belirgin fluktuasyon göstermez, süregendir, istirahat ile geçme özelliği çok belirgin değildir. Düşünce ve mental işlevi sürdürme kapasitesinde azalma mevcuttur (mental yorgunluk). Kas güçsüzlüğüne ait spesifik özellikler bulunmaz. Psikiyatrik etkilenme ile tamamen açıklanamayacak kognitif bozukluklar saptanabilir(11); ancak demansın diğer formlarından farklıdır. Formal nöropsikolojik testler normal hatta daha iyi sonuç verir (1,11,16). Eşlik edebilen psikiyatrik bozukluk major depresyon tanı kriterlerini karşılamamaktadır (16).

KYS etiopatogenezi henüz kesin aydınlatılamamış olmasına karşın iki görüş ileri sürülmektedir. *1-Kronik Enfeksiyon*: KYS'li olgularda EBV, HHV-6, retrovirus, enterovirus'a karşı antikor varlığı ve minör kriterler içinde enfeksiyon benzeri klinik tablo bu görüşü destekler görülse de (18,21,29,30) sabit ve tekrarlanabilir antikor varlığının olmaması, normal popülasyonda yüksek seroprevalansın olması, anti-viral ajanların tedavideki başarısızlığı karşıt görüşleri oluşturmuştur (14,28). *2-İmmun Fonksiyon Bozukluğu*: Humoral anormal immun yanıtlar, anormal lenfokin ve interlökin cevapları, lenfosit sayı ve fonksiyonunda bozukluklar saptanması üzerine immun disfonksiyon üzerinde durulmuş ancak kronik hastalığa eşlik eden depresyon ve inaktivitenin immunolojik sistemi etkilemesi sonucu gelişen bir epifenomen olduğu düşünülmektedir (3). Bu olgularda kas ve SSS antijenlerine karşı otoantikorlar da negatif olarak bulunmuştur (25).

Etiopatogeneze yönelik ileri incelemeler de lezyon lokalizasyonu açısından aydınlatıcı olamamıştır. Kaslarda saptanan ılımlı histopatolojik değişiklikler son çalışmalarda destek görmemiş, spesifik morfolojik veya metabolik bozukluk saptanmamıştır (4,10,13,19,20). Egzersiz sırasında erken ve aşırı laktik asit formasyonu bildirilmiş (2), ancak kas bioenerjisinin, intrasellüler PH regülasyonunun P MR Spektroskopisi ile incelendiği bir başka çalışmada anlamlı bir bozukluk saptanmamıştır (4). Nöromusküler bileşkenin incelendiği çalışmalarda ise normal veya artmış jitter saptanmıştır (22). Periferik patolojinin

saptanmadığı KYS'de yorgunluğun gelişiminde santral faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Beyin MRI ve beyin SPECT'inde tanımlayıcı olmayan anormallikler ve P300 kognitif evoked potansiyellerde gecikme saptanmıştır (27). Magnetik stimülasyon ile değerlendirilen egzersiz öncesi ve sonrası santral motor ileti zamanları ve amplitüdüleri normal bulunmuş ve KYS'da yorgunluğun ana kaynağının motor kontrol sistemi dışında olduğu öne sürülmüştür (27).

KYS'da sağaltım amacı ile günümüze kadar kullanılan antiviral ajanlar (Acyclovir) ve immunomodülatörler (intravenöz gamaglobulin) den belirli bir yarar elde edilememiştir (28). Olgular kognitif-davranışsal tedaviden en fazla yarar görmektedirler. Hastalık hakkında bilgilendirme hastalıkla ilgili gerçekçi beklentiler gelişmesini sağlayacaktır. Düşük doz amitriptyline'den yarar gören olgular bildirilmiştir. Kondüsyonsuzluk semptomları daha da arttıracak için kademeli aerobik egzersiz programları önerilmektedir (7). Prokolinerjik etkiye sahip, selektif olarak RAS'a bağlanan sulbutiamin'in KYS'de etkinliğinin belirlenmesi için kontrollü çalışmalara gereksinim vardır (5).

Kaynaklar:

- 1- Altay HT, Toner BB, Brooker H ve ark. The neuropsychological dimensions of postinfectious neuromyasthenia (chronic fatigue syndrome) a preliminary report. Int J Psychiatry Med 1990; 20:141-149.
- 2- Arnold DL, Bore PJ, Radda GK ve ark. Excessive intracellular acidosis of skeletal muscle on exercise in a patient with a post-viral exhaustion/fatigue syndrome. A 31 P nuclear magnetic resonance study. Lancet 1984;1:1367-1369.
- 3- Barker E, Fujimura SF, Fadem MB. Immunologic abnormalities associated with chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis 1994; 18:136-141.
- 4- Barnes PR, Taylor DJ, Kemp GJ, Radda GK. Skeletal muscle bioenergetics in the chronic fatigue syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56:679-681.
- 5- Bertholon JF, Labeyrie E, Testylier G. Asthenia and the role of reticular activating system. Psychol Med. 1987; 19:913-922.
- 6- Bigland-Ritchie B, Kukulka CG, Lippold OJ, Woods JJ: The absence of neuromuscular transmission failure in sustained maximal voluntary contractions. J Physiol 1982; 330: 265.
- 7- Blackwood SK, McHale SM, Power MJ ve ark. Effects of exercise on cognitive and motor function in chronic fatigue syndrome and depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65:541-546.
- 8- Boska MD, Moussavi RS, Carson PJ, ve ark. The metabolic basis of recovery after fatiguing exercise of human muscle. Neurology 1990; 40:240.

- 9- Bruno RL, Cohen JM, Galski T, Frick NM. The neuroanatomy of post-polio fatigue. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75:484-504.
- 10- Byrne E, Trounce I. Chronic fatigue and myalgia syndrome: Mitochondrial and glycolytic studies in skeletal muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:743-747.
- 11- De Luca J, Johnson SK, Ellis SP, Natelson B. Cognitive functioning is impaired in patients with chronic fatigue syndrome devoid of psychiatric disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:151-155.
- 12- Fukuda K, Straous SE, Hickie I ve ark. The chronic fatigue syndrome : a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121:953-959.
- 13- Gibson H, Carrol N, Clauge JE, Edwards RH. Exercise performance and fatigability in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:993-996.
- 14- Gold D, Bowden R, Sixby J ve ark. Chronic fatigue: A prospective clinical and virologic study. *JAMA* 1990; 264:48-52.
- 15- Gollnick P. Enzyme activity and fibre composition in skeletal muscle of untrained and trained men. *Journal of Applied Physiology* 1972; 33:312-319.
- 16- Grafman J, Schwartz V, Dale JK ve ark. Analysis of neuropsychological functioning in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:684-686.
- 17- Hilton -Johnes D. The normal response to exercise. In: Hilton-Johnes D, Squier M, Taylor D, Matthews eds. *Metabolic myopathies*. London:WB Saunders Company , 1995; 71-97.
- 18- Jones JF, Ray CG, Minnich LL ve ark. Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent unexplained illnesses.:Elevated anti-early antigen antibodies. *Ann Intern Med* 1985; 102:1-5.
- 19- Kent-Braun JA, Sharma KR, Weiner MW ve ark. Central basis of muscle fatigue in chronic fatigue syndrome. *Neurology* 1993; 43:125-128.
- 20- Lane RJM, Barrett MC, Woodrow D ve ark. Muscle fibre characteristics and lactate responses to exercise in chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:362-367.
- 21- Levy JA. Viral studies of chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 18Suppl 1):117-20
- 22- Llyoyd AR, Gandevia SC, Hales P. Muscle performance, voluntary activation, twitch properties and perceived effort in normal subjects and patients with the chronic fatigue syndrome. *Brain* 1991; 114:85-98.
- 23- Miller RG, Boska MD, Moussavi RS ve ark. ³¹P nuclear magnetic resonance studies of high energy phospholates and pH in in human muscle fatigue. *J Clin Invest* 1988 81:1190.
- 24- Miller RG, Giannini D, Milner-Brown HS ve ark. Effects of fatiguing exercise on high energy phosphates, force and EMG: Evidence for three phases of recovery. *Muscle Nerve* 1987; 10:810.
- 25- Pliplys AV. Anti-mucle and anti-CNS cicutating antibodies in chronic fatigue syndrome. *Neurology* 1997;48:1717-1719.
- 26- Saltin B, Strange S. Maximal oxygen uptake :old and new arguments for a cardiovascular limitation. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1992; 24:30-37.
- 27- Stewards RBI, Granada BMW, Kamaroff AL ve ark. Detection of intracranial abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome: comparison of MRI imaging and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:935-941.
- 28- Straus SE, Dale JK, Tobi M ve ark. Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome: Lack of efficacy in a placebo-controlled trial.1988; *N Engl J Med* 319:1692
- 29- Straus SE, Tosato G, Amstronm G ve ark. Persistence illness and fatigue in adults with evidence of Ebstein-Barr virus enfection. *Ann Intern Med* 1985; 102:7-10.
- 30- Straus SE: The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis* 1998;157:405.
- 31- Volestad N, Sejersted O, Bahr, R ve ark. Motor drive and metabolic responses during repeated submaximal voluntary contractions in man. *Journal of Applied Physiology* 1988; 64:1421-1427.
- 32- Waddy H, Wessely S, Muray NMF. Central motor conduction studies in chronic postviral fatigue syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75:5160-5163.
- 33- Wessely S, Powell R: Fatigue syndromes: a comparison of chronic "postviral" fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:940-943.
- 34- Wolge F, Smythe HA, Golddenberg DL: Fibromyalgie syndrome: An emerging but controversial condition. *JAMA* 1987;257: 2782.