

Kronik yorgunluk sendromu : güncel kavramlar

Yrd.Doç.Dr.İ.Halil ÖZEROL*

Kronik yorgunluk sendromu (KYS), aşırı yorgunlukla birlikte boğaz ağrısı, baş ağrısı ve nörolojik şikayetler gibi üzerinde anlaşılan diğer kriterlerle karakterize, uzun süredir bilinen ancak son zamanlarda önem kazanan bir hastalıktır. Hastalık genellikle belirgin lenfadenopati, hafif ateş ve muhtemelen psikiyatrik bir tabloyla aniden başlar. Epstein-Barr virüsü (EBV) ile, sitomegalovirüslerle (CMV), Human Herpesvirus tip-6 (HHV-6) ile ve retroviruslerle KYS'unun ortaya çıktığı açıkça belirtilmiştir, ayrıca toksinlerle karşılaşma sonucu hastalığın presipite olabileceği düşünülmektedir. Hastaların çoğunda birçok virüse karşı antikor titreleri yükselmiştir, naturel killer hücrelerin üretimi anormaldir ve fonksiyonları baskılanmıştır. KYS'u için ileri sürülen etyolojilerin hiçbiri ispatlanamamıştır.[Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1(2):167-174,1994]

Anahtar kelimeler : Kronik yorgunluk sendromu, EBV, CMV, HHV-6, retrovirüs

Chronic fatigue syndrome : current concepts

Chronic fatigue syndrome (CFS), a term recently coined for a long-known condition, is characterized by extreme fatigue with other agreed upon criteria sore throat, headaches, and neurological complaints. The illness often has a sudden onset, demonstrable lymphadenopathy, low-grade fever and possibly a psychiatric contribution. CFS has followed clearly documented infections with the Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus type-6, retroviruses, and exposure to toxins are also apparent precipitating agents. Many patients have elevated titers of antibodies to a number of viruses, abnormal production, and depressed function of natural killer cells. None of the proposed etiologies for CFS have been substantiated.[Journal of Turgut Özal Medical Center 1(2):167-174,1994]

Key Words : Chronic fatigue syndrome, EBV, CMV, HHV-6, retrovirus

Kronik yorgunluk sendromu (KYS), etyolojisi bilinmeyen yorgunluk, baş ağrısı, uyku bozuklukları, boğaz ağrısı, lenfadenopati, myalji, artralji, gece terlemeleri, ateş, kognitif bozukluklar ve diğer nörolojik semptomlarla karakterize bir debilizan hastalıktır¹⁻¹. Son yıllarda giderek daha çok ilgi kazanmaktadır. Hastalar en az 6 aydır devam eden yorgunluk hissinden ve aktivitelerinin %50'den fazla azalmasından yakınırlar. Hastalık multisistemik bir sendromdur. Semptom ve belirtileri diğer hastalıklara çok benzer veya identiktir. Spesifik diagnostik testi yoktur. Hastalık belirtilerinin yorumlanması ile teşhis konur⁵. Bu nedenle toplumda kronik yorgunluk sendromuna yakalananların gerçek sıklığını tesbit etmek zordur.

Tarihçe

Kronik yorgunluk sendromu yeni bir isim olmasına rağmen geriye doğru bir araştırma yapılırken çok eski bir durum olduğu görülmektedir. 1750'de Manningham tarafından febricula olarak tanımlanan bir hastalık, KYS'una dair ilk açık ifade olarak kabul edilebilir⁶.

1954'de Amerikadaki Thallahassee şehrinde yaşları 15-55 arasında olan kadınlardan oluşan 460 vakalık bir epidemiy görüldü. O zamanlar şehir nüfusuna (60.000) göre 460 vaka büyük bir rakamdı. Hastalığın epidemik tabiatına bakılarak bu vakaların çoğu polio olarak rapor edildi. 9 Mayıs 1956'da Floridalı bir epidemiyolojist olan Dr.James Bond,

* : İnönü Ün. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı - Malatya

aşağı körfez sahillerinde bulunan yaklaşık 2000 nüfuslu Punta Gorda halkında 1954-Thallahassee'de görülen hastalık tablosuna benzeyen toplam 64 vaka ortaya çıktığını, bu kişilerin servikal ve torasik omur kaslarında ve omuzda şiddetli, tekrarlayıcı tabiatla ağrılardan, şiddetli başağrılarından, koordinasyon bozukluğundan, geçici motor ve duyuşal sinir disfonksiyonlarından yakındıklarını; fizik bulgu olarak nistagmus, pozitif Romberg, asimetrik hiperaktif derin tendon refleksi ve bir vakada da düşük ayak tespit edildiğini ve rutin laboratuvar testlerinde anormal bir bulguya rastlanmadığını bildirerek hastalık kontrol merkezinden (CDC) yardım istedi. Sonraki yıllarda kas zayıflığı ve duyarlılığı ile, hafıza ve mental bozukluklarla ve diğer semptomlarla seyreden yeni epidemiler görülmüş, 1988'de CDC'nin tavsiyesi üzerine hastalığa kronik yorgunluk sendromu ismi verilmiş ve teşhis kriterleri belirlenmiştir⁸.

Epidemiyoloji

KYS vakaları genellikle sporadiktir. Yakın kontakla kişiden kişiye bulaşmaz. Ancak bazen bir aile veya çalışma grubunda birkaç KYS vakasına rastlanabilir⁹. Sporadik vakalara ilaveten 1948'de İceland'da, 1955'de Londra Royal Free hastanesinde, 1985'de Nevadanın Thaeo gölü çevresinde kaydedilenler başta olmak üzere çoğu ABD'de ve diğer ülkelerde etyolojik etkeni tanımlanamayan ve benzer semptomlarla seyreden epidemik vakaları görülmüş, literatürler yeniden gözden geçirilince son 60 yılda epidemik neuromyastenia olarak rapor edilmiş 60'tan fazla epidemik olduğu¹⁰ ve o zamandan beri: İceland hastalığı, Akureyri hastalığı, Royal free hastalığı, epidemik vejetatif nörit, akut infektif ensefalomyelit, epidemik myasteni, myaljik ensefalopati, poliomyelitte benzer hastalık isimleri ile tanınmış ve son yıllarda bildirilen post-viral yorgunluk, kronik mononükleoz benzeri hastalıkların da KYS olabileceği düşünülmüştür¹¹. KYS'da immünolojik anomaliler tespit edilmesi üzerine hastalığa kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu da denilmektedir¹²⁻¹⁵.

Kronik yorgunluk oldukça sık rastlanan bir şikayettir, ancak ne kadarının KYS'una bağlı olduğu tespit edilemez. Yapılan kısıtlı çalışmalarda KYS prevalansının 100.000'de 7.6-37.1 olduğu bildirilmiştir¹⁶.

İlk bildirilen vakaların demografik verileri incelenerek KYS'unun genç, eğitimli işadamlarında ve kadınlarda daha çok görülmesi nedeniyle

hastalığa "Yuppie flu (Young Urbane Professional People flu - Genç, kültürlü işadamları gribi" adı verilmiş ancak son zamanlarda her sosyoekonomik grupta ve her yaşta kadın ve erkekte, hatta çocuklarda, görüldüğünü bildiren raporlar yayınlanmıştır^{2,3,5}.

Etyopatogenez

KYS'unun patojenezi epidemiyolojisi kadar iyi bilinmemektedir. Hastalığın ortaya çıkmasına neden olan bazı etken ve presipitan faktörler ileri sürülmüş ve etyolojiyi açıklayan teoriler üretilmiştir. KYS'lu hastalarda normal popülasyona (%17) göre daha yüksek oranda (%50-80) allerji anamnezi tespit edildiği¹⁷, depresif hastalarda KYS'unun daha fazla görüldüğü¹⁸⁻²⁰, organofosfat insektisitlerle^{3,21}, çalışma yerinde bulunan zararlı maddelerle ve yetersiz havalandırma³ ile KYS arasında ilişki bulunduğu bildirilmiş ve allerji, psikiyatrik travma ve kimyasal maddelerle temas sonucunda KYS'unun presipite olabileceği öne sürülmüştür. Jason ve ark²², ları 1474 hemşire arasında yaptıkları bir araştırmada hemşirelerin %6'sının 6 aydan uzun süren debilizan yorgunluktan şikayet ettiklerini tespit etmiş ve hemşirelerin risk grubu olabileceğini bildirmişlerdir.

KYS'unun etyopatogenezinde etkili faktörleri ve bunları destekleyen delilleri şöyle özetleyebiliriz:

1. İnfeksiyon teorisi

Hastalığın akut şekilde başlaması, grip gibi bir viral hastalık sonrasında persistan yorgunluğun ortaya çıkması nedeniyle dikkatler infeksiyon hastalıklarına yoğunlaşmış ve brusellozis, hepatit, mononükleozis ve Lyme hastalıklarının KYS'unu başlatabileceği öne sürülmüştür²³.

KYS'unu herhangi bir virüsün, bakterinin veya parazitin başlatabileceği bilinmekle birlikte çalışmalar daha çok virüsler üzerine yoğunlaşmış ve KYS ile viral hastalıkların yakından ilgili olduğunu gösteren bazı deliller elde edilmiştir. Etiyolojik ajan olarak herhangi bir virus gösterilmemiş olmasına rağmen en az 9 RNA ve DNA virüsü hastalıktan sorumlu tutulmaktadır. Bu virüsler arasında influenza virus, hepatit B virus, Coxsackie B virus, bazı herpesviruslar (EBV, CMV, HSV tip 1 ve 2, Varicella-Zoster virus, HHV-6 ve HHV-7), retroviruslar ve enteroviruslar hastalıkla yakın ilgili görülmektedir. KYS'lu hastalarda retrovirüslerle karşı sirkulan antijenler ve IgM kompleksleri, çeşitli otoantikörlerde artma; bazı herpesviruslara karşı

oluşan IgG antikorları titresinin, (viral reaktivasyonun bir indikatörü kabul edilen) anti-IgM antikorlarının arttığı, periferik kanda mononükleer hücrelerde HHV-6 antijenleri ve lenfositlerde HHV-6 DNA tespit edildiği, CD8⁺ hücrelerinde aktivasyon, supresör CD8⁺ hücrelerinde (CD11b⁺) azalma ve naturel killer hücrelerin fonksiyonlarında azalma olduğu tespit edilmiştir. Akut viral hastalıklarda CD8⁺, CD8⁺CD11b⁺, CD8⁺ CD38⁺, CD8⁺ DR38⁺ ve NK hücreleri artmaktadır. KYS'unda CD8⁺CD11b⁺ ve NK hücrelerinde azalma dışında diğer bulgular akut viral hastalıklarda da tespit edilir²¹. Bu bulgular etyolojik ajanın bir virus veya diğer bir enfeksiyöz ajan olabileceğini, immün sistemin virüs, düşük NK sayısı ve düşük sitotoksosite nedeniyle sürekli stimülasyona uğradığını ve üretilen sitokinlerin (interlökin-1, interlökin-2, tümör nekroz faktör ve interferonlar) KYS'daki semptomlara neden olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca KYS'unda glukokortikoid eksikliği tesbit edilmiş, nörotransmitter değişimleri ve/veya nöroendokrin regülasyonun virüs tarafından indüklenebileceği öne sürülmüştür²⁵. İmmün aktivasyonu tesbit etmek amacıyla T hücre altgrupları, mitojenik cevap ve sitokin üretimi araştırılmış, Tablo I'de gösterilen bulgular elde edilmiştir.

Vaka-kontrol çalışmaları sonucunda bazı KYS'lu hastalarda IgG sınıfı human herpesvirus tip 6 (HHV-6) antikorlarında ve periferik kan mononükleer hücrelerde HHV-6 DNA'sına karşı otoantikor seviyelerinde artma²⁶⁻²⁸, Epstein-Barr virusunun viral kapsid antijenine spesifik IgG₃ antikorlarında (EBV VCA-IgG₃) ve EBV-VCA IgM antikorlarında artma, early antijenine karşı oluşan antikor (EA-Ab) titresinde yükselme²⁸ saptanmasına karşılık nükleer antijenlerine karşı oluşan antikorlara (EBNA) ve K antijenlerine karşı antikorlara rastlanmadığı, EBNA-1/EBNA-2 oranının azaldığı, viral DNA polimerazın DNase'ına karşı antikorlar oluştuğu, kas biyopsi örneklerinde EBV DNA tespit edildiği ve enteroviruslara karşı antikorların kontrollere göre hastalarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca miyaljiden şikayet eden hastaların kaslarında enteroviral RNA ve viral proteinleri tespit ettiklerini bildiren araştırmacılar da vardır²⁹. Bu araştırmaların birçoğu teyid edilmemiş veya aksi iddia edilmiştir^{30,31}.

KYS'una virüslerin neden olabileceği düşünülmekte, fakat etken izole edilememektedir. Bu olayı açıklamak üzere "hit-and-run" hipotezi ileri sürülmüştür. Buna göre bir virüs konak vücuduna girmekte ve KYS'una neden olan immünolojik

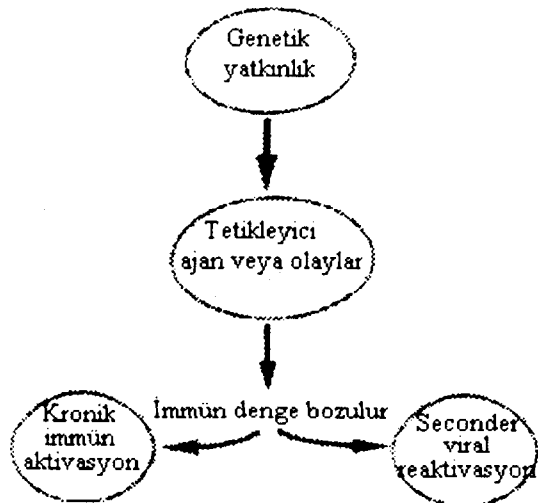
olayları başlattıktan sonra elimine olmaktadır²⁴.

KYS'lu hastaların periferik kan hücrelerinden HHV-7 izole edilmiştir³².

Hepatitis C virus ve KYS arasında ilişki bulunamamıştır³³.

2. İmmünolojik teori

KYS'unda bazı immünolojik değişiklikler gösterilmiştir (Tablo I). En belirgin bulgular hafif immünglobulin altsınıflarında (özellikle IgG₁ ve IgG₃'de) ve NK hücrelerinin hem altgruplarında (CD56⁺) hem de sitotoksik aktivitesinde azalmadır³⁴. B hücrelerinde immünglobulinlerin sentezinin azalmasına hücrel immün regülasyon bozukluğunun neden olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışma gruplarıncı CD8⁺ T-hücrelerinde CD38 ve HLA-DR gibi aktivasyon marker'larının arttığı buna karşılık supresör CD8⁺ T hücre fenotipi ile ilgili bir yüzey marker'ı olan CD11b⁺ proteinlerinin azaldığı bildirilmiştir^{24,35,36}. Bazı araştırmacılar KYS riskini HLA-DQ3, HLA-DR5 ve HLA-DR4 pozitif kişilerde sırasıyla 1:8, 1:8 ve 1:6 olarak tespit etmişler, hastalığın genetik orijinli olabileceğini ve birçok potansiyel stimülusun immünolojik olarak olayı tetikleyebileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁴ (Şekil 1). KYS'da görülen immünolojik özellikler hastalığın birçok semptomlarının lenfokinlerin, interlökinlerin ve ateşe, miyaljilere ve yorgunluğa sebep olan maddelerin disregülasyonu sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir²⁵. NK hücrelerinin aktivite seviyesi ile KYS'u şiddeti arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmacılar¹⁵ bulunmasına rağmen,



Şekil 1. KYS'u patogenezi.

ne yazık ki, immün anormalliklerin derecesi ile ne şikayetlerin ağırlığı ne de bu anormalliklerin KYS'a spesifik olduğu henüz doğrulanmamıştır. Depresyonlu hastalarda da NK hücre azalması ve KYS'da bildirilen diğer anormallikler bulunur.

3. Myopati teorisi

Hastalığın karakteristik semptomları uzun süren genel yorgunluk, kas güçsüzlüğü, myalji ve ekzersiz sonunda uzun süren yorgunluktur. Bu nedenle bazı araştırmacılar bu semptomlara kas anomalisinin sebep olup olamayacağını incelemiştir. KYS'lu hastaların kas histolojisi, venöz kandaki iskelet kası sitoplazmik enzimleri ve elektromyografileri incelenmiş ve herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır. Bazı araştırmacılar ise; 1) iskelet kaslarında aşırı intrasellüler asidoz³⁹, 2) kas liflerinde inflamatuvar infiltrasyon olmadan nekroz⁴⁰, 3) kas protein sentezinde bozulma⁴¹, 4) krista sayısında artma nedeniyle mitokondrilerin bol bölmeli, pleomorfik görünüm alması⁴², 5) kas biyopsilerinde enterovirus RNA'si²⁹, ve 6) iskelet kaslarında intrasellüler ATP konsantrasyonunda azalma⁴³ tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu bulguların patojenik rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Son yıllarda yapılan

bir çalışmada da KYS'unda "acylcarnitine" eksikliği olduğu saptanmıştır⁴⁴. Karnitinin mitokondri içine uzun zincirli yağ asitlerini taşıdığı ve mitokondri içinde koenzim A (CoA)/acyl-CoA oranını ayarladığı bilinmektedir. Karnitin eksikliğinde enerji metabolizması bözülür ve mitokondri içinde toksik acyl-CoA bileşikleri birikir.

Klinik bulgular

KYS'unda en belirgin bulgu kronik yorgunluktur (Tablo II). Daha önceden yorgunluk anamnezi olmayan bir kişide yeni başlayan ve persistan veya tekrarlayıcı, debilizan yorgunluk yada kolay yorulma şikayeti tesbit edilir. Yorgunluk şikayeti yatak istirahati ile azalmaz ve hastalık periyodu sırasında en az 6 ay süre ile hastanın günlük aktivitesi %50'nin altına düşer. Yorgunluk yanında hastalık süresince dalgalanmalar gösteren, fakat ilerleme göstermeyen birçok subjektif bulgular da tespit edilir. Hastalığı başlatan her ne olursa olsun ortadan kalkar, fizik muayene tipik olarak normaldir. Hastalar genellikle ateş hissettiklerinden yakınır ancak çok azında yüksek ateş saptanır. Eklem ağrılarından şikayet edilir fakat eritem, efüzyon veya hareket kısıtlanması tespit edilemez. Kaslar kolayca yorulmasına karşılık kas kuvveti, biyopsileri ve

Tablo I. KYS'da tesbit edilen immünolojik bulgular^{24,34-38}

Hümmoral immün cevaplar

- Viral proteinlere karşı antikor seviyelerinde artma
- EBNA veya EBNA-1 antikorları düşük seviyede veya negatif
- EBNA-1 / EBNA-2 oranında azalma
- Parsiyel hipogamaglobulinemi
- Dolaşan immün komplekslerde artma (kontrollerde %2 iken KYS'da %34 dür)
- Mitojenle stimüle edilen lenfositlerde in vitro immünglobulin salınmasında azalma

Lenfokin ve interlökin cevapları

- Lökosit 2'-5'-oligoadenylate synthetase`ının azalması
- Lökosit RNase L aktivitesinde artma
- Serumda sIL-2R seviyesinde artma
- Periferik kan PNL`de HLA-DR ve interlökin-2R marker`larının aktive olması
- Mitojenle stimüle edilen lenfositlerde in vitro interlökin-2 sentezinde azalma
- Mitojenle stimüle edilen lenfositlerde immün μ -interferon sentezinde azalma
- Geç tip hipersensibilite deri testlerinin negatifleşmesi

Lenfosit sayı ve fonksiyonu

- Helper/supresör oranında artma
- İn vitro Ig sentezinin supresyonunda artma
- NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesinde azalma
- EBV`üne spesifik sitotoksik T hücresi aktivitesinde azalma

elektromyogramları normaldir. Bazen hafif lenfadenite rastlanır fakat gerçek bir lenfadenit değildir. Lenf bezi biyopsilerinde sadece reaktif hiperplazi görülür.

Rutin hematolojik ve biyokimyasal testlerin hepsi tipik olarak normaldir. Hastalarda düşük titrede pozitif antinükleer antikorlara, hafifçe yüksek dolaşan immün komplekslere, veya parsiyel hipogammaglobulinemiye rastlanır.

KYS'lu birçok hasta şikayetleri nedeniyle kısmen veya tamamen iş göremez hale gelir. Daha önceden hayat dolu, üretken ve başarılı bireylerin hayat şekillerinde ve mesleki aktivitelerinde ağır kısıtlamalar yapan semptom ve belirtiler ortaya çıkar¹⁵. Dış görünüşleri tamamen sağlıklıdır, hastalık hastası sanılırlar. Akrabaları ve iş arkadaşları işten kaçmak için böyle davrandığını iddia ederler. Hastalar hayal kırıklığı, öfke ve depresyon kısır döngüsü içindedir. KYS'unda ilerleme görülmez, zamanla remisyona uğrar. Yüksek oranda uzayan debilite ortaya çıkabilir.

Tablo II. KYS'unda rastlanan semptomlar ve yüzdeleri^{3,6,15,16}

Semptomlar	Hastalar(%)[†]
Kronik yorgunluk/Kolay yorulma	100 (15)
Konsantrasyon azalması/güçlüğü	90-100 (10)
Baş ağrısı	60-90 (20)
Boğaz ağrısı	60-85 (15)
Duyarlı lenf bezleri	60-80
Kas ağrıları	80
Uyku bozuklukları	70-80 (10)
Eklem ağrıları	50-75
Ateşlenme	50-75
Psikiyatrik problemler	65
Allerjik rahatsızlıklar	65 (17)
Abdominal kramplar	40
Kilo kaybı	20
Döküntü	10
Nabız hızlanması	10
Kilo alma	5
Göğüs ağrıları	5
Gece terlemeleri	5

[†] : Parantez içindeki rakamlar kontrol grubu verileridir.

Teşhis

KYS, kronik yorgunluk yanında diğer semptom ve bulgularla klinik olarak tanımlanan bir hastalıktır¹⁷. CDC tarafından 2 major ve 14 minor

teşhis kriteri belirlenmiştir (Tablo III). Minor kriterler 11 semptom ve 3 fizik muayene bulgusundan oluşur. KYS teşhisi için heriki major kriter yanında a) 11 semptom kriterinden 8'inin veya b) 6 semptom kriteri ile birlikte 3 fizik muayene kriterinden 2'sinin bulunması gerekir. Bu kriterler araştırma amacı ile kullanılabilir ancak rutin klinik kullanım için pratik değildir. Ne hekimin birçok hastalığı ekarte etmek için zamanı ne de hastaların masrafları karşılayacak parası vardır.

KYS'unun sayısız somatik ve psikosomatik sebepleri olması nedeniyle birçok klinik durumdan çok farklı olan özellikleri ve prognozunu ayırt etmek, laboratuvar test sonuçları ile klinik problem arasında ilgi kurmak amacıyla kombine klinik ve multidisipliner çalışmaların yapılması gerekir¹⁸. Bu nedenle aile hekimlerinin, pediatriyenlerin ve dahiliyecilerin hastalığın farkında olmaları gerekir.

Tablo III. KYS - CDC teşhis kriterleri⁸.

I. Major kriterler

1. En az 6 aydır devam eden kronik debilizan yorgunluk,

2. Kronik yorgunluğun diğer sebeplerinin ekarte edilmesi. Anamnez, fizik muayene, uygun laboratuvar testlerinin yapılması gerekir.

II. Minor kriterler

A. Semptom kriterleri

1. Hafif ateş (hasta tarafından ölçülen oral ateş 37.6-38.6°C) veya titreme

2. Boğaz ağrısı

3. Ağrılı servikal veya aksiller lenfadenopati

4. Açıklanamayan genel kas zayıflığı

5. Kas rahatsızlığı veya myalji

6. Eksersiz sonrasında (genellikle 24 saatten fazla) uzayan genel yorgunluk (hastalık öncesinde kolayca tolere edilir)

7. Yaygın baş ağrıları

8. Şişme veya eritemsiz migratuvar artralji

9. Nöropsikiyatrik şikayetler (fotofobi, geçici skotomlar, unutkanlık, düşünme ve konsantrasyon güçlüğü, depresyon)

10. Uyku bozukluğu (insomni/hipersomni)

11. Ana semptomların birkaç saat-birkaç günde ortaya çıkması

B. Fizik muayene kriterleri

1. Düşük derecede ateş: Oral 37.6-38.6°C

2. Noneksüdatif farinjit

3. (En az 2 cm çapında) palpabl ve duyarlı servikal yada aksiller lenfadenopati.

Tedavi

Kognitif, psikolojik, farmakolojik ve immüno-modülatör yaklaşımlar yalnız başına veya kombinasyon halinde kullanılmıştır.

1. KYS'u için özel bir koruyucu önlem veya tedavi edici drog bulunmamaktadır. Antiviral acyclovir ile tedavi denemeleri başarısız olmuştur. Hastalara dengeli beslenmeleri, stresten kaçınmaları ve düzenli ekzersiz yapmaları tavsiye edilir. Ağrı ve diğer semptomlara yönelik tedavi uygulanabilir.

2. Yüksek doz **gama globulin** verilmesi ile KYS bulgularında geçici iyileşme elde edilir.

4. Depresif KYS'lu hastalarda (doxepin ve fluoxetin gibi) antidepresanların kullanılması ile yorgunluk, baş ağrısı, ve diğer semptomlar önenebilir. Monoamin oksidaz inhibitörü (Phenelzine gibi) antidepresanların daha yararlı olduğu öne sürülmüştür.

5. KYS'da immün anomaliler, lökosit 2'-5' oligoadenylate sentetase aktivitesinde azalma ve viruslarla ilgi tespit edilmesi sebebiyle son yapılan çalışmalarda antitümör, geniş spektrumlu antiviral ve biyolojik immünmodülatör özelliği olan, ayrıca lökosit 2'-5' oligoadenylate sentetase aktivitesini aktive eden çift zincirli RNA (dsRNA) ile tedavi denemelerinde başarılı sonuçlar alındığını bildiren araştırmacılar vardır.^{26,38} Çift zincirli RNA yapısında olan Poly(I).Poly(C₁₂U)'nun kognitif bozuklukları düzelttiği, tolere edilen ekzersiz miktarını ve süresini artırdığı, NK sayısını artırdığı, monositleri aktive ettiği, HHV-6 ve HIV'in replikasyonunu önleyerek immünyetmezliklerde klinik, immünolojik ve virolojik etkileri olduğu gösterilmiştir.^{26,38,19} Günde 3 kez 400 mg verilen Poly(I).Poly(C₁₂U) (Ampligen, HEM Pharmaceuticals, Rockville,MD) ile tedavi sırasında önemli bir toksik etki ve antikor oluşumu görülmemiştir.²⁶

6. **Asetil karnitin**'in mitokondriyal enerji üretimini ve intramitokondriyal CoA/acyl-CoA oranını module ederek Alzheimer hastalığında hafıza kaybı ve kognitif yeteneği artırdığı gösterilmiş ve KYS'unda da nöropsikiyatrik şikayetleri azaltmak amacı ile kullanılabileceği bildirilmiştir.¹¹

7. Kognitif davranış tedavisi ile yorgunluk, somatik semptomlar ve psikiyatrik semptomlar düzelir.^{20,15}

8. KYS'unda su metabolizmasında bozukluk ve hafif santral adrenal yetersizlik saptanır. Bunun nedeni kortikotropin releasing hormon eksikliğidir. Santral serotonerjik yolun hipotalamik-hipofizer-adrenal aks üzerine modülatör etkileri vardır. Serotoninin patofizyolojik etkileri uptake'inin inhibe edilmesi

ile önenebileceği öne sürülmüş ve sinoptosomal serotonin uptake'ini inhibe eden ve in vivo serotonin uptake'ini bloke eden **sertralin** (günde 50 mg, 6 ay) verilerek hastalık semptomlarında azalma gözlenmiştir.⁵⁰

9. **Kutapressin** (KU, Schwarz Pharma, Milwaukee, WI) porsin karaciğer ekstresinden elde edilen bir drogdur. Hücre kültürlerinde HHV-6 enfeksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.^{51,52} Günde 2 ml i.m verilmesi ile hastaların %74'ünde hastalık semptomlarında azalma tespit edilmiştir.⁵²

Bu şekilde tedavi denemeleri yayınlanmış olmasına rağmen etkili bir tedavi şekli gösterilememiş ve çift-kör kontrollü çalışmalarla etkili olduğu kanıtlanamamıştır.⁵³ Birçok araştırmacı kendi klinik çalışma sonuçlarına göre (tek tek ya da kombine halde) kognitif, psikolojik, farmakolojik ve immünmodülatör yaklaşımları tavsiye etseler de günümüzde daha fazla multidisipliner çalışmalara ihtiyaç vardır.⁵³

KAYNAKLAR

1. Levine PH. Chronic Fatigue Syndrome: Current Concepts. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):1-2.
2. Bell DS, Bell KM, Cheney PR. Primary Juvenile Fibromyalgia Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):21-3.
3. Chester AC, Levine PH. Concurrent Sick Building Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome: Epidemic Neuromyasthenia Revisited. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):43-8.
4. Johnson SK, DeLuca J, Fiedler N, Natelson BH. Cognitive Functioning of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):84-5.
5. Levine PH. Summary and Perspective: Epidemiology of Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):57-60.
6. Straus SE. Chronic Fatigue Syndrome. In: Grobach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious diseases. W.B.Saunders Co. 1992;1356-9.
7. Henderson DA. Reflections on Epidemic Neuromyasthenia (Chronic Fatigue Syndrome). Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):3-6.
8. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic Fatigue Syndrome: a working case definition. Ann Intern Med 1988;108:387-9.
9. Gunn WJ. Epidemiology of Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):10.
10. Levine PH. Epidemic Neuromyasthenia and

Chronic Fatigue Syndrome: Epidemiological Importance of a Cluster Definition. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):16-20.

11. Briggs NC, Levine PH. A Comparative Review of Systemic and Neurological Symptomatology in 12 Outbreaks Collectively Described as Chronic Fatigue Syndrome, Epidemic Neuromyasthenia, and Myalgic Encephalomyelitis. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):32-42.

12. Levine PH, Atherton M, Fears T, Hoover R. An Approach to Studies of Cancer Subsequent to Clusters of Chronic Fatigue Syndrome: Use of Data from the Nevada State Cancer Registry. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):49-53.

13. Potaznick W, Kozal N. Survey of the Ocular Manifestations of Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):87.

14. Keller RH, Lane L, Klimas N, Reiter WM, Fletcher MA, van Riel F, et al. Association Between HLA Class II Antigens and the Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):154-6.

15. Ojo-Amaize EA, Conley EJ, Peter JB. Decreased Natural Killer Cell Activity Is Associated with Severity of Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):157-9.

16. Llyd A, Hickie I, Boughton CR, et al. Prevalance of "Chronic Fatigue Stndrome" in an Australian population. *Med J Aust* 1990;153:522-8.

17. Jónes JF, Straus SE. Chronic Epstein-Barr virus infection. *Annu Rev Med* 1987;38:195-209.

18. Ray C. Interpreting the role of depression in Chronic Fatigue Syndrome. In: Jenkins R, Mowbray JF, eds. *Post-viral fatigue syndrome*. New York: John Wiley and Sons 1991;93-116.

19. Pepper CM, Doscher C, Hirsch M, Guadino HE, Coyle PK, Krupp LB. Comparison of the Psychiatric and Psychosocial Profiles of Patients with Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis, and Major Depression. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):86.

20. Friedberg F, Krupp LB. A Comparison of Cognitive Behavioral Treatment for Chronic Fatigue Syndrome and Primary Depression. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):105-10.

21. Behan PO, Haniffah BAG. Chronic Fatigue Syndrome: A possible Delayed Hazard of Pesticide Exposure. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):54.

22. Jason LA, Taylor SL, Johnson S, Goldston S, Salina D, Bishop P, et al. Estimating Chronic Fatigue Syndrome - Related Symptoms Among

Nurses: A Preliminary Report. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):54.

23. Coyle PK, Krupp LB, Doscher C, Amin K. *Borrelia burgdorferi* Reactivity in Patients with Severe Persistent Fatigue Who Are from a Region in Which Lyme Disease Is Endemic. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):24-7.

24. Levy JA. Viral Studies of Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):117-120.

25. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, 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.

26. Strayer DR, Carter WA, Brodsky I, Cheney P, Peterson D, Salvato P, et al. A Controlled Clinical Trial with a Specifically Configured RNA Drug, Poly(I).Poly(C₁₂ U) in Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):88-95.

27. Buchwald D, Cheney PR, Peterson DL, et al. A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpesvirus type 6 infection. *Ann Intern Med* 1992;116:103-13.

28. Ablashi DB, Zompetta C, Lease C, et al. Human herpesvirus-6 (HHV-6) and chronic fatigue syndrome. *Can Dis Wkly Rep* 1991;17SI:33-7.

29. Archard LC, Bowles NE, Behan PO, Bell EJ, Doyle D. Postviral fatigue syndrome: persistence of enterovirus RNA in muscle and elevated creatine kinase. *J R Soc Med* 1988;81:326-9.

30. Heneine W, Woods TC, Sinha SD, Khan AS, Chapman LE, Schonberger LB, et al. Lack of Evidence for Infection with Known Human and Animal Retroviruses in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):121-5.

31. Gow JW, Behan WMH, Simpson K, McGarry F, Keir S, Behan PO. Studies on Enterovirus in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 1):126-9.

32. Berneman ZN, Gallo RC, Ablashi DV, et al. Human herpesvirus 7 (HHV-7) strain J1: Independent confirmation of HHV-7. *J Infect Dis* 1992;166:690-1.

33. Dale JK, Bisceglia AM, Hofnagle JH, Straus SE. Chronic Fatigue Syndrome: lack of association with hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 1991;34:119-21.

34. Grufferman S, Levine PH, Eby NL, Muldoon SB, Huang MS, Whiteside TL, et al. Results of an

Investigation of Three Clusters of Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):55.

35. Barker E, Fujimura SF, Fadem MB, Landay AL, Levy JA. Immunologic Abnormalities Associated with Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):136-41.

36. Patarca P, Klimas NG, Lutgendorf S, Antoni M, Fletcher MA. Dysregulated Expression of Tumor Necrosis Factor in Chronic Fatigue Syndrome: Interrelations with Cellular Sources and Patterns of Soluble Immune Mediator Expression. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):147-53.

37. Bates DW, Buchwald D, Lee J, Doolittle T, Kornish J, Rutherford C, et al. Laboratory Abnormalities in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):86.

38. Suhadolnik RJ, Reichenbach NL, Hitzges P, Sobol RW, Peterson DL, Henry B, et al. Upregulation of the 2-5A Synthetase/RNase L Antiviral Pathway associated with Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):96-104.

39. Arnold DL, Bore PJ, Radda GK, Styles P, Taylor DJ. Excessive intracellular acidosis of skeletal muscle on exercise in a patient with a post-viral exhaustion/fatigue syndrome. A ³¹P nuclear magnetic resonance study. Lancet 1984;1:1367-9.

40. Behan PO, Behan WMH, Bell EJ. The postviral fatigue syndrome-an analysis of the finding in 50 cases. J Infect Dis 1985;10:211-22.

41. Edwards RHT, Newham DJ, Peters TJ. Muscle biochemistry and pathophysiology in postviral fatigue syndrome. Br Med Bull 1991;47: 826-37.

42. Behan WMH, More IAR, Behan PO. Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome. Acta Neuropathol 1991;83:61-5.

43. Wong R, Lopaschuk G, Zhu G, et al. Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. In vivo assessment by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. Chest 1992; 102(6):1716-22.

44. Kuratsune H, Yamaguti K, Takahashi M, Misaki

H, Togawa S, Kitani T. Acylcarnitine Deficiency in Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):62-7.

45. Antoni MH, Brickman A, Lutgendorf S, Klimas N, Imia-Fins A, Ironson G, et al. Psychosocial Correlates of Illness Burden in Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):73-8.

46. Buchwald D, Pascualy R, Bombardier C, Kith P. Sleep Disorders in Patient Chronic Fatigue. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):68-72.

47. Bates DW, Buchwald D, Lee J, Kith P, Doolittle TH, Umali P, et al. A Comparison of Case Definitions of Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):11-5.

48. Jones J. Clinical and Multidisciplinary Research on Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):61.

49. Ablashi DV, Berneman Z, Strayer DR, Suhadolnik RJ, Reichenbach NL, Hitzges P, et al. Poly(I).Poly(C₁₂ U) Inhibits In Vitro Replication of Human Herpesvirus Type 6. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):113.

50. Behan PO, Haniffah BAG, Doogan DP, Loudon M. A Pilot Study of Sertraline for the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 1):111.

51. Ablashi DV, Berneman Z, Lawyer C, Komaroff A. Kutapressin Inhibits In Vitro Infection of Human Herpesvirus Type 6. Clin Infect Dis 1994;18 (Suppl 1): 113.

52. Steinbach T, Hermann W, Lawyer C, Montefiore D, Wagle S, Gawish A, et al. Subjective Reduction in Symptoms of Chronic Fatigue Syndrome Following Long-Term Treatment with a Porcine Liver Extract: A Phase I Trial. Clin Infect Dis 1994;18 (Suppl 1):114.

53. Buchwald D, Jones J, Levine PH. Summary: Clinical and Multidisciplinary Research on Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1994;18 (Suppl 1):115.

Yazışma adresi : Yrd.Doç.Dr.İ.Halil ÖZEROL
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Kl. Mikr. ABD
44300 Malatya