

KRONİK YORGUNLUK SENDROMU

Ayşe Willke*

Kronik yorgunluk sendromu (KYS) etiyolojisi bilinmeyen, kronik nonspesifik birçok semptomun bir kombinasyonudur. Bu semptomlar; aşırı yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük, subjektif ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, hassas lenf nodları, hafızada zayıflık, konfüzyon, depresyon, konsantrasyon güçlüğü ve diğer değişik bazı yakınmalardır. Hastalarda objektif patolojik fizik ve laboratuvar bulgular yoktur. Böyle hastaların bazılarında latent Epstein-Barr Virus (EBV) infeksiyonunun reaktivasyonunu gösteren bazı serolojik bulguların saptanması ve bu olguların yayınlanması üzerine 1985'den bu yana bu konuya ilgi artmıştır. Aynı nedenle bu tür yakınma ve serolojik bulgularla kendini gösteren sendroma kronik EBV sendromu, kronik mononükleoz, kronik mononükleoz benzeri sendrom, kronik aktif EBV infeksiyonu gibi isimler verilmiştir. Bugün için etiyolojide diğer birçok etkenin rol oynayabilmesi muhtemel olduğundan daha genel kapsamlı bir isim olan «kronik yorgunluk sendromu» denmesi CDC (Center for Disease Control, Atlanta, Georgia) tarafından önerilmektedir (5).

Kronik Yorgunluk Sendromunun Öyküsü

Klinisyen hekimlerin genellikle sebebini bulamadığı, uzun süren yorgunluk ve diğer yakınmalar bazı hastaları son derece rahatsız etmekte, adeta bıkırtmaktadır. Bu hastalar genellikle genç veya orta yaşlı kadın hastalardır ve genellikle eğitim düzeyleri yüksektir. Bu tür yakınmalarla gelen hastalara 1860'larda Beard tarafından «neurastenia» denmiştir. 1950'lerde KYS'lu kişilere kronik bruselloz tanısı koymak moda olmuştu. Daha sonra hipoglisemi, total allerji sendromu, fibrozit, kronik kandidiyoz gibi tanılar hep bu hastalar için kullanılan tanılardı (13).

* A.Ü. Tıp Fak., Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yrd. Doç. Dr.

1985'de KYS belirtileri olan hastaların bazılarında normal popülasyondakinden farklı olarak EBV'ye ait serolojik bulguların saptanması ile etiyolojiden EBV sorumlu tutulmuş ve sendroma da kronik mononükleoz denmiştir (7,14). Bu çalışmaların yayınlanması üzerine CDC'ye binlerce telefon ve mektup gelmiştir. Dünyanın değişik yerlerinden pek çok halktan kişi ve hekimler bu hastalık hakkında bilgi almak istemişlerdir (5). Çok sık görülen, nonspesifik belirtilerle kendini gösteren bu sendromun organik bir nedene bağlanması geniş ilgi uyandırmıştır.

Daha sonraki çalışmalar EBV'un etiyolojideki rolünü doğrulamış, ancak diğer etkenler kadar rolünün olabileceğini göstermiştir (5,6,10,13). Bugün için pek çok mikrobiyolojik, toksik hatta ruhsal etkenlerin KYS'na yol açabileceği düşünülüyor (5,13).

Kronik Yorgunluk Sendromunda Tartışmalı Etiyolojik Düşünceler

1 — Psikosomatik faktörler : Etiyoloji ile ilgili ilk hipotez KYS'lu kişilerdeki belirtilerin psikonörozun somatik yansımaları olduğu düşüncesidir. Bu hipotezi tam olarak reddetmek mümkün değildir, aksine destekleyen gözlemler vardır. 1950'lerde brusellozun KYS'nu pre-sipite ettiği düşüncesi öne sürülmüştür. Akut bruselloz kesin tanısından sonra hastalar incelenmeye ve izlenmeye alınmışlar; bazı hastalar iyileşirken, bazılarında hastalığın giderek düşkünleştiren yorgunluğa dönüştüğü görülmüştür. Ancak ikinci grupta brusellozun aktif infeksiyonuna ait objektif veriler çok az hastada saptanmıştır. Bu hastalarda gözlenen depresyonun brusellozun uzamış semptomlarına bağlı olup olmadığı tartışmalı olarak değerlendirilmiştir (13).

Bazı epidemik nöromyasteni salgılarında hastalar incelendiğinde bu hastalarda yüksek oranda nöroz saptanmıştır (12).

1957'de Asya gribi salgını sırasında influenzalı hastalarda psikonörotik bozuklukların hastalığın klinik seyri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Önceden depresyona eğilimli kişilerde influenza daha geç iyileşmektedir. Bazı psikolojik faktörlerin kişiyi postinfeksiyöz kronik yorgunluğa eğilimli hale getirdiği iddia edilmiştir.

Bütün bu veriler KYS ile psikonörozun uyuşmakta olduğu göstermekte ancak bu hastalardaki fizik ve immunolojik bozuklukları psikonöroz tam olarak açıklayamamaktadır (13).

2 — EBV ve kronik yorgunluk sendromu-EBV toplumlarında son derece yaygın infeksiyon yapan insan herpes viruslarından bir virustur. Duyarlı kişilerde primer infeksiyon genellikle belirtisiz ve infeksiyöz mononükleoz şeklinde seyrederek. Akut infeksiyondan sonra virus vücutta tükrük bezlerinde ve B lenfositleri içinde latent olarak kalır. Bazı kişilerin tükrüklerinden virusu sürekli veya zaman zaman izole etmek mümkündür. Diğer bir deyişle EBV'a bağlı kronik infeksiyonlar genellikle belirtisiz seyrederek (10). Daha çok immun yetmezliği olan kişilerde belirtili kronik EBV infeksiyonları ağır, klinik tablolar olarak görülebilmektedir (3,4,11,15).

1985'de Jones ve Straus ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarında akut infeksiyöz mononükleozu takiben gelişen daha hafif seyirli kronik yorgunluk, nöropsikolojik ve diğer nonspesifik belirtileri olan hastalarda EBV'un etken olabileceğini ileri sürmüşlerdir (7,14). Hemen hemen aynı tarihlerde Lake Tahoe'da çıkan epidemik nöromyasteni salgınındaki hastalarda da hastalık etiyolojisinde EBV'un sorumlu olabileceği düşünülmüştür (1). Çünkü her iki grup hastada da EBV infeksiyonunun reaktivasyonunu gösteren olağan dışı serolojik profil saptanmıştır. Şöyle ki; bu hastaların bir kısmında akut EBV infeksiyonunda saptanan anti-VCA (IgM), anti-EA gibi virusun viral kapsid antijenine ve «early» antijenine karşı antikorlar saptanmıştır, bir kısım hastalarda ise toplumdaki kişilerin çoğunda saptanan EBNA (Epstein-Barr nükleik asit) antijenine karşı antikorlarda yokluk tespit edilmiştir (7,14,9). Ancak sonraki çalışmalar EBV'la kronik yorgunluk sendromu arasındaki spesifik etiyolojik ilişkiyi doğrulamamıştır. Örneğin; bu hastalar EBV infeksiyonlarında etkin olması beklenen acyclovir ve benzeri ilaçlardan yarar görmemişlerdir (13). Ayrıca yine bu hastalarda EBV ile olan serolojik ilişki kadar sitomegalovirus, herpes simplex virus tip 1 ve tip 2, kızamık virusu gibi diğer bir çok virusla da serolojik ilişki saptanmıştır (6). Diğer yandan EBV serolojik bulguları ile klinik seyir arasında uyum gözlenmemiştir. Her iki çalışmadaki EBV ile ilişkili reaktivasyonu gösteren antikorlar diğer bir çok hastalıkta hatta sağlıklı kişilerde de bulunabilmektedir (10).

3 — İnsan herpes virusu tip 6 ve kronik yorgunluk sendromu-İn-san herpes virusu tip 6 (Human Herpes Virus Type 6, HHV 6) 1986'da tanımlanmıştır. Bu virus genellikle lenfoproliferatif hastalığı olanlardan izole edilmekte, moleküler özellikleri herpes virus ailesine benzemektedir. Lake Tahoe'daki KYS'lu hastaların bazılarının mononükleer lökositleri içinde de gösterilmesi HHV 6 ile bu sendrom arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu virusa karşı antikorlar hem diğer bazı hastalıklarda hem de sağlıklı kişilerde değişik oranlarda pozitif bulunmuştur. HHV 6'nın KYS'nun etyolojisindeki rolünün diğer virus ve virus dışı etkenler kadar olduğu tahmin edilmektedir (1,13).

4 — Kronik yorgunluk sendromunda immunolojik bozukluklar-KYS'lu hastaların bazılarında saptanan başlıca immunolojik bozukluklar şunlardır; EBV ve diğer virus antijenlerine karşı olağan dışı serolojik bulgulara ek olarak hafif IgA eksikliği ile ilişkili hipogamaglobulinemi, dolaşımda yüksek düzeyde immun kompleksler, T helper/Tsupresör oranında artış, natural killer (NK), hücrelerinde azalma, lökositlerin 2'5' oligoadenilat sentetaz enziminde artma, interferon ve interlökin 2 sentezinde azalma ve bunun gibi diğer bazı immunolojik bozukluklardır (2,6,7,9,14).

Straus'a göre; kronik yorgunluk sendromlu hasta gruplarının oldukça heterojen olması, bu sendromu tek bir etiyolojiye bağlamayı olanaksız kılar.

Belki de bu sendrom vücudun değişik fizik ve psikolojik irritanlara genel bir yanıtıdır. KYS'nun nedeni her ne ise toplumda sık görülen bir neden -veya nedenler- olmalıdır. Çeşitli akut infeksiyonlardan sonra her insanın benzer belirtileri göstermesi mümkündür. Bu belirtiler konakçının infeksiyonlara verdiği nonspesifik sistemik yanıtın sonucudur. Bu yanıtta inflamasyonun güçlü lenfokin ve mediatörleri rol oynar. Akut viral infeksiyonlarda ve KYS'unda görülen ortak semptomlar interferon tedavisi sırasında da oluşabilmektedir (8).

Birçok etken başlangıçta uygun olan ama bazı hastalarda sonlandırılmayan patolojik yanıtlar için tetiği çekebilir. Böyle olunca sendromun bulgularının devamı için olayı başlatan etkenin aktif rol oynamasını düşünmeye gerek yoktur (13).

Kronik Yorgunluk Sendromunun Tanısı

KYS'unun son yıllarda geniş bilgi uyandırması, EBV serolojisinin tanıda önemi olmadığının anlaşılması bu konuya bir açıklık getirme gereğini doğurmuştur. CDC 1988'de bir ekip oluşturarak KYS'unun tanı kriterlerini belirlemiştir. Sendromu tanımlayacak diagnostik bir test olmadığı için tanımlama daha çok klinik belirtiler ve bulgular temelinde yapılmıştır. Gerçek olguların saptanabilmesi ve benzer klinik tablo ile seyreden diğer hastalıkların atlanmaması için tanı kriterleri oldukça kısıtlı tutulmuştur (5).

KYS'nun tanı kriterleri :

A — Majör kriterler :

1 — Daha önceden benzer yakınmaları olmayan bir kişide yeni başlayan sürekli veya tekrarlayan düşkünleştirici yorgunluk veya kolay yorulma varsa ve istirahat ile geçmiyorsa, bu durum en az altı aydır ortalama günlük aktiviteyi % 50'nin altına düşürüyorsa.

2 — Benzer yakınmaları oluşturacak diğer durumlar hikaye, fizik muayene, uygun laboratuvar testleriyle ekarte edilebiliyorsa. Ekar-te edilmesi gereken durumlar şunlardır; maligniteler, otoimmün hastalıklar, lokalize infeksiyonlar (gizli apseler gibi), kronik ve subakut bakteriyel infeksiyonlar (Örn : Endokardit, Lyme hastalığı, tüberküloz), fungal hastalıklar (histoplazmoz, blastomikoz, koksidozomikoz gibi), paraziter hastalıklar (toksoplazmoz, giardiazis, amibiyazis, helmintik infestasyonlar), HIV infeksiyonları, yeni tanı konmuş veya öyküde kronik psikiatrik hastalıklar (endojen depresyon, histerik kişilik bozuklukları, şizofreni, veya majör trankilizanların, lityumun, antidepresif ilaçların uzun süre kullanımı gibi), kronik inflamatuvar hastalıklar (sarkoidoz, Wegener granulomatozu, kronik hepatit gibi), nöromusküler hastalıklar (multipl skleroz, myastenia gravis), endokrin hastalıklar (hipotroidi, Addison hastalığı, Cushing sendromu, diabetes mellitus), ilaç bağımlılığı veya alışkanlıklar (alkol, reçeteli ilaçlar, yasak ilaçlar), kronik medikasyon ve diğer toksik ajanların yan etkileri (kimyasal çözücüler, ağır metaller, pestisitler gibi), diğer bilinen veya tanımlanan kronik pulmoner, kardiyak, gastrointestinal hepatik, renal veya hematolojik hastalıklar.

Özgül laboratuvar testleri veya klinik ölçümler tanı için gerekmez, fakat önerilen bazı tetkikler şunlardır; hastanın kilosunun izlenmesi (% 10'dan fazla kilo kaybı diğer nedenleri düşündürmeli), sabah ve akşam vücut ısısının ölçülmesi, tam kan sayımı.

Ayrıcı tanı için; serum elektrolitleri, glukoz, BUN, kalsiyum, fosfor, total bilirubin, alkalen fosfataz, serum aspartat aminotransferaz, serum alanin aminotransferaz, kreatin fosfokinaz veya aldolaz, idrar tetkiki, posteroanterior ve lateral göğüs grafileri, ayrıntılı aileye ait ve kişisel psikiatrik öykü, eritrosit sedimentasyon hızı, antinökleer antikor, tiroid stümüle eden hormon düzeyleri, HIV antikor tanyini, orta güçte PPD deri testi ve kontrolleri.

Bu testlerden birinde bozukluk bulunduğunda böyle bir sonucu oluşturabilecek nedenler araştırılmalıdır. Başka bir neden bulunamazsa bu kriter tatmin edicidir.

B — Minör kriterler :

1 — Semptom kriterleri - Tam bir semptom kriteri tayinine gidebilmek için ortaya çıkan semptomun artan yorgunlukla birlikte veya ondan sonra başlaması en az 6 ay devam etmesi veya zaman zaman tekrarlaması gereklidir. Tek tek belirtiler birlikte veya ayrı olabilir. Bu semptomlar :

a — Hafif ateş - Oral ısı 37.5 - 38.6°C olmalı veya titremeler olmalı. Oral ısı 38.6°C'nin üstünde ise diğer hastalıklar araştırılmalıdır.

b — Boğaz ağrısı.

c — Ön ve arka servikal veya aksiller ağrılı lenf nodları.

d — İzah edilemeyen yaygın kas güçsüzlüğü.

e — Kaslarda rahatsızlık hissi ve myalji.

f — Önceden rahatlıkla yapılan ekzersizlerden sonra 24 saat veya daha uzun süren yorgunluk.

g — Önceden başağrısı varsa, ondan farklı tip, şiddet ve şekilde jeneralize başağrısı.

h — Eklemlerde şişlik ve kızarıklık olmadan gezici artraljiler.

1 — Belirtilen nöropsikolojik yakınmalardan bir veya birkaçı; fotofobi, geçici vizüel skotomlar, unutkanlık, aşırı gerginlik, konfüzyon, düşünmede güçlük, konsantrasyonda yetersizlik, depresyon.

j — Aşırı uyku veya uykusuzluk gibi uyku bozuklukları.

k — Semptom kompleksinin birkaç saat veya gün içinde gelişmesi.

2 — Fizik muayene kriterleri :

a — 37.6 - 38.6°C (oral) arasında ateş.

b — Noneksüdatif faranjit.

c — Ön ve arka servikal veya aksiller lenf nodlarının palpe edilmesi (Çapı 2 cm.den büyük lenf nodları diğer nedenleri düşündürmeli ve ileri tetkikler yapılmalıdır).

KAYNAKLAR

1. Barnes D M. : Mystery disease at Lake Tahoe challenges virologists and clinicians. Science; 234 : 541-542, 1986.
2. Caliguri M et al. : Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. J Immunol; 139 (10) : 3306 - 3313, 1987.
3. Greenspan J S et al. : Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral «hairy» leukoplakia, an AIDS associated lesion. New Eng J Med; 313 (25); 1565 - 1571, 1985.
4. Hanto D et al. : Epstein-Barr virus induced B-cell lymphoma after renal transplantation. New Eng J Med; 306 (15) . 913-918, 1982.
5. Holmes G P et al. : Chronic fatigue syndrome : A working case definition. Ann Intern Med; 108 : 387-389, 1988.
6. Holmes G P et al. : A cluster of patients with chronicmononucleosis-like syndrome : Is Epstein-Barr virus the cause? JAMA; 257 : 2297-2302, 1987.
7. Jones J F et al. : Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses : Elevated anti-early antigen antibodies. Ann Intern Med; 102 : 1-7, 1985.
8. Llyod A et al. : Interferon and myalgic encephalomyelitis. Lancet, 471, 1988.

9. Miller G et al. : Selective lack of antibody to a component of EB nuclear antigen in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 156 (1) : 26-35, 1987.
10. Merlin T L. : Chronic mononucleosis : Pitfalls in the laboratory diagnosis. *Hum Pathol*; 17 : 2-8, 1988.
11. Schooley R T et al. : Chronic Epstein-Barr virus infection associated with fever and interstitial pneumonitis. *Ann Intern Med*; 104 : 636-643, 1986.
12. Shelohow A. : Epidemic neuromyesthenia. In *Infectious Diseases* (Hoepflich P D ed) Harper and Row, Third edition, 1983. Philadelphia, p : 1421-1424.
13. Straus S E. : The chronic mononucleosis syndrome, *J Infect Dis*; 157 (3) : 405-412, 1988.
14. Straus S E et al. : Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus. *Ann Intern Med*; 102 : 7-16, 1985.
15. Sullivan J L et al. : Epstein-Barr virus associated hemophagocytic syndrome. Virological and immunopathologic studies. *Blood*; 65.(5) : 1097-1104, 1985.