

Kronik Yorgunluk Sendromu

Hüray FİDANER*

ÖZET

Kronik yorgunluk sendromu, hastalığın kökeni ve patogenezindeki gelişmeler açısından psikiyatristlerin çoğu için oldukça ilgi çeken bir konu olmuştur. Sendrom 19. yüzyılda bütünüyle ruhsal bir durum olarak bilinmekteydi ancak son yirmi yıl içinde konu ile ilişkili yeni biyolojik özellikler bulundu. Bütün bu bulgulara karşın sendromun etiyojisi ve patogenezi hala açık değildir. Bu yazının amacı kronik yorgunluk sendromunun etiopatogenezi ile ilgili yeni bulguların özetlenmesidir.

Anahtar Sözcükler: Kronik yorgunluk sendromu.

KLİNİK PSİKİYATRİ 1999;2:261-265

SUMMARY

Chronic Fatigue Syndrome

"Chronic fatigue syndrome" has become a very interesting topic recently for most of the psychiatrists, as a result of the new advancement about the origin and pathogenesis of the disease. This syndrome was described as a pure psychological condition in the nineteenth century but during last two decades new biological properties was found that are related with it. Despite of all those findings etiology and pathogenesis of the syndrome are still unclear. The aim of this paper is to summarize the new findings about etiopathogenesis of chronic fatigue syndrome.

Key Words: Chronic fatigue syndrome.

GİRİŞ

Sendrom denilince benzer belirtileri paylaşan farklı etiolojideki tablolar akla gelir. Bu yazıda gözden geçirilen kronik yorgunluk sendromu, aktivitede azalmanın yanısıra, romatizma, enfeksiyon ve nöropsikiyatrik belirtilerle giden bir tablodur. 19. yüzyıldan bu yana bilinmekle birlikte, tanım ve sınırları zaman içinde oldukça büyük değişim geçirmiştir. Yıllardır çeşitli biçimlerde tanımlanmış, önce salt ruhsal bir bozukluk olduğu söylenirken daha sonra elde edilen yeni bulgularla başka nedenler sorumlu tutulmuştur. Kesin nedenleri henüz anlayamamıştır.

Bu yazıda ağırlıklı olarak, "The American Journal of Medicine" adlı derginin Eylül 1998 Kronik yorgunluk sendromu özel sayısına konu olan ve yukarıda söz edilen çalışmalar gözden geçirilecektir. Bu konu birkaç yönden ilginçtir: Birincisi, bir tanı kategorisinin yıllar içindeki özgülleşme sürecini göstermektedir. İkincisi, uygulanan sağaltım yöntemleri yıllar içinde çok büyük aşama göstermediği halde neyin neden yapıldığına ve sonuçlarının daha iyi izlenebilme özelliğine iyi bir örnektir. Üçüncüsü, hekimlik özellikle ruh hekimliği alanında bazı müphem tanı gruplarının giderek daha iyi tanımlanabilir olmaları sürecini yansıtır.

Kronik yorgunluk sendromunun tanısız öncülünün "nevrazeni" olduğu söylenegelmiştir. 1869 yılında Amerikalı nörolog George Beard'ın tanımladığı, sinir sisteminin zorlanması sonucu ortaya çıkan fiziksel ve ruhsal yorgunluk, baş ve bedende müphem ağrılar,

* Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

uykusuzluk, hazımsızlık, çarpıntı ve ateş basması belirtileri ile gittiği bildirilen ve başlangıçta "Amerikan sinirliliği" olarak bilinen nevrasteni tanısı, kısa zamanda Avrupa'ya yayılmış ve orta sınıfta en popüler hastalığı olmuştur. Avrupa'da o dönemde egemen olan psikanalitik bakış açısının etkisiyle daha çok ruhsal kökenli olabileceği düşünülmüş, hatta psikanalitik sağaltımdan yarar göreceği bildirilmiştir. Aynı dönemde bu hastalık Asya ülkelerinde de kabul görmüş, ancak Avrupa'nın aksine fiziksel bir hastalık olarak ele alınmıştır. 1920-1930 yıllarında Japonya ve Çin'de bu tablo için özel tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Genel olarak bu sağaltım biçimleri istirahat, fizik tedavi gibi rehabilitasyon kürleri biçimindedir. Bunların en ünlüsü Japonya'daki Morita tedavileridir. 1950 yıllarında nöroloji kliniklerine başvuran hastaların %80-90 kadarına bu tanı konmaktadır (Fidaner ve Cimilli 1993). Popülaritesi 1938'den sonra azalan hastalığın yeniden benzer belirtilerle ve başka bir bakış açısı ve yeni bir isimle doğması için 1980'lerin gelmesi gerekmiştir. Yeni tablonun adı "kronik yorgunluk sendromu"dur. 1980'lerin ikinci yarısında konuya ilgi yeniden artmıştır. Yeni bakış açısı ise tablonun yaygın ve iyi huylu virütik salgınların ardından sık görülmesi nedeniyle daha biyolojiktir. Amerika'daki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tablonun araştırılması için uluslararası çalışma grupları oluşturmuştur.

Başlangıçtan bugüne geçirilen aşamalar ve ulaşılan sonuçlar oldukça dikkat çekicidir.

KRONİK YORGUNLUK SENDROMU NEDİR?

Bu konuda çalışan bir grup araştırmacı, kronik yorgunluk sendromunun diğer yorgunluklardan farklı olduğunu öne sürerek tablonun tanımı için operasyonel tanı ölçütleri geliştirmişlerdir.

Bir tabloya kronik yorgunluk sendromu denebilmesi için aralıksız en az altı ay süren yorgunluk hali tanımlanmalıdır. Ek olarak aşağıda sayılan sekiz belirtiden dört veya daha fazlasının tabloya eşlik etmesi gerekir:

1. Bellek ve konsantrasyonda bozulma
2. Boğaz ağrısı
3. Servikal ve aksiller lenf nodlarında hassasiyet
4. Kas ağrısı
5. Çoğul eklem ağrısı
6. Yeni başağrısı

7. Dinlendirmeyen uyku

8. Egzersiz sonrası bitkinlik

Tanı için ayrıca bu tabloyu açıklayacak ağır bir başka fizik hastalığın bulunmaması gerekir (Lee 1998).

Tablonun romatizma, endokrin sistem, bağışıklık sistemi ve nöropsikiyatrik belirtilerinin nedenlerini anlama çabaları sonucu yeniden isim değişikliği önerileri ortaya çıkmıştır. Çalışmalarda kronik sendrom ile hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) yol ilişkili bulunmuştur. Hastalarda otonomik düzensizliğin görülmesi, bağışıklıkta bozulma ve nöral kaynaklı hafif hipotansiyon bunun kanıtı sayılmıştır. Hatta bu tabloya AIDS'den esinlenerek "kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu" adını önerenler olduğu bildirilmektedir (Levine 1998a). Tablonun hedef organının beyin olduğu düşünülmekte, bu nedenle psikiyatrik ayırıcı tanı önem taşımaktadır.

Kronik yorgunluk sendromunun yeniden tartışılmaya başladığı 1980'lerin ortalarında bazı hastalarda Epstein Barr Virüs antibody titrasyonu yüksek bulunmuş ve tablo buna bağlanmaya çalışılmışsa da, bu virüsün tabloyu açıklamakta sanıldığı kadar özgül olmadığı, yapılan çalışmalarla kısa zamanda anlaşılmıştır. Ancak postvirütik olma ihtimali dışlanamamıştır. Tablonun lenfatik bir enzim sistemiyle (2-5 A synhetase/Rnase) ilişkili olduğu, hatta bu bilginin tanı testi geliştirmeye katkısının olacağı düşünülmüştür. 1989 yılından bu yana konu hakkında yıllık toplantılar düzenlenmektedir (Levine 1998b).

Kronik yorgunluk sendromunun epidemiyolojik durumu karışıktır. Birincisi, tanımlanmasıyla ilgili güçlükler vardır. İkincisi, belli bölgelerde daha çok tanımlanmaktadır. Yıllar içinde görülüş sıklığındaki belirgin azalma, ölçüt geliştirilerek tanının sınırlarının daha iyi çizilmesiyle ilişkili olabilir. Kadınlarda daha sık olduğu bilinmektedir. Irk, etnik, sosyoekonomik gruplar arasında fark bulunmamıştır. Tablo ortaya çıkmadan önce ruhsal stres bildirenlerin sayısının, viral enfeksiyon bildirenlerden fazla olması ilginçtir. Etkin egzersizin de başlatıcı olabildiği söylenmektedir.

Kronik Yorgunluk ile Kronik Yorgunluk Sendromunun Sınırları

Kendini yorgun hissetme yaygın bir belirtidir. Süre sınırlaması yapıldığında, kendisini en az bir aydır yorgun hissedenlerin %15-30 dolayında olduğu, süre altı aya çıkınca bu oranın %10-20 dolayında kaldığı gözlemlenmiştir. Altı aydır belirtilerin devam etmesi

halinde %1-3 dolayında düşük bir prevalans bulunmuştur. Epidemiyolojik çalışmaları etkileyen faktörlerden biri de kişinin şimdi veya geçirilmiş depresyon öyküsünün bulunmasıdır. Böyle öyküsü olanların katılması (yüzbinde 740) veya dışlanmasıyla (yüzbinde 75-200) prevalans değişmektedir. Örtüştüğü diğer hastalıklar arasında irritabl kolon, nevrasteni, fibromiyalji ve anksiyete bozuklukları sayılır. Artık nevrasteniden ayrı olarak düşünülmektedir. Tablo en çok psikiyatrik bozukluklarla birlikte görülür. Ancak hiçbir psikiyatrik sorunu olmayan kronik yorgunluk sendromu olguları da bildirilmiştir. Pür postviral kronik yorgunluk sendromu tablolarını bulmak üzere yapılan çalışmalarda ise tablonun nonspesifik virüs enfeksiyonlarından çok enfeksiyöz mononükleoz sonrası görülebildiği, bir aydan uzun yorgunluk tablosunun %73, altı aydan uzun tabloların %9 sıklıkta olduğu bildirilmiştir. Genel olarak çalışmaların çoğu, hastalığın heterojenitesine işaret etmektedir (Lloyd 1998).

Biyolojik Kanıtlar

Kronik yorgunluk sendromunun kendi başına bir enfeksiyon hastalığı olmadığı, kişiden kişiye geçmediği bilinmektedir. Ne olduğunu anlamak amacıyla biyolojik belirtilerin doğası araştırılmaktadır.

Aşağıda özetlenen bulgulardan da anlaşılacağı gibi merkezi sinir sistemi, endokrin sistem, immün sistem birbirlerini karşılıklı etkilemektedir. Bu süreçte ruhsal stresin de payı vardır. Stres, bağışıklık sistemini baskılamaktadır ve tablonun açıklanması karışık bir hale gelmektedir.

Geniş epidemiyolojik çalışmalarda saptanan özelliklerden birisi kronik yorgunluk sendromuyla nöral yolla oluşan hipotansiyonun tutarlı biçimde birlikte görülmesidir. Buna "nörokardiyojenik senkop", "vasodepressör senkop", "vasovagal senkop" da denmektedir. Kronik yorgunluk sendromu olan hastalarda pozisyonel uyarım yoluyla 5 dakika içinde sistolik kan basıncında 30 mm Hg ve daha fazla, diastolik kan basıncında ise 15 mm Hg azalma saptanmaktadır. Bu belirtiler diğer nörokognitif belirtilerle (sersemlik, konsantrasyon bozulması vb) birlikte düşünülünce, belirtinin beyinde kanlanma azalmasına bağlı olduğu, yukarıda tanımlanan gecikmiş ortostatik hipotansiyonun kronik yorgunluğu olan birçok kişide rapor edildiği bildirilmektedir. Ancak çoğunlukla genç kadınlarda sık görülen nöral hipotansiyonun doğru-

dan kronik yorgunluk sendromu ile ilişkisi kesin değildir. Olgu/kontrol çalışmalarında kronik yorgunluk sendromu olanlarda pozisyonel hipotansiyon görülüşünün kontrollerden daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumun neden enfeksiyon sonrası belirgin hale geldiği sorusu ise henüz yanıtlanamamıştır. Bu olgularda otonomik işlev bozukluğu olduğu kesin gibidir (Rowe ve Calkins 1998). Kronik yorgunluk sendromu olan kişilerde, diğer otonomik sinir sistemi testleri de (postürle ilgili kalp atım hızı değişimi, valsalva manevrası, handgrip testi bulguları, derin solumaya kalp atım tepkisi, soğuk basınç testi) kullanılmıştır. Hasta grubunda postural uyarıma ve soğuk basınca kalp atım hızında artma yanıtı, kontrollerden farklı pozitif bulgular olarak değerlendirilmiştir. Diğer testlerde önemli özellik bulunamamıştır. Bulgular kronik yorgunluk sendromu olan kişilerde kontrollere göre parasempatik aktivitede fark görülmediği halde sempatik sistemin aktivitesinde artma olduğu biçiminde yorumlanmıştır (Becker ve ark. 1998).

Kronik yorgunluk sendromunda immün sistem de araştırılmıştır. Tabloda bağışıklık sisteminde bir bozukluk olduğu açık olmakla birlikte, seçilen olgulara ve çalışma yöntemine bağlı olarak bulguların değiştiği bildirilmektedir. Çalışmaların çoğunda Natural killer (NK) hücre aktivitesinde azalma saptanmıştır. NK hücreleri sağlıklı kişilerde yüksek, orta ve az olarak sınıflanabilen, düzeyi görece olarak yıllar içinde düzenli seyreden, bağışıklıkla, üremeye, nöroendokrin dengeyle ve hematopoezle ilişkili hücrelerdir. Ruhsal stresin de bu hücrelerin sayısını azalttığı bilinir. Toplumdaki kişilerin yaklaşık %14'ünde NK hücreleri düşük sayıdadır. Bu kişilerin enfeksiyonlar ve diğer bağışıklıkla ilgili hastalıklara yatkın olduğu bilinir. Ayrıca hastalıklar bu hücrelerin sayısını etkileyebilir. Örneğin AIDS tanısı alanlarda virüsün etkisiyle NK hücre sayısı azalır, kronik yorgunluk sendromunda ise düşük bulunmasına karşın bir "marker" sayılamayacağı düşünülmüştür. Ruhsal stresle sayısı değişebilen bu hücrelerin, beyin hücreleriyle yakın ilişkisinin olduğu, aktif olduklarında beyin tümör hücrelerini tahrip ettikleri gösterilmiştir. NK hücrelerinin kronik yorgunluk sendromunda nasıl bir rol oynadığı konusunda ise çeşitli varsayımlar vardır. Büyük olasılıkla enfeksiyonla tetiklenme sonucu kronik yorgunluk sendromu ortaya çıkmaktadır. Akut dönemde NK hücreleri aktif olmakta ve sitokinleri aktive ederek vasküler geçirgenliği değiştirmekte, bir yandan kronik yorgunluk sendromu

belirtilerini ortaya çıkarırken, diğer yandan merkezi etkiyle nöroendokrin değişikliklere yol açmaktadır (Whiteside ve Friberg 1998).

Virüslerin Rolü

Kronik yorgunluk sendromunun etkenleri arasında viral enfeksiyonlar araştırılmıştır.

Bu alandaki ilk çalışmalarda herpes virüsleri özellikle Epstein Barr Virüs (EBV) tablodan sorumlu tutulurken, son çalışmalarda hastalarda 13 çeşit virüse ilişkin bulgu saptanmıştır. Hatta kronik yorgunluk sendromu tanısı aldığı halde EBV seronegatif kişiler saptandığı bildirilmektedir. Polio virüslerinin ortaya çıkardığı enfeksiyonlarda da nörokognitif bulguların görülmesi, post polio yorgunluğunda da HPA yolundaki aktivite değişikliklerinin ve endokrin bozuklukların bulunması (ACTH salgılanmasında artış, PRL'de artış), elektrofizyolojik bulgular (EEG'de yavaşlama) iki tablonun örtüştüğü alanlar olarak değerlendirilmiştir (Bruno ve ark. 1998).

Bağışıklık ve stres ilişkisi konusunda yapılan bir araştırmada sınav stresi altındaki tıp öğrencilerinde NK hücrelerinde azalma ve latent herpes virüslerinde reaktivasyon bulguları saptanmıştır. Bu örneklerden yola çıkarak kronik yorgunluk sendromunun heterojen doğasında stresin bağışıklık sistemindeki patolojiyi açık hale getirme olasılığı da öne sürülmüştür.

Romatolojik Bulgular

Çevredeki kimyasal maddelere intolerans belirtilerinin kronik yorgunluk sendromu belirtilerine çok benzediği dikkati çekmiştir. Kimyasal maddelere aşırı duyarlılık da silik belirtileri olan kadınlarda sık görülen bir tablodur. Atopi, fibromyalji anksiyete bozuklukları ve depresyon; irritabl kolon ise çoğul besin duyarlılığı ile örtüşür. Toplumda %15-30 dolayında görülür.

Ruhsal Etkenlerin Rolü

Tablonun nevrasteni adıyla tanımlandığı erken dönemde ruhsal stresin daha ön planda olduğu düşünülürken, 1980 sonrasında ruhsal etkenlerin rolü, anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluklarla

örtüştüğü durumlar (Manu ve ark. 1989, Wessely 1989) bütünüyle dışlanmamakla birlikte bu tablonun doğrudan ruhsal olmadığı izlenimi doğmuş ve sınırlarını çizmeyi hedefleyen çalışmalar yapılmıştır. Kontrollü ve küçük ölçekte bir fonksiyonel görüntüleme (PET) çalışmasında kronik yorgunluk sendromunda beyinde sağ mediofrontal korteks ve beyin sapında, depresyonlu grupta ise bilateral olarak frontal lobun üst ve orta bölümünde hipometabolizma gösterilmesi, yöntemin pahalılığı nedeniyle olgu bazında ayırıcı tanı için kullanımı önerilmese de, müphem tablonun sınırlarının belirlenmesinde önemli bulunmuştur. Beyin sapı bulgularının kronik yorgunluk sendromuna özgü olduğu düşünülmüştür. (Tirelli ve ark. 1998).

Kronik yorgunluk sendromu tanısı alan kişilerin bilişsel (kognitif) performanslarının niceliksel (kantitatif) değerlendirilmesine ilişkin bulgular ilginçtir. Bu tanıyı alan kişilerin bilişsel performanslarının bazal düzeyde normal olduğu, egzersiz sonrası belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Bozulmanın dikkatten çok bilgi işleme alanında görülmesi de dikkati çeken bir başka bulgudur.

Genel olarak latent bir virüsün (örneğin Epstein-Barr Virüs) stresle reaktivasyonu sonucu tüm patolojinin ortaya çıktığına inanılmaktadır (Glaser ve Kiecolt-Glaser 1998).

SAĞALTIM

Tanı konduktan sonra hastanın çok dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Çeşitli sağaltım ve destek yöntemleri, rehabilitasyon yöntemleri, bilişsel davranışçı sağaltım (Sharpe 1998), rehabilitasyon yöntemleri, basamaklı arttırılan egzersiz yararlı görülmüştür. Deneysel olarak kullanılan ilaçlar içinde hidrokortizonun belirtileri azalttığı gösterilmiştir. Ancak sonradan hipoadrenalizm gibi yan etkiler bu ilacın kullanımındaki başlıca engeller olarak görülmüştür. Gama-globulin, interferon immün sistemle ilgili belirtilerde kullanılmıştır (Levine 1998b). Multidisipliner olarak izlenen hastaların normal işgücünü kazanabildikleri gözlenmiştir (Marlin ve ark. 1998).

KAYNAKLAR

Becker P De, Dendale P, Meirleir ve ark. (1998) Autonomic testing in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med*, 105(3A):22-26.

Bruno RL, Creange SJ, Frick NM (1998) Parallels between post-polio fatigue and chronic fatigue syndrome: A common pathophysiology? *Am J Med*, 105(3A):66-73.

Fidaner H, Cimilli C (1993) Nevristeni, kronik yorgunluk sendromu ve depresyon. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 4(4):299-303.

Glaser R, Kiecolt-Glaser J (1998) Stress associated immune modulation: Relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome. *Am J Med*, 105(3A):35-42.

- Lee P (1998) Recent developments in chronic fatigue syndrome. Am J Med, 105(3A):1.
- Levine PH (1998a) Chronic fatigue syndrome comes of age. Am J Med, 105(3A):2-7.
- Levine PH (1998b) What we know about chronic fatigue syndrome and its relevance to the practicing physician. Am J Med, 105(3A):100-103.
- Lloyd AR (1998) Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: Shifting boundaries and attributions. Am J Med, 105(3A):7-10.
- Manu P, Matthews DA, Lane TJ (1989) The mental health of patients with a chief complaint of chronic fatigue: A prospective evaluation and follow up. Arch Intern Med, 148:2213-2217.
- Marlin RG, Anchel H, Gibson JC ve ark. (1998) An evaluation of multidisciplinary intervention for chronic fatigue syndrome with long - term follow up, and a comparison with untreated controls. Am J Med, 105(3A):110-114.
- Rowe PC, Calkins H (1998) Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. Am J Med, 105(3A):15-21.
- Sharpe (1998) Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: Efficacy and implications. Am J Med, 105(3A):104-109.
- Tirelli U, Chierchetti F, Tavio M ve ark. (1998) Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: Preliminary data. Am J Med, 105(3A):54-58.
- Wessely S (1989) Old wine in new bottles: Neurasthenia and ME. Psychol Med, 20:35-53.
- Whiteside TL, Friberg D (1998) Natural killer cells and Natural killer cell activity in chronic fatigue syndrome. Am J Med, 105(3A):27-34.

KLİNİK PSİKIYATRİ YATIRIM DERGİSİ

1 yıl k abone creti:

Ocak 2000 sonuna kadar:

7 000 000 TL

Abone olmak i in:

'izgi T p Yay nevi nin 1002456 nolu posta eki hesap na
gerekli cretin yat r lmas yeterlidir.

Koza sokak. No: 61/3 Gaziosmanpa a - Ankara
Tel: 0312 439 65 19 - Faks: 0312 439 65 87 - e-mail: cizgi_tip@hotmail.com