

KRONİK YORGUNLUK SENDROMU (Chronic Fatigue Syndrome)

Dr.İbrahim Halil ÖZEROL, Dr. Bülent BAYSAL

S.Ü. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı

GİRİŞ

Kronik yorgunluk, nispeten sık rastlanan bir şikayettir. Amerikada erkeklerin %14 ve kadınların %20'sinin (1), İngilterede ise erkeklerin %20 ve kadınların %25'inin sürekli yorgunluktan yakındıkları tesbit edilmiştir (2).

Geçen son birkaç yılda kronik yorgunluğa sebep olan ve kesin tanımı yapılamayan birbirinden farklı birkaç klinik sendrom büyük ilgi toplamaktadır. KYS muhtemelen yeni bir hastalık değildir. Aynı şaşırtıcı semptom kompleksleri bir yüzyıldan daha uzun süredir sporadik olarak veya lokal gruplarda görülmüştür (Florence Nightingale ve Charles Darwin de muhtemelen KYS'una yakalanmıştır.) (3). Sporadik kronik yorgunluk vakaları olarak bildirilen vakalara ilaveten 1934 ten 1958'e kadar epidemik neuromyastenia olarak isimlendirilen, en az 23 epidemiy yayımlanmıştır (4). Epidemilerin çoğu USA'dan bildirilmesine rağmen, İngiltere, İzlanda, Danimarka, Almanya, Avustralya, Yunanistan ve Kuzey Afrika'da da salgınlar görülmüştür. Bu sendromlar, 1930'lardan 1950'lere kadar Icelant disease, Akureyri disease, royal free disease, epidemik vegetative neuritis, acute infective encephalomyelitis gibi isimlerle tanınmıştır. Yorgunluk ve birlikte bulunan semptomlar hastaları takatten düşürmekte ve bazen de tamamen yatalak bırakmaktadır. Bu sendromların kronik viral infeksiyonlardan sonra ortaya çıkabileceğine dair pek çok spekülasyonlar ortaya atılmıştır (5).

Bu sendromlar arasında neurasthenia, hakiki mononükleozis, kronik aktif EBV infeksiyonu, myaljik encephalomyelit, fibromyalji, fibrositis ve son olarak KYS olarak isimlendirilen hastalıklar bulunmaktadır. Kronik yorgunluk sendromuna kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu (Chronic fatigue immune dysfunction syndrome-CFIDS) da denmektedir (6). Tanım olarak KYS'lu hastalar, en az altı aydır hasta olan, belirgin fonksiyon bozukluğu tesbit edilen ve sürekli yorgunluğun nedenini açıklayan herhangi bir kronik psikiyatrik veya fiziki rahatsızlığı olmayan hastalardır (3,4,5,6).

Bildirilen birçok serideki KYS'lu hastalar iyi eğitim görmüş, başarılı, genellikle (30 yaşlarında) genç kişiler arasında görülmeye meyillidir. Bu yüzden, basın tarafından etkene "Young Urbane Professional People virus: Genç, kültürlü işadamları virüsü", hastalığa da "Yuppie disease/Yuppie flu-Yupi hastalığı/gribi" olarak ad takılmıştır (3).

PATOGENEZ

Günümüzde KYS'unun sebepleri bilinmemektedir. Ancak hastalık sebeplerini ortaya çıkarmayı amaçlayan birçok teoriler vardır. Bunları şöyle özetleyebiliriz;

1- İnfeksiyon teorisi

KYS'lu hastalar sıklıkla enfeksiyöz tarzda başlayan bir hastalık anamnezi verirler (8). Hastaların çoğu (gribe benzer) viral bir üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra hastalığın ortaya çıktığını anlatır. Örn. viral bir üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra %55 oranında fibromyalgia ortaya çıktığı tesbit edilmiştir (9). Hastalığı presipite eden ajan genellikle virustur ancak ara sıra parazit ya da bakterilerde hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırabilir. KYS'unun akut bir infeksiyonla başladığını gösteren birçok ipucu olmasına rağmen solunum yolundan, enterik yoldan veya seksüel ilişki ile yayılabileceğine ilişkin herhangi bir bulgu tesbit edilmemiştir (10).

VİRUSLAR ve KRONİK YORGUNLUK SENDROMU

Bazı vaka-kontrol çalışmaları sonucunda KYS'u ile ilgisi tesbit edilen viruslar arasında EBV, Cox-sackie B virus, Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, Kızamık virusu ve Human herpes virus-6 vardır.

İlk tesbit edilen vakaların kuzey Nevada ve Kuzey California bölgesindeki Thae gölü çevresinde görülüşü ve hastalığın aynı zamanlarda, birçok kişide ve aynı yerde çalışan veya birlikte yaşayan kişiler arasında daha sık tesbit edilmesi hastalığın

infeksiyöz tabiatta olduğunu, hastaların bulaşıcı ve nakledilebilen bazı çevresel ajanlara maruz kalmış olabileceğini düşündürür. Ancak bu şekilde birçok kişide aynı hastalık belirtileri görülür. Bu gibi spekülasyonlar en çok viruslar üzerinde toplanmıştır. Sağlıklı kontrol grubundaki bireylere göre KYS'lu birçok hastada yüksek seviyelerde EBV'un viral kapsid antijenine (VCA-IgG) ve early antijenine karşı oluşmuş antikorlar (EA-Ab) tesbit edilmiştir. EBV nükleer antijenine (EBNA) karşı gelişen antikorlar KYS'lu hastaların %10-30'unda negatif olarak tesbit edilmektedir. EBNA-1'e karşı oluşan antikorların kayboluşu hastalık ağırlaştıkça daha yüksek oranlara ulaşır. Akut infeksiyöz mononükleozlu hastaların nekahat döneminde veya kanserli hastalarda EBNA-1 antikorlarının kayboluşuna oldukça nadir rastlanmakta iken AIDS'li çocuklarda sıklıkla gözlenir.

Sürekli olarak KYS ile EBV'un serolojik ilgisi bildirilmesine rağmen EBV'un KYS'u patojenezinde primer bir rol oynadığını gösteren kesin bir bulgu yoktur (11). Hastalarda anti EBNA'nın negatif ya da normal seviyede olduğunu tesbit etmek diğer hastaların klinik olarak ayırıldıkları için yeterli değildir. Ayrıca diğer herpes viruslarında bu hastalığı reaktifte edebileceğine dair laboratuvar ve klinik belirtiler vardır. Kızamık virusu antikorları da yükselir. Bu yüzden KYS'lu pek çok hastada EBV serolojik sonuçları, EBV'un primer patojenik rolünden ziyade bazı immünojenik bozuklukların sekonder sonuçlarını yansıtır.

Human herpesvirus-6 (HHV-6) :

Son yıllarda keşfedilen human herpesvirus-6, lenfotropik ve muhtemel nörotrop etkilerinden dolayı KYS'u patojenezinde primer bir rol alabilir. Birçok araştırmacı HHV-6 ile KYS arasında serolojik bir ilgi tesbit etmiştir (11,12). Günümüzde diğer viruslar gibi HHV-6'nın da KYS'unu sekonder olarak reaktifte edebileceği hipotezini destekleyen bulgular vardır. Bununla birlikte HHV-6'nın hastalığın patojenezinde primer bir rol oynaması olasıdır.

Enteroviruslar :

Polioviruslar veya bunlara yakın akraba virusların myaljik ensefalit oluşturabildikleri spekülasyonundan beri, enterovirusların özellikle de Coxsackie B virusun KYS'una sebep olabileceği düşünülmektedir. Myalgic ensephalomyelitis'li hastaların yaklaşık olarak %50'sinin serumunda hem standart neutralizasyon testleri, hem de daha yeni IgM enzim immünoassay (ELISA) testleri ile dolaşan enteroviral antikorlarının (bilhassa anti-Coxsackie B) anlamlı seviyelerde yüksek tesbit edil-

mesi ancak kontrol grubunda tesbit edilememesi ile bu teori destek kazanmıştır (11, 13).

Human retroviruslar:

Polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılan araştırmalarda HTLV-I/HTLV-IIye ait gen sıraları KYS'lu erişkinlerin %83'ünde ve çocukların %72'sinde, kontrollerde ise %20 oranında tesbit edilmiştir (6).

2- İmmünolojik teori :

KYS'lu hastalarda çok sayıda immünolojik anormallik tesbit edilmiştir. Bunlardan en önemlileri arasında; parsiyel hipogammaglobulinemi, yüksek seviyelerde dolaşan immün kompleksler, en az 6 farklı virusa karşı yüksek seviyelerde antikorlar, yüksek seviyelerde lökosit 2', 5' -oligoadenylate synthese enzimi (14), EBV'una spesifik ve nonspesifik T lenfosit disfonksiyonu, natural killer hücre disfonksiyonu (7), monosit disfonksiyonu, NK hücrelerinde sayı ve oran artışı (CD16/CD56), supresör fenotipindeki NK (CD11b) hücrelerinde azalma, sitotoksik fenotipteki NK (CD11b-) hücrelerinde artma ve deri testlerinde mutad yiyecek veya inhale edilen ekstremlere karşı yüksek oranda pozitiflik tesbit edilmesi sayılabilir (10,11,14). NK disfonksiyonu veya CD11b CD8 supresör hücrelerinin azalması nedeniyle geri kalan CD8 hücreleri persistan bir immün cevaba yol açarlar (11). Bu aktivasyon sonunda sellüler ürünler ve sitokinler (örn. interferon, tümör nekrotizan faktör, interlökin-1) salınarak myalji, yorgunluk, nörolojik belirtiler ve diğer akut viral hastalık belirtilerinin açığa çıkmasına neden olurlar (11).

3- Psikolojik teori :

Yapılan psikiatrik incelemelerde KYS'lu hastaların %47-50 sinde depresyon teşhis edilmiş, geri kalan %50-53 hastada da geçirilmiş bir psikiatrik atakla ilgili anamnez alınmıştır (15,16,17).

4- Myopati teorisi :

İskelet kaslarındaki bir defekt nedeniyle KYS'unun ortaya çıkıp çıkmayacağı ihtimali birçok araştırmacı tarafından araştırılmış, kas biyopsisi yapılan hastaların tümünde anormal sonuç alındığı, kas biyopsilerinde enteroviral RNA ve EBV DNA'sının kontrollere göre daha sık tesbit edildiği, histokimyasal boyamalarda tip-II fibrillerinin sayı ve çaplarında artma olduğu, tek fiber elektromyografide %75 anormallik tespit edildiği görülmüştür (10,11). Kasta biriken enteroviral RNA'nın intrasellüler fonksiyonlarla etkileşerek mitokondrial enerji üretimini azaltabileceği ve böylece yorgunluga sebep olabileceği iddia edilmiştir (19). Bu çalışmaların hiçbiri

körlemesine yapılmadığından, infeksiif mvozit'in KYS'una yol açabileceği sonucu çıkarılmamıştır.

KYS'u bulguları (3,7,10,11) :

KYS'da ana semptom yorgunluktur. Hastalar en az altı aydan beri yorgunluk hissettiklerinden yakınır. Hastalık ortalama 35 (10-50) yaşlarındaki erişkin kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Tipik hastalar 2.9 yıl bazıları daha uzun süreden beri hastadırlar. Hastalanmadan önce birçok arkadaşlarından daha enerjik oldukları söylenir. Her kesim sosyo-ekonomik tabakadan hastalar tesbit edilmesine rağmen daha ziyade orta tabakadan kişiler hastalığa yakalanmakta ve hastaların yaklaşık %70'i kadınlardan oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %25'i yatalak, evden dışarı çıkamayan ve iş yapamayacak kadar yorgun kişilerden meydana gelmekte, yaklaşık 1/3 hasta sadece part time çalışabilmektedir. Hastalık %85 kişide ani başlar. Ateş, farenjit, adenopati, myalji ve diğer grip bulguları ile aşırı bir yorgunluk ortaya çıkar. Hastaların hiçbir zaman tamamen düzelmemesiyle klasik influenza'dan ayrılır.

Yorgunluğun yanısıra hastaların %50-90'ında farenjit, lenf düğümü şişmeleri, ateşlenmeler, baş ve kas ağrıları gibi diğer tipik belirtiler vardır. %20-50 hastada ekzersiz sonrasında halsizlik ve tekrarlayan gece terlemeleri görülür.

KYS'u semptom ve belirtileri tipik olarak sık tekrarlamalar gösterir. Örneğin bazı kronik semptomların hastalık öncesi ve sonrasındaki sıklıkları şöyledir; artraljiler (%6 ve %76), sabah katılığı (%3 ve %62), zihni dalgınlık (%4 ve %82), unutkanlık (%2 ve %71), baş dönmesi (%4 ve %61), paresteziler (%2 ve %52), uyku bozuklukları (%7 ve %90), iritabilite (%4 ve %68) ve depresyon (%7 ve %66) dur.

Hastaların %7'sinde primer kasılma atakları, %6'sında akut, belirgin ataksi, %5'inde fokal zayıflıklar, %4'ünde geçici körlük ve dermatomal dağılım göstermeyen tek yanlı paresteziler görülür. Yaklaşık %50 hastadan atipik-allerjik hastalık anamnezi alınır.

Fizik muayenede hastaların %15-50'sinde ateş, nadiren bazal vücut ısısında düşme, posterior servikal lenfadenopati ve hepatosplenomegali tesbit edilir. Bunlar genellikle hastalığın ilk üç ayından sonra kaybolur.

Standart hematolojik testlerde, hastaların %15-20'sinde lökositoz, lökopeni, nispi lenfositoz, atipik lenfositler, monositoz, genellikle yüksek (nadiren düşük) sedimentasyon hızı saptanır.

Aktif hepatit A veya B infeksiyonu olmaksızın hastaların %25'inde standart biyokimyasal testlerden sadece transaminazlarda orta derecede bir yükselme vardır.

İmmünolojik testlerde gizli ve diffüz disfonksiyon belirtileri görülür. Parsiyel hipogamaglobulinemi (%25-80), parsiyel hipergammaglobulinemi (%10-20), özellikle anti-thyroid ve antinükleer olmak üzere düşük seviyede otoantikolar (%15-35), düşük seviyelerde dolaşan immün kompleksler (%30-50), Th/Ts helper/supressör T lenfosit oranlarında yükselme (%20-35), EBV'a spesifik sitotoksik T lenfosit aktivitesinde azalma, in vitro interleukin-2 ve lenfosit kültürlerinde interferon sentezinde azalma, IgE pozitif T ve B lenfositlerinde artma ve natural killer hücrelerin fonksiyonel aktivitesinde azalma tesbit edilir. Bazı araştırmacılar dolaşan interferon seviyelerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Akut viral hastalıkların seyri sırasında arttığı tesbit edilen lökosit 2', 5'-oligoadenylate synthetase aktivitesinde artış görüldüğüne ilişkin yayınlar vardır.

Nörolojik ve idrak (cognitive) bozukluğu tesbit edilen hastalara lomber ponksiyon yapılırsa, hastaların %45'inde predominant olarak lenfositlerin bulunduğu bir pleositoz ve bazı hastalarda atipik olarak tanımlanan lenfositler saptanmıştır. İdrak bozukluğu olan hastaların 1/2 ile 1/3'ünde özellikle dikkat ve konsantrasyon azalması gözlenir. Kognitif ve nörolojik şikayetler ve multipl scleröz'dakine benzer şikayetler nedeni ile beynin magnetik rezonans imajı alınırsa hastaların çoğunda subkortikal beyaz maddede yüksek yoğunluklu multipl alanlar bulunur. Bu bulgular aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı (kontrol grubundaki) kişilerde tesbit edilmemektedir.

Teşhis :

KYS teşhisi için aşağıdaki kriterlerden; a) 2 major kritere ilaveten 11 minor semptom kriterinden 6 veya daha fazlası ve 3 fiziki kriterden 2 veya 3'ünün bulunması, b) 2 major kritere ilaveten 11 semptom kriterinden 8 ya da daha fazlasının bulunması gerekir.

KYS teşhis kriterleri

I- Major kriterler

- 1- En az 6 aydır devamlı yorgunluk hissetmek
- 2- Kronik yorgunluğun diğer nedenlerinin ekarte edilmesi

II- Minor kriterler

A- Semptom kriterleri

- 1- Hafif ateş; (hastanın ölçtüğü) oral ateş 37.5-38.6°C
- 2- Boğaz ağrısı
- 3- Ağrılı servikal yada aksiller lenfadenopati
- 4- Açıklanamayan genel kas zayıflığı
- 5- Myalji
- 6- Eksersiz sonrasında (genellikle 24 saatten fazla) uzayan genel yorgunluk (Hastalık öncesinde kolayca tolere edilir)
- 7- Yaygın baş ağrıları
- 8- Şişme veya eritemsiz migratuar 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 gelişmesi

B- Fiziki kriterler

- 1- Ateş; oral 37.6-38.6°C
- 2- Noneksüdatif farinjit
- 3- (En az 2 cm çapında) palpabl ve duyarlı servikal ya da aksiller lenfadenopati

TEDAVİ

KYS'unun nedeni bilinmediğinden kesin bir tedavisi yoktur. Yine de birçok tedavi metodları denenmektedir.

1- Yüksek doz acyclovir tedavisi ile %40 iyileşme görülür. Yan etki olarak en sık renal toksisiteye rastlanır.

2- Karaciğer ekstresi+folik asit+B12 vit tedavisinin %40 oranında etkili olduğu ancak placeboya üstünlüğünün olmadığı tesbit edilmiştir (10).

3- Intramüsküler immünglobulin tedavisi uygulanan hastalarda %53 iyileşme tesbit edilmiştir (8).

4- KYS'da Ig eksikliği (Hipogammaglobulinemi) %60'ın üzerine ulaşabilmektedir (19,20), üç ay süre ile ayda bir kez 2 g/kg yüksek doz iv

immünglobulin tedavisi uygulanan hastalarda %43 iyileşme görülmüştür (19,21). Tedavinin dezavantajları maliyetinin yüksek olması (kişi başına \$10.000) ve yan etkilerinin (flebit, baş ağrısı) sık görülmesidir (19). Buna benzer bir tedavi uygulamasında altı ay süre ile ayda bir 1 g/kg intraveöz immünglobulin verilen hastalarda da %43 iyileşme tesbit edilmiştir (8).

5- Efamol marine, akşam çuha çiçeği yağı ve balık yağı karışımıdır. Her ikisi de 6-desatüre esansiyel yağ asidi olan eicosapentaenoik asid ve gama linoleik asit'ten oluşur. Efamol marine tedavisi ile hastaların %74'ünde iyileşme tesbit edilir (8).

6- KYS'da magnezyum eksikliğini tesbit eden yazarlar vardır (22). Haftada bir kez olmak üzere 6 hafta süre ile magnezyum sülfat verilen hastaların %80'i tedaviden yararlandıklarını belirtmişlerdir (8).

7- Ampligen isimli antiretroviral bir droğun hastaların %70'inde etkili olduğu bildirilmektedir (3).

8- Diğer tedavi metodları

-Kognitif davranış tedavisi

-Tedricen artan fizik eksersiz programları

-Myalji/baş ağrısı olan hastalarda analjezik ve/veya nonsteroid antiinflamatuvar ve antidepresan drogların kullanılması

TARTIŞMA

KYS ve ilgili rahatsızlıklar diğer bilinen fiziki ve psikolojik hastalıklardan ayrıdır. Bunun en belirgin kanıtları, hastaların çoğunda grip gibi bir hastalıkla kronik bir rahatsızlığın aniden başlaması; birlikte ateş, adenopati, gece terlemeleri ve nörolojik belirtilerin bulunması; hematolojik, biyokimyasal ve immünolojik anormalliklerin görülmesidir. Hastalığın bir diğer özelliği; öldürücü olmayan bu sendroma tutulan hastaların malül kişiler haline gelmesi, konfüzyon ve bazen demans içinde hayat sürmelerine sebep olabilmesidir.

Kronik yorgunluk sendromunun vücudun viral enfeksiyonları kontrol etmek için yetersiz ancak çok çalışan bir immün sistem bozukluğu olabileceğine dair gittikçe artan sayıda kanıtlar elde edilmektedir.

Henüz yeterli kanıt olmamasına rağmen hastalıkta tesbit edilen yorgunluk, ateş, adenopati, idrak bozukluğu ve ruhi dengesizliğin jeneralize kronik

immün sistem aktivasyonundan, özellikle bazı sitokinlerin serbestlenmesinden ileri gelebileceği (kanser tedavisinde kullanılan interleukin-2'nin KYS 'una benzer bir sendroma yol açmasından) düşünülmektedir.

KYS'unda tesbit edilen yorgunluk, yüksek doz alfa interferonla tedavi edilen hastalarda ortaya çıkan yorgunluğa benzer. Yine KYS'lu hastalarda bazı viral hastalıklar sırasında interferon üretimini artıran bir enzim olan 2', 5'-oligoadenylate synthetase'in yüksek seviyelere ulaştığı tesbit edilmiştir (14).

Primer depresyona birçok özellikleri bakımından benzediğinden dolayı KYS'da görülen depresyonun değerlendirilmesi çok zordur (10,23). Depresyon'daki kişinin herşeye karşı ilgisi kaybolur, halbuki KYS'daki depresyonun özelliği kişinin hastalığı ile ilgili semptomların ne anlama geldiğini ve çevrede olan bitenlere karşı müthiş meraklı olmalarıdır (3). Bundan daha ilginç olarak depresyon'la seyreden KYS'lu hastalarda immünolojik bozuklukların (özellikle T lenfosit ve natural killer hücre fonksiyonlarında azalma) saptanmasıdır (23).

Son yıllarda The missing diagnosis-eksik teşhis", "The yeast connection-maya ilişkisi" gibi adlarla popüler hale gelen Candidiasis hipersensitivite sendromu, yorgunluk ve sistemik belirtilerin görüldüğü bir sendromdur. Antibiyotikler, yüksek karbonhidratlı diyetle beslenme ve alkol normal vücut florasında kandida lehine dengeyi bozmaktadır. Candida albicans'ın salgıladığı toksinler hipersensitivite reaksiyonlarını başlatmakta, immün sistemi baskılayarak

kronik yorgunluğa sebep olmaktadır. Renfro ve ark. yorgunluk nedenini araştırdıkları KYS'lu 100 hastadan 8'inde Candidiasis, geri kalan 92 hastadan 59'unda ve Candidiasis'li 8 hastadan 7'sinde psikiatrik rahatsızlık teşhis ederek KYS'unda Candidiasis'in etkili olmadığı sonucunu çıkarmışlardır (24).

Bazı yazarlar KYS'lu hastalarda eritrosit içi magnezyumun düşük seviyelerde olduğunu tesbit ettiklerini ve hastalık oluşmasında magnezyum eksikliğinin rol alabileceğini iddia etmişlerdir (22,25). Eritrosit içi magnezyum seviyesini normal sınırlarda tesbit ettiklerini bildirenler de vardır (26,27). Eritrosit içi magnezyumun kan magnezyumunun çok küçük bir kısmını oluşturduğunu, diğer hücrelerdeki ile uyumlu olmadığını ve kısmen de genetik olarak ayarlandığını ayrıca kas ve monosit magnezyumun eritrositlerdekinden fazla olduğunu, eritrosit yaşlandıkça içindeki magnezyumun azaldığını belirten ve bu nedenlerle eritrosit içi magnezyumunun düşük olmasının KYS ile ilgisi olmadığını ayrıca KYS'da görülebilen uyku, enerji, davranış ve emosyonel bozuklukların fazla magnezyum alınmasına bağlı olarak da görülebileceği bildirilmiştir (28). KYS'da magnezyum eksikliğinde görülen hipokalemi, hipokalsemi ve kardiyak aritmilerin görülmediğini bildiren araştırmacılar da vardır (29,30). Magnezyum eksikliğinin KYS'una yol açmadığı fakat KYS'daki Stress nedeniyle magnezyum seviyesinin düştüğü de iddialar arasındadır (31).

KYS ile ilgili yeni bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır, ve bu araştırmaların büyük sayılar ile yapılması etyolojiye ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Chen MK. The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. *Prev Med* 1986; 15:74-81.
2. Cox B, Blaxter M, Buckle A, et al. The health and life-style survey. London: Health Promotion Research Trust, 1987.
3. Cowley G, Hager M, Joseph N. Chronic fatigue syndrome. *Newsweek* 1990; 46:34-40.
4. Henderson DA, Shelokov A. Epidemic neuromyastenia-clinical syndrome. *N Eng J Med* 1959; 260: 757-764, 814-818.
5. Edwards RHT. Post-viral fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 338:621.
6. DeFreitas E, Hilliard B, Cheney PR, et al. Retroviral sequences related to human T-lymphotropik virus type II in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:2922-2926.
7. Komaroff AL. Chronic fatigue syndrome: relationship to chronic viral infections. *JVM* 1988; 21; 3-10.
8. Paterson PK, Shepard J, Macres M, et al. A controlled trial of IgG in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990; 89: 554-560.
9. Goldenberg DL. Fibromyalgia and other chronic fatigue syndromes: is there evidence for chronic viral disease. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 18:111-120.
10. Shafran SD. The chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1991; 90:730-9.
11. Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 1991; 338:707-12.
12. Steward JA. HHV-6. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. eds. *Manual of clinical microbiology*. Washington: American Society for Microbiology, 1991: 853-857.
13. Yousef GE, Bell EJ, Maun GF, et al. Chronic enterovirus infection in patients with postviral fatigue syndrome. *Lancet* 1988; 1:146-150.
14. Morag A, Tobi M, Ravid Z, et al. Increased (2'-5')-oligo-A synthetase activity in patients with prolonged illness associated with serological evidence of persistent Epstein-Barr virus infection. *Lancet* 1982; 1:744.
15. Wessely S, Powell R. Fatigue syndromes: a comparison of chronic "post viral" fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 940-948.
16. Kendell RE. Chronic fatigue, viruses, and depression. *Lancet* 1991; 337:160-2.
17. Cathebras P, Charmion S, Gonthier R, Rousset H. Chronic fatigue, viruses, and depression. *Lancet* 1991; 337: 564-5.
18. Shepherd C. Chronic fatigue, viruses, and depression. *Lancet* 1991; 337: 564.
19. Straus SE. Intravenous immunoglobulin treatment for the chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990; 89: 551-553.
20. Editorial. Chronic fatigue syndrome-false avenues and dead ends. *Lancet* 1991; 337:331-2.
21. Lloyd A, Hickie I, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J.A. double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990; 89: 561-568.
22. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 337: 757-60.
23. Hickie I, Lloyd A, Wakefield D. Chronic fatigue syndrome and depression. *Lancet* 1991; 337: 922-3.
24. Renfro L, Feder HM, Lane TJ, Manu P, Matthews DA. Yeast connection among 100 patients with chronic fatigue. *Am J Med* 1989; 86: 165-168.
25. Davies S. Magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 337: 1295.
26. Gantz NM. Magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 338:66.
27. Deulofeu R, Gascon J, Gimenez N, Corachan M. Magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 338:641.
28. Wessely S. Magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 337: 1094.
29. Young IS, Trimble ER. Magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 337: 1094-5.
30. Shepherd C. Magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 337: 1095.
31. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 337: 1295.