نشریه ارتقای فرهنگ سلامت جامعه		مقاله مروری
بهار و تابستان ۱۴۰۱، دوره ۱، شماره ۱

مروری بر نقش تمرین ورزشی بر التهاب و خستگی بازماندگان سرطان

سمیرا عمادی[۱]، زهرا همتی فارسانی[۲]*

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه اردکان، اردکان، یزد. ایران

نویسنده مسئول: زهرا همتی فارسانی، استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه اردکان، اردکان، یزد، ایران.
ایمیل: zhemati@ardakan.ac.ir

تاریخ دریافت : ۱۴۰۰/۱۲/۱۳	تاریخ پذیرش : ۱۴۰۱/۰۲/۲۷	تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۴/۲۶

چکیده

مقدمه: خستگی مرتبط با سرطان به طور معنی‌داری کیفیت زندگی بسیاری از بازماندگان سرطان را مختل می‌کند . به نظر می رسد انجام مداخلات ورزشی می تواند در بهبود این عوارض موثر باشد؛ لذا این مطالعه با هدف تعیین تاثیر مداخلات ورزشی انجام شده در بهبود خستگی مرتبط با سرطان در بیماران مبتلا به سرطان انجام گرفت.

مواد و روش ها: در مطالعه حاضر با بررسی متون در طی سال های ۱۹۹۵ تا ۲۰۲۰ میلادی با استفاده از کلید واژه های انگلیسی Physical fitness, physical activity, inflammation, fatigue, cancer, exercise که معادل فارسی واژه های آمادگی جسمانی، فعالیت بدنی، التهاب، خستگی، سرطان، تمرینات ورزشی می باشد در پایگاه‌های اطلاعاتی Pumped، Springer و direct Science و موتور جستجوگر Google Scholar انجام گردید، در نهایت تعداد ۱۲۰ مقاله تمام متن استخراج گردید که پس از ارزیابی مقالات و در نظرگیری معیارهایی ورود، ۹۱ مقاله وارد مطالعه شد.

یافته ها: شواهد جمع‌آوری شده نشان می‌دهد که چندین عامل از جمله التهاب مزمن، عدم تعادل اتونومیک، اختلال عملکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز – آدرنال و یا آسیب میتوکندری می‌تواند به اختلال عملکرد طبیعی سلول های عصبی کمک کند و منجر به علائم خستگی مرتبط با سرطان شود و مداخلات تمرین ورزشی نسبت به برخی از گزینه‌های درمانی به منظور کاهش خستگی مرتبط با سرطان موفق‌آمیزتر عمل می‌کنند.

نتیجه گیری: علی رغم تأثیر مثبت مداخلات ورزشی در تعدیل خستگی مرتبط با سرطان و بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان هنوز باید مطالعات وسیعتری با حجم نمونه بالاتر به منظور تجویز و طراحی برنامه‌های تمرینی استاندارد برای بازماندگان سرطان صورت گیرد.

کلید واژه: بازماندگان سرطان، خستگی، التهاب، تمرین ورزشی

مقدمه

شبکه ملی جامع سرطان، خستگی سرطان را به عنوان "حس ذهنی ناراحت کننده مداوم جسمانی، عاطفی و یا خستگی شناختی یا خستگی مرتبط با سرطان یا درمان آن که با فعالیت اخیر مرتبط نیست و با عملکرد معمولی مقابله می‌کند" تعریف می‌شود (۱). خستگی به عنوان گسترده‌ترین اثر جانبی ناخوشایند سرطان در بزرگسالان و کودکان به شمار می‌رود (۲, ۳) و برخی مطالعات نشان می‌دهد که درصدی از بیماران مبتلا به سرطان از خستگی بالای ۹۹-۷۵ درصد رنج می‌برند(۴). خستگی بیش از سایر عوارض جانبی درمان به طول می‌انجامد و نشان دهنده این است که به طور قابل ملاحظه‌ای با فعالیت‌های روزمره زندگی مداخله می‌کند (۵). اگر چه خستگی همراه سرطان است (۲)، اغلب در طول درمان تشدید می‌شود و به عنوان عامل محدود کننده پایبندی بیمار به درمان سرطان شناخته شده است(۴) . در بعضی موارد، خستگی سال‌ها پس از پایان درمان سرطان ادامه دارد. به عنوان مثال، در مطالعه طولی ۷۶۳ نفر از بازماندگان سرطان پستان، ۳۵٪ در ۵ سال اول پس از درمان خسته شدند و ۳۴٪ خستگی را ۱۰-۵ سال پس از درمان گزارش کردند(۶) در بررسی ۱۲۹۴ بازماندگان سرطان پستان، پروستات و سرطان کولورکتال نتایج مشابهی نشان داده شد که تقریبا یک سوم بازماندگان خستگی را ۶ سال پس از درمان تجربه کردند.

معیارهای تشخیصی خستگی مرتبط با سرطان در جدول ۱ ارائه شده است. خستگی یک پدیده پیچیده چند بعدی است که در حوزه‌های فیزیکی، شناختی و عاطفی رخ می‌دهد(۷, ۸) و شامل هر دو جنبه محیطی و مرکزی است(۹) خستگی محیطی به رویدادهایی که در عضلات و اتصالات عصبی عضلانی رخ می‌دهد، اشاره دارد، در حالی که خستگی مرکزی به وقایعی که در مغز رخ می‌دهد، اشاره دارد. خستگی مرکزی با جملاتی مثل "من قدرت لازم برای انجام این کار را ندارم" و "من نمی‌خواهم برای انجام این کار تلاش کنم" مشخص می‌شود. در یک مطالعه کیفی خستگی مرتبط با سرطان، ۷ نفر از ۲۰ بیمار در طی مصاحبه‌های انجام شده، کمبود انگیزه برای انجام فعالیت و کارهای روزمره گزارش کردند (۱۰) علاوه بر این، در مطالعاتی که از بیماران به صورت مستقیم از میزان انگیزه یا علاقه خود سوال می‌شد، میزان کمبود انگیزه گزارش شده به ۶۵ -۵۰٪ افزایش یافت (۱۱, ۱۲) خستگی بیشتر از طریق گزارش‌های خود فرد سنجیده می‌شود. در پرسشنامه‌های استاندارد از افراد می‌خواهند که میزان خستگی را در یک مقیاس عددی رتبه‌بندی کنند. برای تعیین ابعاد خستگی، چندین پرسشنامه خستگی مشخص شده است. علاوه بر این، خستگی اغلب توسط بیماران همراه با علائم دیگر بر روی یک ارزیابی واحد چند علائمی، مانند فهرست علائم M.D. Anderson ارزیابی می‌شود(۱۳). با این وجود، خستگی مرتبط با سرطان، به نظر می‌رسد کم گزارش شده و یا به آن اهمیت داده نشده است و در نتیجه درمان نشده است(۱۴).

فاکتورهایی که منجر به توسعه خستگی ماندگار مرتبط با سرطان می‌شوند به خوبی شناخته نشده‌اند(۱) شیوع و شدت خستگی مرتبط با سرطان به نوع بیماری یا متغیرهای درمان وابسته نیست و هیچ ارتباط معناداری بین خستگی و نوع سرطان، مرحله تشخیص بیماری، اندازه تومور، حضور و محل متاستاز، زمان تشخیص، نوع، میزان و طول درمان سرطان، وجود ندارد (۱۵). چندین فرایند برای نقش خستگی، از جمله کم خونی، التهاب(۱۶) ، اختلال در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز – آدرنال[1] (HPA) (۱۷)، اختلال در ریتم‌های روزانه (۱۸)، اختلالات مسیرهای مونوآمین پیشنهاد شده است (۱۹) که تنظیم کننده‌های نوروترانسمیترها هستند و باعث کاهش توده عضلات اسکلتی (۲۰) می‌شوند. همچنین متغیرهای روانشناختی نقش مهمی ایفا می‌کنند (۲۱) . عدم هماهنگی در علت اصلی خستگی مرتبط با سرطان گزینه‌های درمان را محدود کرده است (۴) هیچ کدام از مداخلات دارویی و رفتاری به تنهایی در کاهش خستگی مرتبط با سرطان به طور کامل موثر نبوده است (۲۲). با این حال موفق‌ترین روش در کاهش این علائم، مداخلات تمرین ورزشی بوده است (۲۳). همانطور که در بررسی کنونی اثرات چند بعدی تمرینات ورزشی که شامل بهبود التهاب، عملکرد مغزی، آمادگی و خود کارآمدی

[1] Hypothalamic–pituitary–adrenal

نشان داده شده است، می‌تواند تاثیرات مفید ورزش بر خستگی مرتبط با سرطان را تبیین کند.

جدول ۱. معیارهای تشخیصی برای خستگی مرتبط با سرطان

علائم خستگی بر بدن
خستگی ویژه، انرژی کاهش یافته و یا افزایش نیاز به استراحت، عدم تناسب تغییرات اخیر در سطح فعالیت
ضعف عمومی و یا سنگینی اندام
کاهش تمرکز یا توجه
کاهش انگیزه یا علاقه به شرکت در فعالیت‌های معمول
بی‌خوابی یا پرخوابی
خواب ناپایدار
درک نیاز به مبارزه برای غلبه بر عدم فعالیت
واکنش احساسی نشان داده شده (مثلا غم و اندوه، ناامیدی یا تحریک‌پذیری) به احساس خستگی
مشکل انجام وظایف روزانه نسبت به احساس خستگی
مشکلات درک شده با حافظه کوتاه‌مدت
اختلال اضطراب که چند ساعت طول می‌کشد

مواد و روش ها:

در روند این مطالعه به منظور بررسی تمرینات ورزشی، بازماندگان سرطان و خستگی و التهاب از پایگاه‌های اطلاعاتی Pumped، Springer و direct Science و موتور جستجوگر Google Scholar استفاده شد. در جست‌وجوی مقالات و اصطلاحات از زبان فارسی و انگلیسی استفاده شد که شامل آمادگی جسمانی، فعالیت بدنی، التهاب، خستگی، سرطان، تمرینات ورزشی و اصطلاحات انگلیسی Physical fitness, physical activity, inflammation, fatigue, cancer exercise بود. همه اصطلاحات بدون هیچ‌گونه محدودیت تحقیقی در جست‌وجو با یکدیگر در برخی موارد با یکدیگر ترکیب شدند. جست‌وجوی مقالات از سال ۱۹۹۵ شروع و تا سال ۲۰۲۰ انجام شد. در نهایت، مقالات مرتبط، مورد مطالعه قرار گرفتند. در مورد کیفیت روش مطالعات انجام‌شده، از سیستم کیفیت، حاوی چهار معیار بیماری مورد مطالعه (بازماندگان سرطان)، حضور یکی از معیارهای آمادگی جسمانی و فعالیت بدنی، اثرات برنامه‌های تمرینی خستگی و التهاب استفاده شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل بازماندگان سرطان، مقالات به زبان انگلیسی یا فارسی، مطالعاتی که به صورت تمام متن به چاپ رسیده بودند و در دسترس بودن متن کامل مقالات و عدم تکراری بودن آن ها در نظر گرفته شد. معیارهای خروج از مطالعه مقالاتی که به صورت خلاصه در کنگره‌ها و سمینارها به چاپ رسیده بودند. بر اساس معیارهای بالا ۱۲۰ مقاله استخراج شدند که تنها ۹۱ مقاله مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها

مکانیسم‌های خستگی در بازماندگان سرطان

سیستم ایمنی و التهاب

به علت ارتباط بین التهاب و خستگی در بازماندگان سرطانی، التهاب مزمن به عنوان مکانیسم بالقوه‌ای که منجر به خستگی مداوم در بازماندگان سرطانی می‌شود مورد توجه قرار گرفته است. در مقایسه با بازماندگان سرطان بدون علائم خستگی، بازماندگان سرطان پستان خسته سطوح بالاتری از نئوپترین (۲۴)، که بیومارکر فعال‌سازی ماکروفاژ است و پروتئین واکنشگر C[1] (CRP)(۲۵)، که پروتئین فاز حاد و متداول‌ترین نشانگر التهاب است را نشان می‌دهد. علائم دیگر افزایش فعالیت ایمنی در بازماندگان سرطان پستان خسته عبارتند از افزایش تعداد گلبول‌های سفید خون (۲۶)، افزایش تعداد سلول‌ها T (۲۷) و افزایش تولید فاکتور نکروز تومور (TNF) α-و اینترلوکین 6- (IL) در(۲۸) مقایسه با بازماندگان بدون خستگی است. اگرچه بیشتر شواهد مربوط به التهاب و

[1] C-Reactive Protein

خستگی در بازماندگان سرطان پستان جمع‌آوری شده است، فعال شدن سیستم ایمنی در خستگی نیز در میان گروه‌های دیگر نشان داده شده است. به عنوان مثال، در بازماندگان سرطان بیضه، به طور متوسط ۱۱ سال پس از درمان سطوح بالاتر CRP با خستگی همراه بود (۲۹). علاوه بر این، در بازماندگان سرطان تخمدان که علائم خستگی آنها در یک سال پس از درمان بهبود یافت، IL-6 پلاسما کاهش یافت (۳۰) نشانگرهای ژنتیکی نیز ارتباط بین التهاب و خستگی را پشتیبانی می‌کنند. ارتباط مهم بین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتید برای چندین سایتوکاین و خستگی در بازماندگان سرطان ریه دیده شده است(۳۱) اگر چه حجم نمونه کوچک بود، باور[1] و همکاران دریافتند که در بازماندگان سرطان پستان خسته بیان ژن برای فعال‌سازی سیتوکین‌های پیش التهابی، سیگنالینگ کموکاین، فاکتور رشد عروقی و فعال‌سازی رونویسی لکوسیت‌ها افزایش یافته است (۳۲). در همان تحقیق باور و همکاران نیز افزایش سیگنال فاکتور رونویسی فاکتور هسته‌ای-کاپا [2] B (NF-κB) را نشان دادکه مسئول پاسخگویی و تنظیم بسیاری از ژن‌های پیش التهابی است و همچنین کاهش بیان گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی را مشاهده نمودند (۳۲). کاهش سیگنالینگ گلوکوکورتیکوئیدی نشان دهنده کاهش حساسیت به کورتیزول است که مانع اصلی در تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی است (۳۳).

ارتباط بین التهاب و خستگی مرکزی با استفاده از مدل‌های حیوانی که در آن علائم خستگی پس از القاء سطوح بالای سیتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-1β نشان داده شده است. برخی شواهد از مطالعات انسانی حاکی از این است که خستگی ناشی از واکسیناسیون تیفوئید، فعال‌سازی سیستم ایمنی از طریق تجویز اندوتوکسین با دوز کم یا در بیماران دریافت کننده سیتوکین‌های نوترکیب مانند اینترفرون α- (IFN)به عنوان درمان برای هپاتیت C دیده شده است(۳۳). درمان‌هایی که التهاب را کاهش می‌دهند، مانند آنتاگونیست‌های TNF-α نیز نشان داده شده است که خستگی را در بیماران مبتلا به روماتوئید آرتریت کاهش می‌دهند (۳۴).

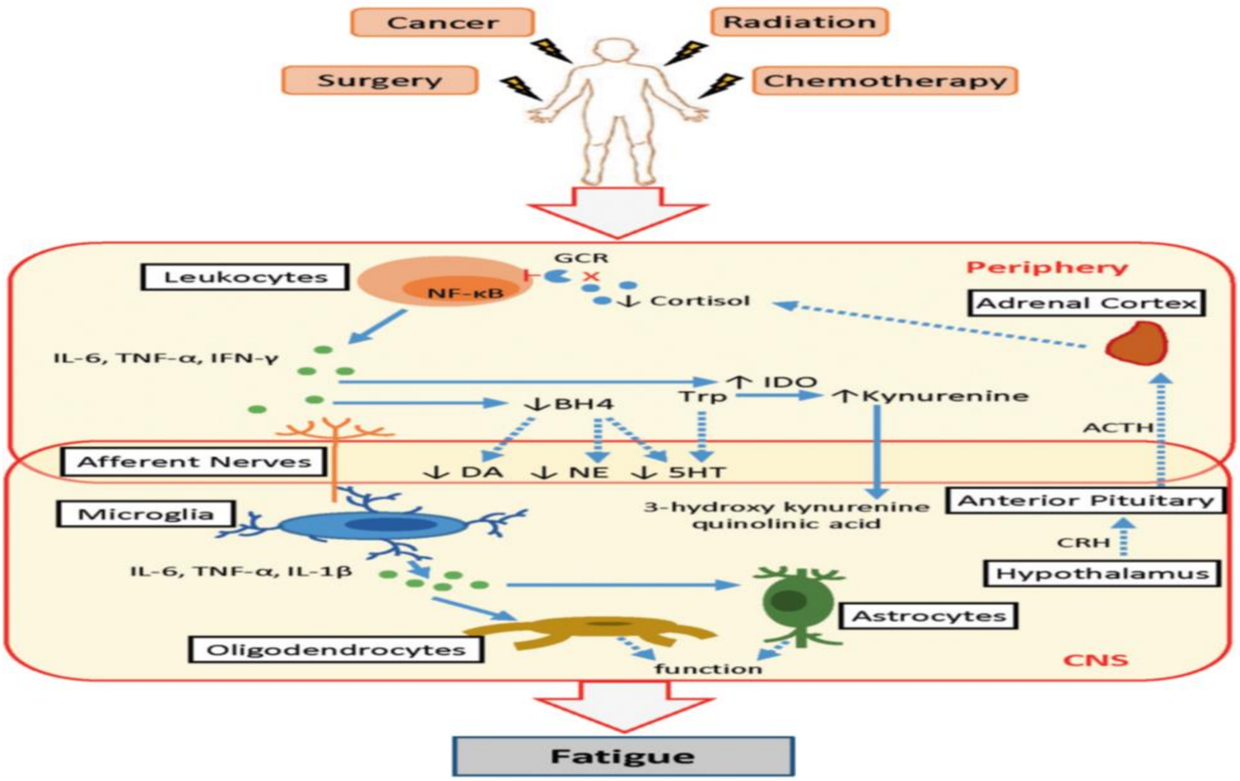
خستگی یکی از علایم بیماری است که در افراد دارای عفونت برای ترویج بقا رخ می‌دهد و شامل بی‌حالی و خواب آلودگی است. این تغییرات در مغز پس از رهاسازی واسطه‌های التهابی ایجاد می‌شوند که در نهایت باعث تحریک مغز برای ایجاد احساس بیماری می‌شوند. به طور مکانیسمی، افزایش سیتوکین‌های که واکنش التهابی را میانجی‌گری می‌کنند، با هدف قرار دادن گانگلیون‌های پایه و عملکرد دوپامین خستگی مرکزی و سایر علائم را ایجاد می‌کنند. التهاب ایجاد شده در محیط با سیستم عصبی مرکزی (CNS)[3] از طریق چندین مسیر، از جمله فعال شدن اعصاب حسی ارتباط برقرار می‌کندکه منجر به تولید پروستاگلاندین‌ها و سیتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-1β و TNF-α توسط سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژها و میکروگلیا در سیستم عصبی مرکزی می‌شود(۳۵) این واسطه‌های التهابی سیستم عصبی مرکزی پس از آن اعصاب را به صورت مستقیم یا غیرمستقیم با تغییر آستروسیت، الیگودندروسیت و عملکرد سلول‌های اندوتلیال تحت تاثیر قرار می‌دهد و در نتیجه منجر به خستگی می‌شود(۳۳).

التهاب سیستمیک همچنین بر قابلیت زیستی پیشرونده‌های آمینو اسیدی انتقال دهنده‌های عصبی تاثیر می‌گذارد. به عنوان مثال، یک آنزیم که در ساخت نئوپترین توسط ماکروفاژهای محیطی دخیل است، منجر به کمبود نسبی یک کوفاکتور ضروری از آنزیم‌های هیدروکسیلای آمینه اسید آروماتیک می‌شود که در سنتز دوپامین، نوراپی‌نفرین و سروتونین مورد استفاده قرار می‌گیرند. انتقال دهنده عصبی سروتونین همچنین می‌تواند در اثر التهاب بوسیله فعال‌سازی اندولمین داکسیژناز۲،۳ توسط سایتوکاین‌ها مختل شود که باعث متابولیزه شدن پیشرونده تریپتوفان با تبدیل سروتونین به کینورنین می‌شود (۳۶, ۳۷) کینورنین به متابولیت‌های کینورنین عصبی بیشتر متابولیزه می‌شود که تصور می‌شود در افسردگی نقش دارند (۳۸) و با خستگی در بیماران مبتلا

---

[1] Bower
[2] NF-kappaB
[3] Central nervous system

به سرطان همراه است. بنابراین، التهاب مسیرهای عصبی را تحت تاثیر قرار می‌دهد که در رفتار، انگیزه و خستگی مرکزی نقش دارند. ارتباط بین فعال‌سازی ایمنی و تغییرات در سیستم عصبی مرکزی که به نظر می‌رسد به خستگی کمک کند در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل۱: التهاب سیستمیک و بروز خستگی مرتبط با سرطان (۳۹)

سرطان و درمان آن باعث فعال شدن لکوسیت‌ها می‌شود و باعث افزایش بیان پروتئین NF-kB و تولید واسطه‌های التهابی مانند اینترلوکین -۶(IL-6) ، فاکتور نکروز تومور (TNF-α)و اینترفرون گاما (IFN-γ) می‌شود. اختلال تنظیم محورهیپوتالاموس- هیپوفیز - غده آدرنال (HPA) منجر به تغییر رهاسازی کورتیزول می‌شود، عملکرد گیرنده گلیکوکورتیکوئیدها (GCR) در لکوسیت‌ها کاهش می‌یابد. التهاب در محیط بدن باعث ایجاد التهاب در سیستم عصبی مرکزی (CNS) از طریق چند مسیر ارتباطی ایمنی به مغز می‌شود. سیگنال‌های اعصاب حسی سلول‌های CNS مانند میکروگلایا را برای تولید سیتوکین‌های پیش التهابی، از جمله IL-6، TNF-αو اینترلوکین-۱ بتا (IL-1β) فعال می‌کنند. این واسطه‌های التهابی به طور مستقیم یا غیر مستقیم از طریق تغییرات الیگودندروسیت، استروسیت و عملکرد سلول‌های اندوتلیال تاثیر می‌گذارند. التهاب در محیط، توانایی تتراهیدروبیوپترین (BH4) مورد نیاز برای سنتز دوپامین (نوروپروتئین)، نوراپی‌نفرین (NE) و سروتونین (HT۵) را کاهش می‌دهد. نقص در تولید سروتونین نیز اتفاق می‌افتد که تریپتوفان (Trp) به کینورنین از طریق افزایش واسطه‌های التهابی تبدیل می‌شود. کینورنین بیشتر در مغز به متابولیت‌های کینورنین عصبی مانند ۳-هیدروکسی کینورنین و اسید کینولینیک متابولیزه می‌شود(۳۹).

سیستم عصبی خودکار و اختلال در محور هیپوتالاموس هیپوفیز-آدرنال [1]

عدم تعادل در سیستم عصبی اتونوم ممکن است در خستگی مرتبط با سرطان نیز نقش داشته باشد. فعالیت سمپاتیک شدید موجب افزایش نیاز به انرژی و فعالیت پاراسمپاتیک بالاتر موجب صرفه‌جویی در مصرف انرژی می‌شود (۴۰) فعالیت پاراسمپاتیک نیز به عنوان اعصاب واگ شناخته می‌شود و می‌تواند با اندازه‌گیری نوسان در زمان بین دو ضربان قلب متوالی یا تغییرات ضربان قلب[2] (HRV) ارزیابی شود. تغییرات ضربان قلب کم نشان دهنده فعالیت پایین اعصاب واگ و در نتیجه عدم فعالیت پاراسمپاتیک است (۴۱). در جمعیت غیرسرطانی، فعالیت بیش ازحد سمپاتیک و عدم فعالیت پاراسمپاتیک با خستگی ارتباط دارد(۴۲) . به عنوان مثال، بزرگسالان سالم با HRV پایین‌تر، خستگی بیشتر را در هنگام انجام وظایف شناختی نسبت به کسانی که HRV بالاتری دارند نشان می‌دهند(۴۳) . خستگی بیشتر پس از تمرین همراه ختلال عملکرد اتونوم در بیماران مبتلا به سرطان پستان در طول و بعد از درمان مشاهده شده است (۴۴). در بازماندگان سرطان پستان، خستگی با HRV پایین در حالت استراحت همراه است. در مطالعه ی بازماندگان سرطان پستان، HRVپایین با سطوح پلاسمایی بیشتر-IL 6و CRP همراه بود؛ با این حال این نشانگر التهابی ارتباط خستگی و HRV میانجیگری نمی‌کنند(۴۵). همچنین سطوح بالای نوراپی نفرین در بازماندگان خسته، نشان دهنده فعالیت شدید سمپاتیک است. این عملکرد با افزایش سیگنالینگ سیتوکین و خستگی در شرایط مختلف مرتبط است. به عنوان مثال، چرخه شبانه روزی کورتیزول در سندرم خستگی مزمن مشاهده شده است (۴۶). در بازماندگان سرطان پستان خسته سطوح سرمی کورتیزول پایین و چرخه شبانه‌روزی کورتیزول یکنواخت یافت شده است(۴۷). در بازماندگان سرطان تخمدان نیز گزارش شده است که چرخه کورتیزول تغییر کرده است، و بازگشت به چرخه کورتیزول طبیعی با بهبود در خستگی همراه است (۳۰) .اختلال در محور HPA در سایر گروه‌های بازمانده سرطان، از جمله نازوفارنکس[3] ، پروستات گزارش شده است(۴۸)، اگرچه خستگی در این مطالعات اندازه‌گیری نشده است. با این وجود، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد اختلال در محور HPAیک رخداد رایج در درمان سرطان است و با خستگی همراه است. با وجود این واقعیت که اکثر ادبیات تا به امروز ارتباط بین التهاب و خستگی مداوم در بازماندگان سرطانی را تائید می‌کنند، تجزیه و تحلیل دقیق ادبیات درباره سمیت درمان سرطان و التهاب نشان می‌دهد که جایگزینی برای فرضیه التهاب وجود دارد (۴۹, ۵۰). داروهای شیمی درمانی علاوه بر اثرات مستقیم سیتوتوکسیک روی سلول‌های بسیار پرولیفراتیک باعث تولید رادیکال‌های آزاد و سوپراکسیدها می‌شود که به آسیب DNA سلولی و مرگ سلولی کمک می‌کند. این حوادث نه تنها در سطح تومور، بلکه در اندام‌های دیگر هم اتفاق می‌افتد زیرا در این بافت‌ها گونه‌های اکسیژن رادیکال باعث آسیب بافتی می‌شود که باعث ایجاد آبشارهای مسیر التهابی می‌شود(۴۹, ۵۰). این مکانیسم مسئول اثرات سمی عوامل شیمی درمانی در دستگاه گوارش، کلیه و قلب است (۴۹, ۵۰).

پرتودرمانی همچنین می‌تواند باعث التهاب در اندام‌های هدف مانند ریه در بیماران مبتلا به سرطان ریه شود. با این حال، حتی در این مورد بین شدت پنومونیت[4] ناشی از تابش و بیومارکرهای التهاب در گردش، به غیر از IL-6 ، ارتباط وجود ندارد(۵۱). اکثر داروهای شیمی درمانی دارای قابلیت نفوذپذیری محدودی به سیستم عصبی هستند و حتی وقتی که آنها می‌توانند از سد خونی مغزی عبور کنند، مرگ سلول‌های عصبی ایجاد نمی‌کند زیرا نورون‌ها سلول‌های پایدار هستند. به جای آن، شواهدی از آسیب‌های میتوکندری عصبی است که معمولا به شکل تورم میتوکندری ظاهر می‌شود (۵۲). به طور خلاصه، هیچ شواهد قطعی برای وقوع التهاب سیستمیک در پاسخ به درمان سرطان و پس از فعال

[1] Hypothalamus-Pituitary-Adrenal
[2] Heart Rate Variability
[3] Nasopharyngeal
[4] Pneumonitis

سازی مسیرهای ارتباطی سیستم ایمنی به مغزی وجود ندارد. یک نقش علمی برای اختلال عملکرد میتوکندریایی برای نوروپاتی محیطی ناشی از شیمی درمانی به اثبات رسیده است (۵۳) این نیز می‌تواند در پاتوفیزیولوژی علائم مربوط به سرطان، از جمله خستگی، با اختلال متابولیسم انرژتیک نورون و عملکرد درگیر شود.

مداخلات تمرین ورزشی برای کاهش خستگی مرتبط با سرطان

درمان‌های متعددی برای کاهش خستگی در بازماندگان سرطان پیشنهاد شده است، هرچند تاکنون هیچ درمانی به تنهایی به طور کامل موثر نبوده است. یک متاآنالیز کارازمایی کنترل شده تصادفی از درمان‌های دارویی برای خستگی مرتبط با سرطان، یک اندازه اثر کوچک را برای همه طبقه‌بندی دارویی نشان می‌دهد(۵۴). مداخلات روان شناختی، از جمله مداخلات آموزشی، حمایتی و رفتاری، موفق‌تر بوده‌اند، در مقایسه با متاآنالیز که اثرات کوچک تا متوسط را بر خستگی مرتبط با سرطان نشان می‌دهد(۵۵). در یک تجزیه و تحلیل با ۳۶۹۴ بیمار مبتلا به سرطان نشان داد که علیرغم اینکه تعداد زیادی از مداخلات ورزشی (شامل تمرینات مقاومتی، پیاده‌روی، دوچرخه‌سواری، یوگا، چیگونگ و تای‌چی) مورد استفاده قرار گرفت، کاهش قابل توجهی در خستگی بعد از ۱۲ هفته و پس از ۶ ماه مشاهده نشد (۵۶). از طرفی داده‌ها یک مطالعه متاآنالیز از ۴۴ پژوهش ثبت شده و مجموع ۳۲۵۴ شرکت کننده در انواع مختلف سرطان نشان دادند که مداخلات ورزشی خستگی مرتبط با سرطان را به میزان بیشتری نسبت به گروه‌های کنترل‌های استاندارد تحت مراقبت کاهش داد . کاهش بیشتر خستگی مرتبط با سرطان با مداخلاتی که از تمرین مقاومتی از شدت متوسط تا بالا استفاده می شد (۶۰-۸۰٪ یک تکرار بیشینه) گزارش شده است (۵۷) اهمیت شدت تمرین نیز با یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی تمرین ورزشی در بازماندگان سرطان پستان نشان داده شده است (۵۶). در این مطالعه، ۲۵ بازمانده یائسه مبتلا به سرطان سینه ۳ بار در هفته به مدت ۱۵ هفته در یک دوچرخه ارگومتر تمرین کردند. تغییرات در اکسیژن مصرفی پیک، اوج قدرت و خستگی در مقایسه با کنترل‌های تمرین نکرده مقایسه شد. از نظر آماری و بالینی بهبود معنی‌داری در خستگی در گروه تمرین کرده مشاهده شد. این پیشرفت‌ها به طور معنی‌دار با افزایشاکسیژن مصرفی پیک و حداکثر توان خروجی ارتباط دارد (۵۸). این نتایج نشان می‌دهد که بهبود آمادگی قلبی تنفسی بهبود خستگی را میانجی گری می کند، اگر چه یک رابطه علی ثابت نشده است. اخیرا متاآنالیز مطالعات کنترل شده مبتلایان به سرطان و بازماندگان نیز کاهش معنی‌داری را در خستگی ناشی از مداخلات ورزشی نشان می‌دهد(۵۹). تجزیه و تحلیل ۱۴ مطالعه که از مداخله درمانی استفاده شده ، ۱۳ نتایج مثبت و ۷ مورد از نظر آماری معنی‌دار بودند. نویسندگان متاآنالیز باید به این نکته توجه داشته باشند که اندازه اثر متوسط باید این گونه تفسیر شود که اندازه اثر مطالعات فردی ناهمگن است (۶۰).

مکانیسم‌های کاهش خستگی با ورزش آمادگی جسمانی و سلامت روانی

درست همانطور که مزایای تمرینات ورزشی در افراد سالم چند وجهی است، فعالیت‌های ورزشی احتمالا با استفاده از مکانیسم‌های مختلف برای بهبود کیفیت زندگی و کاهش خستگی در بازماندگان سرطانی عمل می‌کند. حتی بدون توجه به علت اصلی خستگی مرتبط با سرطان، تمرینات ورزشی مزایای روحی را به وجود می‌آورد که می‌تواند علائم خستگی را کاهش دهد. به دست آوردن مهارت‌های جدید و رسیدن به اهداف فعالیت فیزیکی می‌تواند اعتماد به نفس را افزایش دهد، رفتار فاجعه‌آمیز را کاهش دهد و اعتماد به نفس را افزایش دهد (۶۱)، بنابراین سهم این عوامل را در خستگی کاهش دهد. مک آلی و همکاران نشان داده‌اند که اعتماد به نفس ، ارتباط بین افزایش سطح فعالیت‌های بدنی و کاهش خستگی را در بازماندگان سرطان پستان میانجی می کند(۶۲) تمرین ورزشی همچنین می‌تواند کیفیت خواب را بهبود بخشد و درد و اختلالات روانی را کاهش دهد (۶۳). افزایش آمادگی جسمانی با تمرینات ورزشی ممکن است خستگی را از طریق مقابله با عدم آمادگی جسمانی با افزایش توده عضلانی و ظرفیت هوازی کاهش دهد. در بازماندگان سرطانی که در مداخلات ورزشی مشارکت دارند، به طور گسترده‌ای بهبود

آمادگی قلبی- تنفسی و قدرت عضلانی نشان داده شده است (۶۴, ۶۵)، که می‌تواند تلاش برای تکمیل فعالیت‌های روزانه را کاهش داده و در نتیجه خستگی را کاهش دهد. تمرین ورزشی همچنین می‌تواند حجم چربی را کاهش دهد، با توجه به اینکه شاخص توده بدنی بالا پیش‌بینی کننده خستگی پایدار در بازماندگان سرطان پستان است (۶۶) کاهش شاخص توده بدنی همچنین ممکن است از التهاب مزمن بواسطه کاهش رهاسازی آدیپوکاین‌های ضد التهابی چربی احشائی را کاهش دهد (۶۷). با این حال، بسیاری از مطالعات دریافتند که ورزش به طور مستقل از تغییرات در ترکیب بدن خستگی را بهبود می بخشد (۱۴, ۵۸).

تعدیل محیط التهابی

اثرات ضد التهابی تمرینات ورزش همچنین می‌تواند خستگی مرتبط با سرطان را کاهش دهد. در افراد سالم، تمرینات ورزشی نشان داده است که سطح سیتوکین‌های ضد التهابی مانند IL-10 را افزایش و بیان کلیTNF-α ، CRP، آدیپوکاین‌های پیش التهابی و بیان گیرنده‌های شبه تول مونوسیت‌ها و ماکروفاژها را کاهش می‌دهد (۶۷, ۶۸). با توجه به نقشی که التهاب در ارتقاء خستگی مرتبط با سرطان دارد، شگفت‌آور است که تنها چند مطالعه به بررسی تغییرات واسطه‌های التهابی پس از مداخلات ورزشی با بازماندگان سرطان پرداخته‌اند. یک مطالعه در بیماران مبتلا به لوسمی تحت شیمی درمانی گزارش داد که شرکت در یک برنامه تمرین هوازی و مقاومتی در بیمارستان خستگی و IL-6 را کاهش می‌دهد و سطح سرمی IL-10 افزایش می‌دهد (۶۹). یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی ۳ ماهه در بازماندگان سرطان پستان دریافت که تمرین هوازی و تمرین مقاومتی باعث کاهش TNF-α و نسبت IL-6 به IL-10 شد، اگرچه این تغییرات معنی‌دار نبود (۷۰).متأسفانه، این مطالعات خستگی را اندازه‌گیری نکرده‌اند و بنابراین مشخص نیست که کاهش التهاب باعث بهبود خستگی می‌شود. مداخلات یوگا در بازماندگان مبتلا به سرطان پستان خسته نشان داد که علائم خستگی و نشانگرهای التهاب مانند IL-6، TNF-α (۷۱)، IL-1β و نیز فعالیت NF-κB کاهش یافت و فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید افزایش یافت (۷۲).

برعکس، مطالعات بسیاری، افزایش فعالیت سیستم ایمنی در بازماندگان سرطان پس از مداخله تمرین ورزشی را گزارش کرده‌اند. دو هفته مداخله تمرین ورزشی هوازی با شدت متوسط در بازماندگان سرطان کولورکتال، در پاسخ به لیپوپلی‌ساکارید، وضعیت ضد التهابی بیشتری ایجاد کرد، اگرچه این مطالعه یک گروه کنترل نداشت (۷۳).

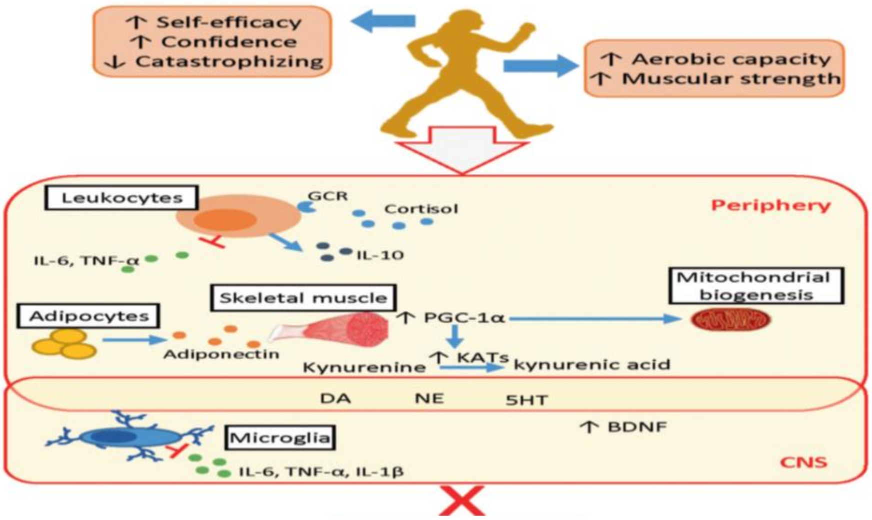
تنظیم و تعادل سیستم عصبی خودکار

آمادگی قلب و عروق با افزایش HRV بیشتر همراه است، و تمرین ورزشی نشان داده است که HRV را افزایش می‌دهد. در میان بیماران سرطانی، یک مداخله ورزشی متوسط ۱۶ هفته‌ای در طی و پس از درمان، HRVرا بهبود بخشید (۷۴). این بیانگر این است که تمرین ورزش می‌تواند تعادل بین فعالیت‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک را حفظ کند. همانطور که HRV پایین با خستگی در بازماندگان سرطانی ارتباط دارد، مداخلات ورزشی فعالیت پاراسمپاتیک افزایش می‌دهد و می‌تواند یک مکانیسم اضافی باشد که خستگی را کاهش دهد. با این حال، ارتباط بین افزایش HRV ناشی از فعالیت ورزشی و خستگی در بازماندگان سرطان ثابت نشده است. پیش بینی شده است که سرطان و درمان آن روند پیری را تسریع می‌کنند و بیماران و بازماندگان خسته ممکن است از نظر بیولوژیک مسن‌تر از سن تقویمی خود باشند. یکی دیگر از خصوصیات مشترک بین بازماندگان سرطان و افراد مسن انباشت سلول‌های پیر است. درسالمندان سالم، این عمدتا حاصل تحت تأثیر تماس‌های مکرر به عوامل عفونی در طول عمر است (۷۵). سرطان و درمان آن موجب آسیبDNA می‌شود که می‌تواند باعث پیری سلولی شود و تعداد زیادی از سلول‌های پیر در بازماندگان سرطان کودک مشاهده شده است (۷۶). یکی از پیامدهای افزایش رشد سلول‌های پیر، به خصوص سلول‌های ایمنی پیر، التهاب مزمن است (۷۷). افزایش تعداد سلول‌های ایمنی پیر در دیگر گروه‌های بیمار مبتلا به خستگی دیده شده است (۷۸)، اما رابطه بین سلول‌های ایمنی پیر و خستگی در بازماندگان سرطانی هنوز مشخص نشده است. شاهدی وجود دارد که تمرین بدنی منظم می‌تواند به پیشگیری کمک کند و یا احتمالا به معکوس‌سازی سلول‌های ایمنی پیر بدن کمک کند (۷۹). اگر

چه این احتمال وجود دارد که کاهش سلول‌های پیر پیش التهابی از طریق تمرین بدنی باعث کاهش خستگی می‌شود، هر چند تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم هست.

عوامل نوروترفیک مشتق شده از مغز

تمرین ورزشـــی همچنین اثر محافظتی بر عملکرد مغز دارد. به عنوان مثال، تمرین ورزشـــی فعال‌ســـازی میکروگلیا را کاهش می‌دهد (۸۰) و بیان عوامل نوروتروفیک مانند عامل نوروتروفیک مشـــتق شـــده ازمغز (۸۱) و آدیپونکتین (۸۲) را افزایش می‌دهد. همانطور که در بالا توضیح داده شد، سطوح بالای متابولیت کینورنین تریپتوفان با التهاب، افســـردگی و خستگی همراه است (۸۳) (شکل ۱). بنابراین کاهش سطوح کینورنین نا شی از تمرینات ورز شی ممکن ا ست برای این شرایط مفید با شد. در حالی‌که یک مطالعه تغییرات نا شی از تمرین را در غلظتIL-6 ، نئوپترین، تریپتوفان و کینورنین با تمرینات متوسط تا شدید در بیماران افسرده گزارش نکرد، مداخله تمرین ورزشـــی بدون نظارت به طول انجامید و تنها یک هفته ادامه یافت (۸۴). مقالات اخیر شـــواهدی مبنی بر حمایت از عملکرد مغز بوسیله تغییر سطو ح کینورنین ارائه کرده ا ست. آگودلو[۱] و همکاران نشان می‌دهند که بیان بیش از حد PGC-1α در عضـــلات باعث افزایش بیان کینورنین آمینوترانس سفراز (KAT)[۲] می شود که مانع عبور کینورنین از سد خون مغزی می شود (۸۵). بیان بیش از حد-PGC 1αدرموش‌ها از افزایش شـــاخص‌های التهابی عصـــبی مانند پروتئین التهابی ماکروفاژ (MIP1α)[۳] پس از قرار گرفتن در معرض استرس مزمن در موش‌های وحشی می‌کاهد(۸۵). همچنین برخی پژوه شگران ن شان دادند که تمرین ورز شی ب یان هر دو PGC-1α و KAT در موش ها و همچنین عضـــله اســـکلتی انســـانی افزایش می‌دهد (۸۶, ۸۷). افزایش میزان آدیپونکتین ناشـــی از ورزش برای ارائه یک محرک به منظور افزایش سطوح PGC-1α از طریق مسیرهای وابسته به AMPK/SIRT1 پیشـــنهاد شـــده اســـت(۸۸). بنابراین، افزایش آدیپونکتین و PGC-1α ناشی از ورزش ممکن است التهاب عصـــبی را کاهش دهد و به حفظ ســـطح طبیعی ســـروتونین و تریپتوفان کمک کند (۸۹). مســـیرهایی که با تمرینات ورز شی ممکن ا ست خ ستگی نا شی از سرطان را کاهش یابد در شکل ۲ خلاصه شده‌اند.



شکل۲: سیگنالینگ بهبود دهنده خستگی از طریق ورزش و فعالیت بدنی (۳۹)

[1] Agudelo
[2] Kynurenine Aminotransferase
[3] Macrophage inflammatory proteins

تمرین ورزشی مزایای روانشناختی از جمله افزایش اعتماد به نفس را فراهم می‌کند و منجر به بهبود آمادگی جسمانی می‌شود که تلاش‌های مورد نیاز برای فعالیت‌های زندگی روزمره را کاهش می‌دهد. التهاب کاهش یافته در محیط اختلال در تولید انتقال دهنده‌های عصبی از جمله نوراپی نفرین (NE) و دوپامین (DA) و التهاب در سیستم عصبی مرکزی(CNS) می‌شود .ورزش بیشتر با افزایش عوامل نوروتروفیک مانند مغز عامل مشتق شده نوروتروفیک (BDNF)و آدیپونکتین همراه است. افزایش بیان PGC-1αعضلات اسکلتی ناشی از ورزش، شاید ناشی از ادیپونکتین است، باعث افزایش سطح تریپتوفان (Trp) و سروتونین (5HT) از طریق فعال سازی کینورینین آمینوترانسفرازها (KATs)می‌شود که به تشکیل متابولیت‌های کینورینین عصبی محافظ (کینورنیک اسید) کمک می‌کند.PGC-1αهمچنین می‌تواند باعث افزایش بیوژنز میتوکندری شود (۳۹).

متاسفانه، روند انتقال مداخلات ورزشی از آزمایشگاه تحقیقاتی به درمانگاه بالینی کند است. به بسیاری از بازماندگان سرطان خسته توصیه شده است که مصرف انرژی خود را حفظ کنند و فعالیت بدنی خود را محدود کنند، که این در واقع می‌تواند علائم خستگی را از طریق اثرات سینرژیک بی‌تمرینی و کاشکسی سرطان بدتر کند (۳۲). علاوه بر این، بعضی از پزشکان و بیماران از ورزش کردن می‌ترسند زیرا ممکن است عوارض جانبی مانند لنف ادم در بازماندگان سرطان پستان داشته باشند (۹۰). درحالیکه متاآنالیزی هیچ تفاوتی در عوارض جانبی از جمله لنف ادم بین گروه کنترل و گروه ورزشی نیافتند، تحقیقات آینده باید با دقت نظارت کنند و این حوادث را گزارش کنند به طوری که می‌توان نتیجه گرفت که ورزش ایمن است. میزان فراخوانی و پیوستگی کلی نیز باید با دقت توصیف شود. یکی دیگر از مشکلات در اجرای تمرین ورزشی به عنوان روش استاندارد این است که اگر چه کالج پزشکی ورزشی آمریکا، ورزش‌های هوازی و مقاومتی برای بازماندگان سرطانی توصیه می‌کند (۹۱)، با این حال هیچ نسخه خاصی برای بازماندگان مبتلا به خستگی وجود ندارد (۵۷). این ممکن است به دلیل تفاوت در مقایسه نتایج مطالعات باشد، همان گونه که مداخلات ورزشی بر اساس نوع ، شدت، تکرار، زمان بندی مداخلات برای درمان و مدت زمان انجام هر جلسه و به طول انجامیدن هر مداخله متفاوت هستند و اینکه چگونه و چطور تمرین ورزشی انجام می‌شود. از آنجا که ارتباط بین بهبود آمادگی قلبی عروقی و خستگی یافت شده است، مداخلات ورزشی آینده باید با استفاده از بهترین شواهد از ادبیات علوم ورزشی برای افزایش گسترده آمادگی طراحی شود. در عوض، موفقیت‌هایی که مداخلات یوگا در کاهش هر دو التهاب و خستگی در بازماندگان سرطان پستان داشته است، نشان می‌دهد که یوگا ممکن است گزینه‌های اضافی برای بیماران فراهم کند (۷۱, ۷۲).

مانع اصلی در مطالعات مکانیسمی خستگی مرتبط با سرطان، وابستگی به احساسات ذهنی برای ارزیابی خستگی به جای اندازه‌گیری‌های عینی عملکرد و خستگی است. مطالعات مداخلات ورزشی آینده باید شامل متغیرهای قابل اندازه‌گیری باشد از جمله مشاهدات طولی تغییرات در فعال‌سازی سیستم ایمنی و عملکرد باشد که استفاده از مکانیسم‌های که در اثر تمرین ورزشی کشف شده اند را هدفمند سازد. این اندازه‌گیری‌ها باید همراه با اندازه‌گیری سیتوکین‌ها باشد، زیرا سطوح سرمی یا پلاسمای سیتوکین‌ها لزوما منعکس کننده سطوح آن‌ها در مغز نیستند. سیتوکین‌های التهابی به عنوان سیگنال‌های ارتباطی اتوکرین، سکسکتازین و پاراکرین در ریز محیط عمل می‌کنند و مشخص نیست که آیا سیتوکین‌های گردشی مانع عبور مولکول‌ها از محل التهاب می‌شوند یا از محیط التهابی نشات می گیرند که بر فعالیت ویژه بافت تاثیر می‌گذارد. مطالعات مداخله ورزشی آینده نیز می‌تواند اندازه‌گیری عملکرد گلوکوکورتیکوئید و همچنین میزان سطوح کورتیزول را درنظر بگیرد. علاوه بر این، برای مطالعات آینده جالب خواهد بود که تغییرات HRV ناشی از ورزش را در بازماندگان سرطانی درنظر بگیرند و برای تعیین اینکه آیا افزایش HRV با کاهش خستگی مرتبط است یا خیر. مداخلات ورزشی به خوبی طراحی شده است که شناخته شده است شامل سیستم عصبی درگیر در رفتار خستگی، مانند کینورنین، نیز به ادبیات اضافه شود. مداخلات ورزشی به خوبی طراحی شوند که عوامل شناخته شده بر مسیر دستگاه عصبی مرکزی درگیر در خستگی مانند کینورنین را اندازه‌گیری کند. به طور کلی، به کارازمایی‌های کنترل شده با

کیفیت بیشتر و حجم نمونه بزرگتر و افزایش مدت زمان اندازه‌گیری نیاز است. دیگر مسائل روش شناختی در ادبیات شامل عدم وجود گروه کنترل، عدم ارزیابی مطلوب نتیجه، و اثر متغیر مزاحم بالقوه مانند سن و سطح آمادگی جسمانی است. معیارهای ورود نیز باید با دقت مورد توجه قرار گیرد. در نهایت، بیشتر مطالعات باید خستگی را در بازماندگان سرطان اطفال در نظر بگیرند، زیرا تجربه خستگی و علل آن ممکن است با بازماندگان بزرگسال تفاوت داشته باشد.

بحث و نتیجه گیری

اطلاعات مربوط به خستگی مرتبط با سرطان در حال افزایش است. کنترل علائم در طی درمان سرطان می‌تواند نتایج درمانی را با افزایش پایبندی به درمان بهبود بخشد و در نتیجه به طور بالقوه طول عمر را افزایش دهد. تحقیقات انجام شده در بازماندگان سرطان نشان می‌دهد که هر دو عوامل روانشناختی و بیولوژیکی در توسعه و پایداری خستگی نقش دارند. اگر چه بیشتر تحققات پژوهشی بر التهاب متمرکز شده است، تعداد گسترده ای از مطالعات تحقیقاتی از تاثیر تمرین ورزشی بر بهبود خستگی ناشی از تمرینات ورزشی تحت نظارت حمایت می‌کند که باعث بهبود شاخص آمادگی جسمانی می‌شود. اگرچه مکانیسم دقیق تاثیر مفید تمرینات ورزشی ناشناخته است، شواهدی از افزایش ظرفیت عملکرد، کاهش التهاب مزمن، افزایش فعالیت سیستم عصبی پاراسیمپاتیک ومحافظت بواسطه انتقال دهنده‌های عصبی ناشی از انجام مداخلات ورزشی حمایت می کند. با این حال، هنوز پژوهش های وسیعی برای تجویز و طراحی برنامه های تمرینی استاندارد برای بازماندگان سرطانی ضروری به نظر می رسد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از ریاست محترم و معاونت پژوهشی دانشگاه اردکان یزد به خاطر حمایت معنوی در اجرای پژوهش، صمیمانه تشکر می‌کنیم.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ گونه تضاد منافعی را اعلام نکرده‌اند.

سهم نویسندگان

سمیرا عمادی این مطالعه را طراحی کردند. جمع‌آوری داده‌ها و محتوا، تهیه پیش‌نویس اول مقاله و بررسی مقاله توسط سمیرا عمادی و زهرا همتی فارسانی انجام شد. علاوه بر این، همه نویسندگان پیش‌نویس نهایی نسخه خطی را تأیید می‌کنند.

References

1. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-related fatigue, version 2.2015. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2015;13(8):1012-39.
2. Swartz MC, Allen K, Deer RR, Lyons EJ, Swartz MD, Clifford T. A narrative review on the potential of red beetroot as an adjuvant strategy to counter fatigue in children with cancer. Nutrients. 2019;11(12):3003.
3. Nowe E, Stöbel-Richter Y, Sender A, Leuteritz K, Friedrich M, Geue K. Cancer-related fatigue in adolescents and young adults: a systematic review of the literature. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2017;118:63-9.
4. Barsevick AM, Irwin MR, Hinds P, Miller A, Berger A, Jacobsen P, et al. Recommendations for high-priority research on cancer-related fatigue in children and adults. Journal of the National Cancer Institute. 2013;105(19):1432-40.
5. Bennett B, Goldstein D, Friedlander M, Hickie I, Lloyd A. The experience of cancer-related fatigue and chronic fatigue syndrome: a qualitative and comparative study. Journal of pain and symptom management. 2007;34(2):126-35.
6. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. Cancer. 2006;106(4): 751-8.
7. Butt Z, Rosenbloom SK, Abernethy AP, Beaumont JL, Paul D, Hampton D, et al. Fatigue is the most important symptom for advanced cancer patients who have had chemotherapy. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2008;6(5):448-55.
8. Scott JA, Lasch KE, Barsevick AM, Piault-Louis E, editors. Patients' experiences with cancer-related fatigue: a review and synthesis of qualitative research. Oncology nursing forum; 2011.
9. O'Higgins C, Brady B, O'Connor B, Walsh D, Reilly R. The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. Supportive Care in Cancer. 2018;26(10):3353-64.
10. Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. Supportive Care in Cancer. 1996;4(2):82-96.
11. Sadler IJ, Jacobsen PB, Booth-Jones M, Belanger H, Weitzner MA, Fields KK. Preliminary evaluation of a clinical syndrome approach to assessing cancer-related fatigue. Journal of pain and symptom management. 200 23;2(5) 406-16.
12. Van Belle S, Paridaens R, Evers G, Kerger J, Bron D, Foubert J, et al. Comparison of proposed diagnostic criteria with FACT-F and VAS for cancer-related fatigue: proposal for use as a screening tool. Supportive Care in Cancer. 2005;13 (4) 246-54.
13. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the MD Anderson Symptom Inventory. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2000;**9(**7):1634-46.
14. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. Nature reviews Clinical oncology. 2014;11(10):597.
15. Prue G, Rankin J, Allen J, Gracey J, Cramp F. Cancer-related fatigue: a critical appraisal. European Journal of Cancer. 2006;42(7):846-63.
16. Thong MS, van Noorden CJ, Steindorf K, Arndt V. Cancer-related fatigue: causes and current treatment options. Current Treatment Options in Oncology. 2020;21(2):17.
17. Gebauer J, Rüffer JU, Brabant G. Cancer-Related Fatigue. Late Treatment Effects and Cancer Survivor Care in the Young: Springer. p. 157-65.
18. Rogers VE, Zhu S, Mandrell BN, Ancoli-Israel S, Liu L, Hinds PS. Relationship between circadian activity rhythms and fatigue in hospitalized children with CNS cancers receiving high-dose chemotherapy. Supportive Care in Cancer. 2020;28(3):1459-67.
19. Drechsel J, Kyrousi C, Cappello S, Sieber SA. Tranylcypromine specificity for monoamine oxidase is limited by promiscuous protein labelling and lysosomal trapping .RSC Chemical Biology. 2020;1(4):209-13.

20. Courneya KS. Exercise in cancer survivors: an overview of research. Medicine and science in sports and exercise. 2003;35(11):1846-52.
21. Hughes A, Suleman S, Rimes KA, Marsden J, Chalder T. Cancer-related fatigue and functional impairment–Towards an understanding of cognitive and behavioural factors. Journal of Psychosomatic Research. 2020:110127.
22. Dantzer R, Meagher MW, Cleeland CS. Translational approaches to treatment-induced symptoms in cancer patients .Nature reviews Clinical oncology. 2012;9(7):414.
23. Battaglini CL, Mills RC, Phillips BL, Lee JT, Story CE, Nascimento MG, et al. Twenty-five years of research on the effects of exercise training in breast cancer survivors: a systematic review of the literature. World journal of clinical oncology. 2014;5(2):177.
24. Melichar B, Spisarová M, Bartoušková M, Krčmová LK, Javorská L, Študentová H. Neopterin as a biomarker of immune response in cancer patients. Annals of translational medicine. 2017;5.(13)
25. Leschak CJ, Dutcher JM, Haltom KEB, Breen EC, Bower JE, Eisenberger NI. Associations between amygdala reactivity to social threat, perceived stress and C-reactive protein in breast cancer survivors. Social Cognitive and Affective Neuroscience. 2020.
26. Alexander S, Minton O, Andrews P, Stone P. A comparison of the characteristics of disease-free breast cancer survivors with or without cancer-related fatigue syndrome. European Journal of Cancer. 2009;45(3):384-92.
27. Ganz PA, Bower JE. Cancer related fatigue: a focus on breast cancer and Hodgkin's disease survivors. Acta oncologica. 2007;46(4):474-9.
28. Alfano CM, Peng J, Andridge RR, Lindgren ME, Povoski SP, Lipari AM, et al. Inflammatory cytokines and comorbidity development in breast cancer survivors versus noncancer controls: evidence for accelerated aging? Journal of Clinical Oncology. 2017;35(2):149.
29. Landmark-Høyvik H, Reinertsen K, Loge J, Fosså S, Børresen-Dale A, Dumeaux V. Alterations of gene expression in blood cells associated with chronic fatigue in breast cancer survivors. The pharmacogenomics journal. 2009;9(5):333-40.
30. Schrepf A, Clevenger L, Christensen D, DeGeest K, Bender D, Ahmed A, et al. Cortisol and inflammatory processes in ovarian cancer patients following primary treatment: relationships with depression, fatigue, and disability. Brain, behavior, and immunity. 2013;30:S126-S34.
31. Rausch SM, Clark MM, Patten C, Liu H, Felten S, Li Y, et al. Relationship between cytokine gene single nucleotide polymorphisms and symptom burden and quality of life in lung cancer survivors. Cancer. 2010;116(17):4103-13.
32. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Arevalo JM, Cole SW. Fatigue and gene expression in human leukocytes: increased NF-κB and decreased glucocorticoid signaling in breast cancer survivors with persistent fatigue. Brain, behavior, and immunity. 2011;25(1):147-50.
33. Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. Trends in neurosciences. 2014;37(1):39-46.
34. Yount S, Sorensen MV, Cella D, Sengupta N, Grober J, Chartash EK. Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. Clinical &Experimental Rheumatology. 2007;25(6):838.
35. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. Annals of the New York academy of sciences. 2001;933(1):222-34.
36. Maes M, Leonard B, Myint A, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT'hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2, 3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry. 2011;35(3):702-21.
37. Souza LC, Jesse CR, de Gomes MG, Viana CE, Mattos E, Silva NC, et al. Intracerebroventricular administration of streptozotocin as an experimental approach to depression: Evidence for the

involvement of proinflammatory cytokines and indoleamine-2, 3-dioxygenase. Neurotoxicity research. 2017;31(4):464-77.

38. Christmas DM, Potokar J, Davies SJ. A biological pathway linking inflammation and depression: activation of indoleamine 2, 3-dioxygenase. Neuropsychiatric disease and treatment. 2011;**7**:431.
39. LaVoy EC, Fagundes CP, Dantzer R. Exercise, inflammation, and fatigue in cancer survivors. Exercise immunology review. 2016;22:82.
40. Kamiya A, Hiyama T, Fujimura A, Yoshikawa S. Sympathetic and parasympathetic innervation in cancer: therapeutic implications. Clinical Autonomic Research. 2020:1-14.
41. Stein P, PK, Kleiger M, RE. Insights from the study of heart rate variability. Annual review of medicine. 1999;50. 249-61:(1)
42. Ying-Chih C, Yu-Chen H, Wei-Lieh H. Heart rate variability in patients with somatic symptom disorders and functional somatic syndromes: A systematic review and meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2020;112:336-44.
43. Segerstrom SC, Nes LS. Heart rate variability reflects self-regulatory strength, effort, and fatigue. Psychological science. 2007;18(3):275-81.
44. Scott JM, Jones LW, Hornsby WE, Koelwyn GJ, Khouri MG, Joy AA, et al. Cancer therapy-induced autonomic dysfunction in early breast cancer: implications for aerobic exercise training. International journal of cardiology. 2014;171(2):e50.
45. Crosswell AD, Lockwood KG, Ganz PA, Bower JE. Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors .Psychoneuroendocrinology. 2014;45:58-66.
46. MacHale S, Cavanagh J, Bennie J, Carroll S, Goodwin G, Lawrie S. Diurnal variation of adrenocortical activity in chronic fatigue syndrome. Neuropsychobiology. 1998;38(4):213-7.
47. Castonguay AL, Wrosch C, Sabiston CM. The roles of negative affect and goal adjustment capacities in breast cancer survivors: Associations with physical activity and diurnal cortisol secretion. Health Psychology. 2017;36(4):320.
48. Follin C, Wiebe T, Moëll C, Erfurth EM. Moderate dose cranial radiotherapy causes central adrenal insufficiency in long-term survivors of childhood leukaemia. Pituitary. 2014;17(1):7-12.
49. Vyas D, Laput G, Vyas AK. Chemotherapy-enhanced inflammation may lead to the failure of therapy and metastasis. OncoTargets and therapy. 2014;7:1015.
50. Lee CS, Ryan EJ, Doherty GA. Gastro-intestinal toxicity of chemotherapeutics in colorectal cancer: the role of inflammation. World journal of gastroenterology: WJG. 2014;20(14):3751.
51. Sprung CN, Forrester HB, Siva S, Martin OA. Immunological markers that predict radiation toxicity. Cancer letters. 2015;368(2):191-7.
52. Bennett GJ, Doyle T, Salvemini D. Mitotoxicity in distal symmetrical sensory peripheral neuropathies. Nature Reviews Neurology. 2014;10(6):326.
53. Krukowski K, Nijboer CH, Huo X, Kavelaars A, Heijnen CJ. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy by the small-molecule inhibitor pifithrin-μ. Pain. 2015;156(11):2184.
54. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. Journal of the National Cancer Institute. 2008;100(16):1155-66.
55. Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, van Beurden M, Aaronson NK. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. Psycho-oncology. 2011;20(2):115-26.
56. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC ,et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. (1)
57. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2011;20(1):123-33.

58. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. Journal of clinical oncology. 2003;21(9):1660-8.
59. Donnelly C, Blaney J, Lowe-Strong A, Rankin J, Campbell A, McCrum-Gardner E, et al. A randomised controlled trial testing the feasibility and efficacy of a physical activity behavioural change intervention in managing fatigue with gynaecological cancer survivors. Gynecologic oncology. 2011;122(3):618-24.
60. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Journal of Cancer Survivorship. 2010;4(2):87-100.
61. McAuley E, Blissmer B. Self-efficacy determinants and consequences of physical activity. Exerc Sport Sci Rev. 2000;28(2):85-8.
62. McAuley E, White SM, Rogers LQ, Motl RW, Courneya KS. Physical activity and fatigue in breast cancer and multiple sclerosis: psychosocial mechanisms. Psychosomatic medicine. 2010;72(1):88.
63. Sprod LK, Hsieh CC, Hayward R, Schneider CM. Three versus six months of exercise training in breast cancer survivors. Breast cancer research and treatment. 2010;121(2):413-9.
64. Huang T-T, Ness KK. Exercise interventions in children with cancer: a review. International journal of pediatrics. 2011;2011.
65. Dieli-Conwright CM, Mortimer JE, Schroeder ET, Courneya K, Demark-Wahnefried W, Buchanan TA, et al. Randomized controlled trial to evaluate the effects of combined progressive exercise on metabolic syndrome in breast cancer survivors: rationale, design, and methods. BMC cancer. 2014;14(1):238.
66. Reinertsen KV, Cvancarova M, Loge JH, Edvardsen H, Wist E, Fosså SD. Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. Journal of Cancer Survivorship. 2010;4(4):405-14.
67. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. Nature reviews immunology. 2011;11(9):6. 07-15
68. Metsios GS, Moe RH, Kitas GD. Exercise and inflammation. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2020:101504.
69. Battaglini CL, Hackney A, Garcia R, Groff D, Evans E, Shea T. The effects of an exercise program in leukemia patients. Integrative cancer therapies. 2009;8(2):130-8.
70. Rogers LQ, Fogleman A, Trammell R, Hopkins-Price P, Vicari S, Rao K, et al. Effects of a physical activity behavior change intervention on inflammation and related health outcomes in breast cancer survivors :pilot randomized trial. Integrative cancer therapies. 2013;12(4):323-35.
71. Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R, Peng J, Shapiro CL, Malarkey WB, et al. Yoga's impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. Journal of Clinical oncology. 2014;32(10):1040.
72. Bower JE, Greendale G, Crosswell AD, Garet D, Sternlieb B, Ganz PA, et al. Yoga reduces inflammatory signaling in fatigued breast cancer survivors: a randomized controlled trial. Psychoneuroendocrinology. 2014;43:20-9.
73. Allgayer H, Nicolaus S, Schreiber S. Decreased interleukin-1 receptor antagonist response following moderate exercise in patients with colorectal carcinoma after primary treatment. Cancer detection and prevention. 2004;28. 208-13:(3)
74. Niederer D, Vogt L, Thiel C, Schmidt K, Bernhörster M, Lungwitz A, et al. Exercise effects on HRV in cancer patients. Int J Sports Med. 2013;34(1):68-73.
75. Pawelec G, Derhovanessian E, Larbi A, Strindhall J, Wikby A. Cytomegalovirus and human immunosenescence. Reviews in medical virology. 2009;19(1):47-56.
76. Ness KK, Armstrong GT, Kundu M, Wilson CL, Tchkonia T, Kirkland JL. Frailty in childhood cancer survivors. Cancer. 2015;121(10):1540-7.

77. Tchkonia T, Zhu Y, Van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. The Journal of clinical investigation. 2013;123(3):966-72.
78. Hassan I, Bannister B, Akbar A, Weir W, Bofill M. A study of the immunology of the chronic fatigue syndrome: correlation of immunologic parameters to health dysfunction. Clinical immunology and immunopathology. 1998;87(1):60-7.
79. Spielmann G, McFarlin BK, O'Connor DP, Smith PJ, Pircher H, Simpson RJ. Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man. Brain, Behavior, and Immunity. 2011;25(8):1521-9.
80. Xiong J, Li S, Sun Y, Zhang X, Dong Z, Zhong P, et al. Long-term treadmill exercise improves spatial memory of male APPswe/PS1dE9 mice by regulation of BDNF expression and microglia activation. Biology of sport. 2015;32(4):295.
81. Xu B. BDNF (I) rising from exercise. Cell metabolism. 2013;18(5):612-4.
82. Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. British journal of sports medicine. 2010;44(9):620-30.
83. Kurz K, Lanser L, Kink P, Egger EM, Willenbacher W, Fuchs D, et al. Inflammation-induced tryptophan degradation is related with anemia, fatigue and depression in cancer. Frontiers in immunology. 2020;11:249.
84. Hennings A, Schwarz MJ, Riemer S, Stapf TM, Selberdinger VB, Rief W. Exercise affects symptom severity but not biological measures in depression and somatization–results on IL-6, neopterin, tryptophan, kynurenine and 5-HIAA. Psychiatry research. 2013;210(3):925-33.
85. Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martinez-Redondo V, et al. Skeletal muscle PGC-1α1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. Cell. 2014;159(1):33-45.
86. Bartlett JD, Hwa Joo C, Jeong T-S, Louhelainen J, Cochran AJ, Gibala MJ, et al. Matched work high-intensity interval and continuous running induce similar increases in PGC-1α mRNA, AMPK, p38, and p53 phosphorylation in human skeletal muscle. Journal of applied physiology. 2012;112(7):1135-43.
87. Liang H, Ward WF. PGC-1α: a key regulator of energy metabolism. Advances in physiology education. 2006.
88. Sanchís-Gomar F, Quilis CP, Lucía Mulas A. Antidepressant effects of exercise: a role for the adiponectin-PGC-1α-kynurenine triad? 2015.
89. Villena JA. New insights into PGC-1 coactivators: redefining their role in the regulation of mitochondrial function and beyond. The FEBS journal. 2015;282(4):647-7. 2
90. Eickmeyer SM, Gamble GL, Shahpar S, Do KD. The role and efficacy of exercise in persons with cancer. PM&R. 2012;4(11):874-81.
91. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable. Medicine & Scienc in Sports & Exercise. 2019;51(11):2375-90.

A review of the role of exercise training in inflammation and fatigue of cancer survivors

Samira Emadi[1], Zahra hemati farsani[2*]
1-PhD Student of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran,
2-Assistant Professor, Department of exercise physiology, faculty of Humanities and social, Ardakan University, Yazd, Iran,

Correspond Author : Zahra hemati farsani· Assistant Professor in exercise physiology, Ardakan University, Yazd, Iran, Email: zhemati@ardakan.ac.ir.

Received : 03/06/2022 Accepted: 05/17/2022 ePublished: 07/17/2022

ABSTRACT:

Introduction: Cancer-related fatigue significantly impairs quality of life of many cancer survivors and may affect their quality of life for years after treatment, and it seems that exercise interventions can control these complications. Therefore, this study was performed to determine the effect of exercise interventions in improving cancer-related fatigue in cancer patients.

Methods: In the present study, by examining the texts during 1995 to 2020, using the English keywords physical fitness, physical activity, inflammation, fatigue, cancer, exercise in Pumped, Springer and direct Science databases and Google search engine was performed. Finally, 120 full-text articles were extracted. After evaluating the articles and considering the inclusion criteria, 91 articles were included in the study.

Results: Although the cause of persistent fatigue among cancer survivors is not yet fully understood, the collected evidence suggests that several factors, including chronic inflammation, autonomic imbalance, Hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis dysfunction, or mitochondrial damage, can contribute to normal neuronal cell dysfunction and lead to cancer-related fatigue symptoms. Exercise interventions have been shown to be more successful than some cancer treatment alternatives in reducing cancer-related fatigue.

Conclusion: Despite the positive effect of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue and improving the quality of life of cancer patients, more studies with a larger sample size are still needed to prescribe and design standard exercise programs for cancer survivors.

KEYWORD: Cancer survivors, Fatigue, Inflammation, Exercise