

The Relationship between Fatigue, Sleep Quality, and Physical Activity with Adenoma Size in Patients with Pituitary Adenoma

Erfan Ghadirzadeh¹
 Ozra Akha²
 Misagh Shafizad³
 Mahmood Moosazadeh⁴
 Pooria Sobhanian¹
 Seyed Hamzeh Hosseini⁵

¹ Medical Student, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Gastrointestinal Cancer Research Center, Non-Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Professor, Psychosomatic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 6, 2024; Accepted June 16, 2024)

Abstract

Background and purpose: Previous reports on the symptoms and quality of life of patients with pituitary adenomas have paid little attention to physical activity. However, numerous studies have shown that physical activity can significantly influence prolactin secretion. Prolactin secretion levels, in turn, can affect various clinical outcomes, including tumor size, sleep quality, and fatigue levels in patients with pituitary adenomas. Given the intricate relationship between these factors, it is crucial to investigate how they interact to impact the overall health and quality of life of these patients. This study aims to bridge this gap by exploring the relationship between tumor size and fatigue levels, sleep quality, and physical activity in patients with pituitary adenomas. Understanding these relationships can provide insights into potential therapeutic strategies to improve patient outcomes.

Materials and methods: A total of 116 patients diagnosed with pituitary adenomas from the Neurosurgery and Internal Medicine departments of Imam Khomeini Hospital in Sari were included in the study via census sampling. The inclusion criteria ensured that all participants had a confirmed diagnosis of pituitary adenoma. Demographic characteristics, tumor size (from patients' imaging records), prolactin levels (from patient records), physical activity levels (using the International Physical Activity Questionnaire), sleep quality (using the Pittsburgh Sleep Quality Index), and fatigue levels (using the Multidimensional Fatigue Inventory 20) were measured using checklists and validated questionnaires.

Results: In the present study, 68 participants (58.6%) were female, and 48 (41.4%) were male. A total of 108 participants (93.1%) were aged 55 years or younger, and 8 participants (6.9%) were older than 55, with a mean age of 43.72 ± 7.70 years. Of the participants, 71 (61.2%) had prolactinomas, and 39 (33.6%) had non-functional tumors. Tumor sizes ranged from 2.1 to 42.9 mm, with a mean size of 16.16 ± 8.71 mm. The mean prolactin level was 561.52 ± 413 ng/mL, with a minimum level of 8 ng/mL and a maximum of 1578 ng/mL. The results showed significant differences in the mean scores of sleep quality (5.81 ± 1.91 vs. 6.73 ± 2.14), fatigue (55.86 ± 8.79 vs. 60.32 ± 8.39), and physical activity (1203.95 ± 258.65 vs. 1085.20 ± 310.99) between patients with microadenomas and macroadenomas ($P=0.048$, $P=0.008$, $P=0.038$). Furthermore, correlation coefficients for age ($r=0.415$), fatigue ($r=0.336$), sleep quality ($r=0.253$), physical activity ($r=-0.230$), and prolactin ($r=0.496$) with tumor size were significant. The findings indicated that with increasing age, fatigue scores, sleep quality scores, and prolactin levels, tumor size also increases, while higher physical activity levels are associated with smaller tumor sizes. Additionally, as tumor size increases, prolactin levels, fatigue scores, and sleep quality scores increase, whereas physical activity scores decrease.

Conclusion: The study concludes that with increasing age, fatigue and sleep quality scores worsen, but physical activity levels decrease. Moreover, as tumor size increases, prolactin levels, fatigue scores, and sleep quality scores increase, while physical activity scores decrease. An increase in prolactin levels is also associated with increased fatigue.

Keywords: pituitary adenoma, sleep quality, physical activity level, fatigue level, prolactin, tumor size

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (234): 122-132 (Persian).

Corresponding Author: Misagh Shafizad - School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
 (E-mail: shafizadmisagh@gmail.com)

ارتباط میزان خستگی، خواب و فعالیت بدنی با سائز آدنوم در بیماران مبتلا به آدنوم هیپوفیز

عرفان قدیرزاده^۱
عذراخی^۲
میثاق شفیق زاد^۳
محمود موسی زاده^۴
پوریا سبحانیان^۱
سید حمزه حسینی^۵

چکیده

سابقه و هدف: در گزارش‌های مربوطه از علائم و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به آدنوم هیپوفیز توجه کمی به فعالیت بدنی شده است. از طرفی مطالعاتی نشان داده‌اند که فعالیت بدنی بر میزان ترشح پرولاکتین و میزان ترشح پرولاکتین بر سائز تومور و کیفیت خواب و خستگی این بیماران می‌تواند موثر باشد. لذا براساس مرور مطالعات پیشین، این مطالعه با هدف بررسی، ارتباط سائز تومور در این بیماران با سطح خستگی، خواب و فعالیت بدنی، پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۱۱۶ نفر از بیمارانی که تشخیص آدنوم هیپوفیز در آنان تایید شده از بخش جراحی مغز و اعصاب و بخش داخلی بیمارستان امام خمینی ساری به صورت سرشماری وارد مطالعه شدند و به کمک چک لیست و پرسشنامه‌های معتبر، خصوصیات دموگرافیک، سائز تومور (از قسمت سوابق تصویربرداری بیمار)، سطح پرولاکتین (از روی پرونده بیمار)، میزان فعالیت بدنی (به کمک پرسشنامه IPAQ)، کیفیت خواب (به کمک پرسشنامه PSQI) و میزان خستگی (به کمک پرسشنامه MFI-20) اندازه‌گیری شد و سپس داده‌ها به کمک آزمون‌های آماری تی تست مستقل و همبستگی اسپیرمن مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها: در مطالعه فعلی، ۶۸ نفر (۵۸/۶ درصد) از شرکت‌کنندگان زن و ۴۸ نفر (۴۱/۴ درصد) مرد بودند. ۱۰۸ نفر (۹۳/۱ درصد) از آن‌ها ۵۵ سال و کم‌تر سن داشتند و ۸ نفر (۶/۹ درصد) بیش‌تر از ۵۵ سال سن داشتند و میانگین سن آن‌ها 43.72 ± 7.70 سال بود. ۷۱ نفر (۶۱/۲ درصد) دارای تومور نوع پرولاکتینوما و ۳۹ نفر (۳۳/۶ درصد) نیز دارای تومور نوع NonFunctional بودند. سائز آدنوم در شرکت‌کنندگان در این مطالعه بین ۲/۱ تا ۴۲/۹ بود (با میانگین 16.16 ± 8.71) بود. هم‌چنین میانگین پرولاکتین آن‌ها 561.52 ± 413 به دست آمد که حداقل پرولاکتین برابر ۸ و حداکثر آن برابر ۱۵۷۸ بود. نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین کیفیت خواب (5.81 ± 1.91 و 6.73 ± 2.14)، میانگین خستگی (55.86 ± 8.79 و 60.32 ± 8.39) و میانگین فعالیت بدنی (1203.95 ± 258.65 و 1085.20 ± 310.99) در افراد با تومور میکروآدنوم و ماکروآدنوم تفاوت معنی‌داری با هم دارد ($P=0.008$ ، $P=0.048$) هم‌چنین ضرایب همبستگی متغیرهای سن ($r=0.415$)، خستگی ($r=0.336$)، کیفیت خواب ($r=0.253$)، فعالیت بدنی ($r=0.230$) و پرولاکتین ($r=0.496$) با سائز آدنوم معنی‌دار است. با توجه به ضرایب همبستگی به دست آمده، با افزایش سن، نمره خستگی، نمره کیفیت زندگی و پرولاکتین، سائز آدنوم نیز افزایش پیدا می‌کند و با افزایش فعالیت فیزیکی سائز آدنوم کاهش پیدا می‌کند. با افزایش سائز آدنوم، میزان پرولاکتین، نمرات خستگی و کیفیت خواب افزایش یافته و نمره‌ی فعالیت فیزیکی کاهش پیدا می‌کند.

استنتاج: می‌توان از نتایج مطالعه فوق چنین نتیجه‌گیری کرد که با افزایش سن، خستگی و نمره کیفیت خواب افزایش پیدا می‌کند؛ اما سطح فعالیت بدنی کاهش پیدا می‌کند و همچنین با افزایش سائز آدنوم، میزان پرولاکتین، نمرات خستگی و کیفیت خواب افزایش یافته و نمره فعالیت فیزیکی کاهش پیدا می‌کند و هم‌چنین با افزایش پرولاکتین، خستگی نیز افزایش می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: آدنوم هیپوفیز، کیفیت خواب، میزان فعالیت بدنی، میزان خستگی، پرولاکتین، سائز تومور

E-mail: shafizadmisagh@gmail.com

مؤلف مسئول: میثاق شفیق زاد - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۲. استاد، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۳. دانشیار، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۴. دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۵. استاد، مرکز تحقیقات روان‌تنی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- ✉ تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۲/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۳/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۳/۲۷

مقدمه

طور قابل توجهی با یکدیگر ارتباط دارند به طوری که حتی فعالیت فیزیکی به عنوان یکی از اقدامات برای رفع خستگی در نظر گرفته می شود، اما در گزارش های مربوطه از علائم و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به PA توجه کمی به فعالیت بدنی شده است (۱۴،۱۳). از طرفی براساس مطالعات پیشین، فعالیت بدنی در بهبود وضعیت خواب بیماران می تواند موثر واقع باشد (۱۶،۱۵). هم چنین مطالعاتی نشان داده اند که فعالیت بدنی بر میزان ترشح پرولاکتین و میزان ترشح پرولاکتین بر سایز تومور می تواند موثر باشد (۱۷-۲۰). لذا بر اساس مرور مطالعات پیشین، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط سایز تومور در بیماران PA با سطح خستگی، خواب و فعالیت بدنی انجام گرفت. در حال حاضر، مطالعات مرتبط بسیار کم است و شناسایی وضعیت فعلی خواب، خستگی و فعالیت بدنی در بیماران PA ضروری است.

مواد و روش ها

در این مطالعه مقطعی، بیمارانی ۱۸ تا ۶۹ ساله که تشخیص آدنوم هیپوفیز توسط دو متخصص غدد بالغین و جراح مغز و اعصاب و با کمک تصویر برداری magnetic resonance imaging در آنان تایید شده بود از بخش جراحی مغز و اعصاب و بخش داخلی بیمارستان امام خمینی ساری به روش سرشماری در سال های ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۲ وارد مطالعه شدند. با توجه به فراوانی پایین آدنوم های هیپوفیز تمامی بیماران با آدنوم هیپوفیز مراجعه شده به بیمارستان، که معیار ورود را دارا بودند، در این طرح وارد شدند. هم چنین بیمارانی که سابقه ای ابتلای قبلی یا فعلی به کسرس، دیگر انواع آدنوم یا ابتلا به سایر بیماری های روان پزشکی که در میزان خستگی، خواب و فعالیت بدنی اختلال ایجاد می کنند (مانند افسردگی، مانیا، ...) از مطالعه حذف شدند. جهت رعایت اصول اخلاقی پژوهشگر در ابتدا با کسب مجوز و کد اخلاق از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ساری جهت انجام پژوهش، و پس از توضیح در مورد نحوه انجام

آدنوم هیپوفیز (Pituitary Adenoma) شایع ترین اختلال اولیه هیپوفیز قلمداد می شود که شیوعی از یک در ۸۶۵ بزرگسال تا یک در ۲۶۸۸ بزرگسال و نرخ بروزی حدود ۴ نفر در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر دارد و عمدتاً بزرگسالان جوان را درگیر می کند (۱). آدنوم هیپوفیز به دو روش میکرو یا ماکرو آدنوم و آدنوم فانکشنال یا غیرفانکشنال تقسیم بندی می شود (۲،۳). اگرچه PA به طور کلی خوش خیم است و می توان آن را با جراحی برداشت، اما هنوز برخی علائم غیر طبیعی حتی پس از جراحی و یا درمان دارویی وجود دارد که منجر به آسیب دیدن کیفیت زندگی بیماران می شود (۴). در بین علائم، خستگی یک شکایت نسبتاً گسترده است و مطالعات قبلی گزارش کرده اند که بیماران PA در مقایسه با جمعیت سالم به طور قابل توجهی خستگی افزایش و شادابی کاهش یافته دارند اما تفاوت معنی داری در امتیازات خستگی بین انواع بیماران PA، یعنی بیماری کوشینگ، آکرومگالی، پرولاکتینوما و آدنوم غیر عملکردی وجود نداشته است (۷-۵). بنابراین، خستگی در بیماران مبتلا به PA نیاز به شفاف سازی بیش تری دارد. در مورد علت خستگی، برخی از محققان معتقدند که ممکن است با اختلال عملکرد هیپوفیز مرتبط باشد (۸). با این حال، مطالعات قبلی گزارش کرده اند که حتی برای بیماران PA با درمان جایگزینی هورمون، خستگی بیمار هنوز وجود دارد، که ممکن است توضیح داده شود که درمان جایگزینی غدد درون ریز نمی تواند به طور کامل فعالیت فیزیولوژیکی ترشح هورمون هیپوفیز طبیعی را شبیه سازی کند (۹،۱۰). علاوه بر این، در بیماران مبتلا به PA که کمبود هورمونی ندارند، برخی مطالعات افزایش خواب آلودگی و خستگی را گزارش کرده اند (۶). بنابراین، برخی از محققین معتقدند که خستگی با ریتم غیر طبیعی خواب مرتبط است، به خصوص زمانی که تومور به اندازه کافی بزرگ باشد که به هسته بالایی آسیب برساند، ریتم شبانه روزی می تواند آسیب جدی ببیند (۱۱،۱۲). فعالیت بدنی و خستگی به

کار و علت آن برای بیمار با کسب رضایت آگاهانه از بیمار اقدام به پر کردن پرسشنامه و چک لیست کرده و در صورت عدم رضایت، از مطالعه خارج گردید و به بیمار اطمینان خاطر داده شد در صورت عدم شرکت در مطالعه کوچکترین خللی در روند درمان وی ایجاد نخواهد شد. در ضمن اطلاعات بیماران محرمانه ماند. هم‌چنین مطالعه از نوع مداخله‌ای نبوده و روش انجام مطالعه به گونه‌ای بود که در روند درمان بیماران تغییری صورت نگرفته و نیز هزینه‌ی اضافی تحمیل نشد. مطالعه‌ی فوق نزد کمیته‌ی اخلاق در پژوهش بیمارستان امام خمینی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1402.052 ثبت شده است.

پرسشنامه‌ها

خصوصیات پایه بیماران از جمله سن، جنس، سطح پرولاکتین، نوع تومور هیپوفیز و سائیز تومور به کمک چک لیست ثبت شد. جهت اندازه‌گیری میزان فعالیت فیزیکی از پرسشنامه IPA که در سال ۲۰۰۱ توسط International Consensus Group on Physical Activity Measurement جهت اندازه‌گیری میزان فعالیت فیزیکی در بالغین طراحی شده بود، استفاده شد. این پرسشنامه میزان فعالیت فیزیکی هفتگی را در ۴ حیطه اندازه‌گیری کرده و نتایج را به صورت دو نوع متغیر کتگوریکال (intensity Low, Medium, and High) و متغیر کمی (METs) گزارش می‌کند. این پرسش‌نامه انواع خاص فعالیت بدنی سبک (راه رفتن)، متوسط و شدید را مورد بررسی قرار می‌دهد. این پرسش‌نامه مشتمل بر ۷ سوال باز است که ۳ سوال آن تعداد روز در یک هفته اخیر و ۴ سوال دیگر مدت زمانی در روز را می‌سنجد که به فعالیت بدنی پرداخته شده است. روایی و پایایی ترجمه‌ی فارسی این پرسشنامه توسط مقدم و همکاران بررسی و تایید شد (۲۱). جهت اندازه‌گیری کیفیت خواب از پرسشنامه PSQI که توسط دکتر Buysse طراحی

شده بود، استفاده شد. نمرات این پرسشنامه از ۰ تا ۲۱ متغیراند و هر چه نمرات بالاتر باشد، کیفیت خواب بدتر است. این پرسشنامه به فارسی ترجمه شده و روایی و پایایی آن توسط فرحی و همکاران بررسی و تایید شده است (۲۲). در نمره‌گذاری PSQI، ۷ مولفه مورد بررسی قرار داده می‌شود. حداقل و حداکثر نمره‌ای که برای هر مولفه در نظر گرفته شده است از ۰ (نبودن مشکل) تا ۳ (مشکل بسیار جدی) می‌باشد. در انتها نمره‌های هر مولفه با هم جمع شده و یک نمره کلی محاسبه می‌شود (۰ تا ۲۱). نمره بالا در هر مولفه و یا در نمره کلی نشان دهنده کیفیت خواب نامناسب است. نمره‌های ۰، ۱، ۲ و ۳ در هر مقیاس به ترتیب بیانگر وضعیت طبیعی، وجود مشکل خفیف، متوسط و شدید می‌باشند. جمع نمره‌های مقیاس هفت‌گانه نمره کلی را تشکیل می‌دهد که از صفر تا ۲۱ است. نمره کلی ۶ یا بیش‌تر به معنای نامناسب بودن کیفیت خواب می‌باشد.

جهت اندازه‌گیری خستگی از پرسشنامه MFI-20 که توسط Smets در سال ۱۹۹۳ طراحی شده بود، استفاده شد. این پرسشنامه از ۲۰ گویه و ۵ خرده‌مقیاس خستگی عمومی (سوالات ۱، ۵، ۱۲، ۱۶)، خستگی جسمی (سوالات ۲، ۸، ۱۴، ۲۰)، کاهش فعالیت (سوالات ۳، ۶، ۱۰، ۱۷)، کاهش انگیزه (سوالات ۴، ۹، ۱۵، ۱۸) و خستگی ذهنی (سوالات ۷، ۱۱، ۱۳، ۱۹) تشکیل شده است که به منظور سنجش خستگی به کار می‌رود. این پرسشنامه به فارسی ترجمه شده و روایی و پایایی آن توسط خانی‌جزنی و همکاران، حافظی و همکاران و دانشمندی و همکاران بررسی و جهت استفاده تایید شده است (۲۳-۲۵). نمره‌گذاری پرسشنامه به صورت طیف لیکرت ۵ نقطه‌ای از ۱=بلی، (کاملاً درست است) تا ۵=خیر، (کاملاً غلط است) می‌باشد. برای به‌دست آوردن امتیاز کلی پرسشنامه، امتیاز تمامی گویه‌ها با همدیگر جمع می‌شوند. نمره کل هر حیطه بین ۲۰-۴ و نمره کل خستگی که با جمع نمرات حیطه‌ها مشخص می‌شود و بین ۱۰۰-۲۰ می‌تواند باشد. نمره بالاتر، میزان خستگی بیش‌تر را نشان می‌دهد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۵ انجام شد. تست کولموگروف-اسمیرنوف برای بررسی توزیع نرمال داده‌ها استفاده شد. نمرات هر پرسشنامه با استفاده از آزمون تی مستقل یا معادل غیر پارامتریک آن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. همچنین همبستگی اسپیرمن برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی انجام شد. تحلیل رگرسیون گام به گام چندگانه برای شناسایی عوامل مؤثر بر خستگی انجام شد و $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۱۶ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که مشخصات دموگرافیک شرکت کنندگان در جدول شماره ۱، به نمایش درآمده است. جدول شماره ۱، نشان می‌دهد که ۶۸ نفر (۵۸/۶ درصد) از شرکت کنندگان زن و ۴۸ نفر (۴۱/۴ درصد) مرد بودند. ۱۰۸ نفر (۹۳/۱ درصد) از آن‌ها ۵۵ سال و کم‌تر سن داشتند و ۸ نفر (۶/۹ درصد) بیش‌تر از ۵۵ سال سن داشتند. افراد شرکت‌کننده در مطالعه بین ۲۱ تا ۵۹ سال سن داشتند که میانگین سن آن‌ها $43/72 \pm 7/70$ سال بود. نوع تومور اکثر افراد Prolactinoma بود. ۷۱ نفر (۶۱/۲ درصد) دارای تومور نوع Prolactinoma و ۳۹ نفر (۳۳/۶ درصد) نیز دارای تومور نوع NonFunctional بودند. سایز آدنوم در شرکت کنندگان در این مطالعه بین ۲/۱ تا ۴۲/۹ بود (با میانگین $16/16 \pm 8/71$) بود. هم‌چنین میانگین پرولاکتین آن‌ها $561/52 \pm 413$ به دست آمد که حداقل پرولاکتین برابر ۸ و حداکثر آن برابر ۱۵۷۸ بود. میانگین نمره کل خستگی برابر $58/82 \pm 8/57$ است و بین ۳۴ تا ۸۱ قرار دارد. میانگین کیفیت خواب برابر $6/40 \pm 2/11$ است و بین ۲ تا ۱۴ قرار دارد. هم‌چنین اکثر افراد شرکت‌کننده در این مطالعه فعالیت بدنی متوسط داشته‌اند. ۵ نفر (۴/۳ درصد) فعالیت بدنی پایین، ۹۸ نفر (۸۴/۵ درصد) فعالیت بدنی متوسط و ۱۳ نفر (۱۱/۲ درصد) نیز فعالیت بدنی بالا داشتند.

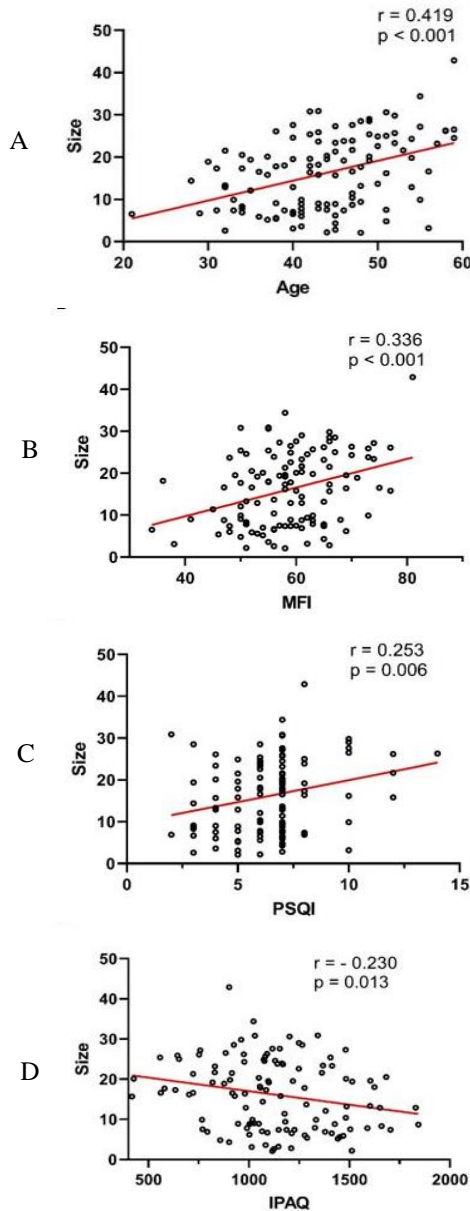
جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیک و اولیه بیماران (مقادیر

براساس میانگین و انحراف معیار یا درصد بیان شده اند)

متغیر	مقدار (تعداد (درصد))
سن	$43/72 \pm 7/70$
گروه سنی	۵۵ سال و کم‌تر (۹۳/۱) بیش‌تر از ۵۵ سال (۶/۹)
جنسیت	مرد (۴۱/۴) زن (۵۸/۶)
نوع تومور	پرولاکتینوما (۶۱/۲) آکرومگالی (۲/۶) کوشینگ (۲/۶) نان فانکشنال (۳۳/۶)
سایز آدنوم	$16/16 \pm 8/71$ میکروآدنوم (۳۶/۲) ماکروآدنوم (۶۳/۸)
سطح پرولاکتین	$561/52 \pm 413$
نمره خستگی	نمره کل $58/82 \pm 8/57$ خستگی عمومی $11/92 \pm 2/38$ خستگی جسمی $11/93 \pm 1/52$ کاهش فعالیت $11/69 \pm 2/67$ کاهش انگیزه $11/61 \pm 2/67$ خستگی ذهنی $11/87 \pm 2/40$
نمره فعالیت بدنی	$1128/20 \pm 297/55$
سطح فعالیت	کم (۴/۳) متوسط (۸۴/۵) زیاد (۱۳ (۱۱/۲))
نمره کیفیت خواب	$6/40 \pm 2/11$

پس از دسته‌بندی افراد بر اساس سایز تومور به دو دسته میکروآدنوم و ماکروآدنوم، نمرات فعالیت بدنی، کیفیت خواب و سطح خستگی مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که نمره کیفیت خواب در گروه ماکروآدنوم به‌طور معنی‌داری بیش‌تر است ($5/81 \pm 1/91$ در مقابل $6/73 \pm 2/14$) که نشان‌دهنده کیفیت خواب بدتر می‌باشد ($P=0/048$). هم‌چنین نتایج نشان داد که گروه میکروآدنوم به‌صورت معنی‌داری از سطوح خستگی کم‌تر ($P=0/008$)، و فعالیت بدنی بیش‌تر ($P=0/038$)، مقابل $60/32 \pm 8/39$ و $1203/95 \pm 258/65$ در مقابل $1085/20 \pm 310/99$ برخوردار می‌باشند (جدول شماره ۲).

برای بررسی ارتباط متغیرهای کمی با هم از ضریب همبستگی استفاده شده که نتایج در جدول شماره ۳، نشان داده شده است. جدول شماره ۳، نشان می‌دهد که



نمودار شماره ۱: نمودار پراکنش متغیرهای کمی مورد بررسی با سایز آدنوم

هر چند ضریب همبستگی‌های محاسبه شده در حد متوسطی هستند اما ارتباط متغیرهای سن ($r=0/415$ ، $P<0/001$)، کیفیت خواب ($r=0/253$ ، $P=0/006$)، فعالیت بدنی ($r=0/13$ ، $P=0/013$) و پرولاکتین ($r=-0/230$ ، $P=0/496$ ، $P<0/001$) با سایز آدنوم معنی‌دار است. با توجه به ضرایب همبستگی به‌دست آمده، با افزایش سایز آدنوم، میزان پرولاکتین، نمرات خستگی و کیفیت خواب افزایش یافته و نمره فعالیت فیزیکی کاهش پیدا می‌کند. هم‌چنین همبستگی پرولاکتین با خستگی معنی‌دار شده است ($P<0/001$)، و با افزایش سطح پرولاکتین، سطح خستگی نیز افزایش پیدا می‌کند.

برای بررسی ارتباط متغیرهای جنس، سن، خستگی، کیفیت خواب و فعالیت بدنی با سایز آدنوم، با استفاده از مدل رگرسیون خطی تک متغیره، مدل برای هر کدام از این متغیرها جداگانه برآزش شد. هر چند ضرایب همبستگی بین متغیرهای مستقل متوسط و ضعیف بودند، اما تمامی متغیرها در سطح معنی‌داری کم‌تر $0/05$ قرار داشتند (جدول شماره ۴ و نمودار شماره ۱).

جدول شماره ۲: مقایسه سطح فعالیت، کیفیت خواب و نمره خستگی در بیماران براساس سایز تومور

متغیر	گروه	
	میکروآدنوم	ماکروآدنوم
کیفیت خواب	$5/81 \pm 1/91$	$6/73 \pm 1/14$
سطح خستگی	$55/86 \pm 8/79$	$60/33 \pm 8/39$
فعالیت بدنی	$1203/95 \pm 158/65$	$1085/20 \pm 310/99$

جدول شماره ۳: بررسی همبستگی بین متغیرهای سایز آدنوم، سن، نمره خستگی، کیفیت خواب، سطح فعالیت بدنی و میزان پرولاکتین سرم

متغیر	سایز آدنوم	سن	نمره خستگی	نمره کیفیت خواب	نمره فعالیت بدنی	پرولاکتین
سایز آدنوم	r	0/415	0/336	0/253	0/13	0/496
سن	r	<0/001	0/290	0/385	0/328	0/35
نمره خستگی	r	0/290	0/336	0/167	0/160	0/563
نمره کیفیت خواب	r	0/253	0/167	0/385	0/282	0/172
نمره فعالیت بدنی	r	0/13	0/13	0/05	0/02	0/66
پرولاکتین	r	0/496	0/35	0/563	0/172	0/66

جدول شماره ۴: برازش مدل رگرسیون خطی تک متغیره برای بررسی اثر متغیرها در سایز آدنوم

متغیر	ضریب در مدل	SE	فاصله اطمینان ۹۵ درصد ضریب	سطح معنی داری
جنس	۲/۷۱	۰/۶۳	(-۰/۵۲ - ۵/۹۴)	۰/۰۹۹
سن	۰/۴۷	۰/۰۹۶	(۰/۲۸ - ۰/۶۶)	<۰/۰۰۱
خستگی	۰/۳۴	۰/۰۹	(۰/۱۶ - ۰/۵۲)	<۰/۰۰۱
کیفیت خواب	۱/۰۵	۰/۲۸	(۰/۳۱ - ۱/۷۹)	۰/۰۰۶
فعالیت بدنی	۰/۰۰۷	۰/۰۰۳	(۰/۰۱۲ - ۰/۰۰۱)	۰/۰۱۳

بحث

هدف از این مطالعه این بوده است تا ارتباط سایز تومور در بیماران PA با سطح خستگی، خواب و فعالیت بدنی را بررسی گردد. نتایج بررسی حاضر نشان می‌دهد ارتباط متغیرهای سن، خستگی، کیفیت خواب، فعالیت بدنی و پرولاکتین با سایز آدنوم معنی دار است. با توجه به ضرایب همبستگی به دست آمده، با افزایش سایز آدنوم، میزان سن، نمره خستگی، نمره کیفیت خواب و پرولاکتین نیز افزایش پیدا می‌کند و فعالیت فیزیکی کاهش پیدا می‌کند.

Zhao و همکاران در مطالعه‌ی خود بیان کردند که هر چه مقدار کم‌تری از عمل‌شان گذشته باشد، میزان خستگی عمومی، خستگی جسمی، کاهش فعالیت، کاهش انگیزه و خستگی روانی بیش‌تر است (۲۶).

در مطالعه حاضر با وجود این که نمره خستگی به میزان ناچیزی در مردان بیش‌تر از زنان بود اما با جنسیت ارتباط معنی داری نداشت. علاوه بر جنسیت در این مطالعه، مشاهده گردید که خستگی با کیفیت خواب نیز ارتباط معنی داری ندارد؛ اما با سایز آدنوم، فعالیت بدنی، سطح پرولاکتین و سن ارتباط معنی داری از خود با سطح همبستگی کم تا متوسط نشان داد. بر خلاف مطالعه حاضر در مطالعه Zhao و همکاران با جنسیت و وضعیت خواب مرتبط بود از طرفی همسو با نتایج مطالعه حاضر، با سطح فعالیت بدنی ارتباط داشت. Zhang و همکاران نیز نشان دادند، خستگی در بیماران PA به‌طور معنی داری همسو با نتایج مطالعه حاضر با سن و بر خلاف نتایج این مطالعه با کیفیت خواب مرتبط است (۲۶، ۲۷).

هم‌چنین در این مطالعه دریافت گردید که سن

به‌طور قابل توجهی با خستگی در بیماران PA مرتبط است. این یافته‌ها با مطالعه مقطعی تومورهای مغزی اولیه در آمریکا مطابقت دارد که نشان می‌دهد شیوع خستگی با افزایش سن افزایش می‌یابد. علاوه بر این، ارتباط بین خستگی و اشتغال قبلاً گزارش شده است. Zhang و همکاران گزارش داد که خستگی با توانایی بیماران برای انجام نقش‌های کاری تداخل می‌کند و فعالیت‌های زندگی روزانه بیماران را محدود می‌کند (۲۷).

این مطالعه اولین مطالعه‌ای است که به بررسی فاکتورهای میزان خستگی، خواب و فعالیت بدنی با سایز آدنوم می‌پردازد. تاکنون مطالعات تنها به بررسی‌های دیگر ویژگی‌های تومورشناختی بیماران مبتلا به آدنوم هیپوفیز و فاکتورهای فوق پرداختند؛ به‌طور مثال Zhao و همکاران به بررسی نوع PA و وضعیت هورمونی بیمار بعد از عمل، چه از درمان هورمونی، چه بیماری پایه، چه عود، و میزان خستگی پرداختند (۲۶). بر خلاف مطالعه‌ی Zhao و همکاران وضعیت خواب بیماران PA به‌طور کلی در این مطالعه حاضر قابل قبول نبود و حتی میانگین نمره خواب بیماران مورد بررسی بالای ۶ بود وضعیت غیرطبیعی خواب بعد از عمل نیز در سایر جمعیت مربوط به بیماری وجود دارد (۲۶، ۲۸، ۲۹).

Joustra و همکاران گزارش کردند که در بیماران مبتلا به آدنوم‌های غیرعملکردی از ۱ تا ۱۸ سال پس از عمل، خواب غیرطبیعی وجود دارد (۳۰).

Borodkin و همکاران توضیح دادند ممکن است دلیل این اتفاق این باشد که ریتم شبانه روزی بیمار توسط تومور یا جراحی مختل می‌شود (۳۱). با این حال، این گزارش‌ها عمدتاً روی غدد بزرگ غیر عملکردی متمرکز شده است، در بیماران مبتلا به انواع دیگر تومورها، علل ناهنجاری خواب هنوز تأیید نشده است. در مطالعه حاضر، بیش از ۸ درصد بیماران مبتلا به PA سطح کلی متوسط فعالیت بدنی را دارند که ممکن است مربوط به سبک زندگی بی‌حرکت مدرن باشد البته این درصد در مطالعه‌ی مطالعه‌ی Zhao و همکاران بیش‌تر از

۷۰ درصد گزارش شد. بیمار PA عمدتاً در دوره توانبخشی بعد از عمل در خانه هستند، بنابراین به ندرت درگیر فعالیت‌های سنگین می‌شوند. علاوه بر این، به‌منظور جلوگیری از نشت مایعات مغزی نخاعی پس از رویکرد ترانس‌اسفونوئیدی، بیماران PA پس از عمل به‌طور کلی پزشکان تجویز می‌کنند که از فعالیت‌های بیش از حد خودداری کنند (۳۲). هم‌چنین کار گروه پاتولوژی هیپوفیز اروپا، در مورد فعالیت‌های رفتاری به اجماع رسیده‌اند که افرادی که شغل با فعالیت فکری با شدت بالا دارند؛ می‌توانند ۲ هفته بعد از عمل کار را شروع کنند، درحالی که افرادی که مشاغل با فعالیت فیزیکی شدید دارند باید ۴ هفته صبر کنند و ورزشکاران ورزش‌های رقابتی باید بیش از ۶ هفته پس از عمل جراحی صبر کنند (۳۲).

در مطالعه حاضر، بیماران PA شاغل احتمالاً از خستگی شدیدتری نسبت به بیماران PA بیکار رنج می‌برند. ما هم‌چنین کاهش خستگی و بهبود کیفیت خواب را در بیمارانی که به‌طور منظم ورزش می‌کردند؛ مشاهده گردید. ورزش منظم می‌تواند ماهیچه‌ها را به میزان قابل توجهی تقویت کرده و کیفیت خواب را بهبود دهد (۳۳). بنابراین، پزشکان باید به جمعیت مسن و شاغل توجه کنند. علاوه بر این، رفتارهای سبک زندگی بیماران، مانند روال ورزش آن‌ها، نیاز به ارزیابی دقیق‌تری دارد. آموزش به بیماران در مورد ورزش و اطمینان از آگاهی بیماران از اهمیت و اثربخشی بالقوه ورزش در مدیریت بیماری خود ممکن است انگیزه و آگاهی آن‌ها را افزایش دهد و سلامت و رفاه آن‌ها را بهینه کند. علاوه بر این، پرولاکتین غیرطبیعی با خستگی ارتباط داشت. طبق مطالعات قبلی، سطوح غیرطبیعی پرولاکتین با خواب و خستگی مرتبط بود (۳۴). پرولاکتین به احتمال زیاد در تعدیل چرخه خواب حرکت سریع چشم (REM) نقش دارد (۳۵). بنابراین، پرولاکتین غیرطبیعی می‌تواند چرخه خواب بیمار را تحت تاثیر قرار دهد، در نتیجه باعث اختلالات مورفولوژی خواب و در نتیجه خستگی می‌شود. اگر چه پرولاکتین پیش‌بینی‌کننده قابل توجهی

نبود، توصیه می‌شود که پزشکان به افرادی که سطوح پرولاکتین ناهنجار دارند؛ توجه ویژه‌ای داشته باشند. نتایج مطالعات قبلی نشان داده است که بین خستگی بعد از عمل و مدت زمان سپری شده بعد از عمل برای بیماران مبتلا به PA همبستگی منفی وجود دارد، نتایج فوق نشان می‌دهد که با پیشرفت زمان بعد از عمل، بیمار به تدریج بهبود می‌یابد و مطالعات نشان دادند که خستگی به تدریج سهولت می‌یابد. از طرفی مطالعات بیان کردند خستگی عمومی، خستگی جسمی، کاهش فعالیت و کاهش انگیزه با اختلال عملکرد خواب ارتباط مثبت دارد (۳۶،۳۷). خواب برای بهبودی آمادگی جسمانی مهم است، افرادی که خواب کافی ندارند یا خواب غیر طبیعی دارند، اغلب با درجات مختلف خستگی و کاهش فعالیت همراه هستند (۳۸،۳۹). علاوه بر این، خستگی بیمار نیز با سطح فعالیت بدنی همبستگی منفی دارد و بیماران با فعالیت بدنی کم‌تری با سطح خستگی بالاتری دارند که در مطالعه Abrahams و همکاران نیز به این موضوع پرداخته شده است (۳۹). فعالیت بدنی مناسب به حفظ قدرت عضلات کمک می‌کند، بیماران با فعالیت کم‌تر بعد از عمل، قدرت عضلاتشان کاهش می‌یابد، از طرفی کاهش قدرت عضلات نیز یکی از مکانیسم‌های منجر به خستگی بعد از عمل است که در مطالعه Larun و همکاران و در مطالعه Dennett و همکاران به آن اشاره شد (۴۰،۴۱).

در مطالعه حاضر، میزان فعالیت بدنی بیماران PA نسبتاً کم است. بنابراین، به‌طور بالقوه می‌توان فعالیت بدنی را برای کاهش خستگی بعد از عمل در مطالعات آینده بیش‌تر مورد بررسی قرار داد که آیا با افزایش فعالیت فیزیکی تا حدودی که آسیب‌زا نباشد آیا موجب بهبودی خستگی بیماران مبتلا به PA می‌شود یا خیر موجب بهبودی نمی‌گردد. این مطالعه اولین مطالعه‌ای است که به بررسی ارتباط میان فاکتورهای میزان خستگی، خواب و فعالیت بدنی با سبب آن می‌پردازد. که می‌توان از نتایج مطالعه فوق نتیجه‌گیری کرد که با افزایش سن، خستگی و نمره

است به طور بالقوه برای کاهش خستگی موثر باشد و در نتیجه کیفیت زندگی بیماران PA را پس از جراحی بهبود بخشد.

سپاسگزاری

با سپاس از کارمندان محترم بیمارستان امام خمینی (ره) ساری که ما را در تسریع انجام مطالعه فوق یاری نمودند.

کیفیت خواب افزایش پیدا می کند اما سطح فعالیت بدنی کاهش پیدا می کند و هم چنین با افزایش سایز آدنوم، میزان پرولاکتین، نمرات خستگی و کیفیت خواب افزایش یافته و نمره فعالیت فیزیکی کاهش پیدا می کند و هم چنین با افزایش پرولاکتین، خستگی نیز افزایش پیدا می کند. مطالعات آتی باید توجه بیشتری به خستگی، خواب و فعالیت بیماران PA بعد از جراحی داشته باشد. ورزش و راهبردهای مداخله خواب ممکن

References

1. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4268-4275.
2. Asa SL. Tumors of the pituitary gland. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998.
3. Snyder PJ. Gonadotroph cell adenomas of the pituitary. *Endocr Rev* 1985; 6(4): 552-563.
4. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary* 2019; 22(4): 422-434.
5. Waddle MR, Oudenhoven MD, Farin CV, Deal AM, Hoffman R, Yang H, et al. Impacts of Surgery on Symptom Burden and Quality of Life in Pituitary Tumor Patients in the Subacute Post-operative Period. *Front Oncol* 2019; 9: 299.
6. Yi LS, Alias A, Ghani ARI, Bidin MBL. Endocrinological Outcome of Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Functioning and Non-Functioning Pituitary Adenoma. *Malays J Med Sci* 2019; 26(3): 64-71.
7. van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, Roelfsema F, Dekkers OM, Corssmit EP, et al. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(5): 775-784.
8. Webb SM, Crespo I, Santos A, Resmini E, Aulinas A, Valassi E. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Quality of life tools for the management of pituitary disease. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(1): R13-R26.
9. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3(7): 961-968.
10. Boguszewski CL, de Castro Musolino NR, Kasuki L. Management of pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(2): 101268.
11. Fernandes-Junior SA, Ruiz FS, Antonietti LS, Tufik S, Túlio de Mello M. Sleep, Fatigue and Quality of Life: A Comparative Analysis among Night Shift Workers with and without Children. *PloS One* 2016; 11(7): e0158580.
12. Chu X, Zhang Y, Tuo L, Cui L, Zhang P, Yuan X, et al. Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea associated with an incidental pituitary adenoma. *Br J Neurosurg* 2023; 37(4):

- 956-959.
13. Brandenbarg D, Korsten J, Berger MY, Berendsen AJ. The effect of physical activity on fatigue among survivors of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2018; 26(2): 393-403.
 14. Bahmer T, Watz H, Develaska M, Waschki B, Rabe KF, Magnussen H, et al. Physical Activity and Fatigue in Patients with Sarcoidosis. *Respiration* 2018;95(1):18-26.
 15. Wang F, Boros S. The effect of physical activity on sleep quality: a systematic review. *Eur J Physiother* 2021; 23(1): 11-18.
 16. Wunsch K, Kasten N, Fuchs R. The effect of physical activity on sleep quality, well-being, and affect in academic stress periods. *Nat Sci Sleep* 2017;9:117-126.
 17. Cander S, Gül Ö, Ertürk E, Tuncel E, Ersoy C. Prolactin levels and gender are associated with tumour behaviour in prolactinomas but Ki-67 index is not. *Endokrynol Pol* 2014; 65(3): 210-216.
 18. Rojas Vega S, Hollmann W, Strüder HK. Influences of exercise and training on the circulating concentration of prolactin in humans. *J Neuroendocrinol* 2012; 24(3): 395-402.
 19. Smallridge RC, Whorton NE, Burman KD, Ferguson EW. Effects of exercise and physical fitness on the pituitary-thyroid axis and on prolactin secretion in male runners. *Metabolism* 1985; 34(10): 949-954.
 20. De Meirleir KL, Baeyens L, L'Hermite-Baleriaux M, L'Hermite M, Hollmann W. Exercise-induced prolactin release is related to anaerobiosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(6): 1250-1252.
 21. Moghaddam MB, Aghdam FB, Jafarabadi MA, Allahverdipour H, Nikookheslat SD, Safarpour S. The Iranian Version of International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Iran: content and construct validity, factor structure, internal consistency and stability. *World Appl Sci J* 2012; 18(8): 1073-1080 (Persian).
 22. Farrahi Moghaddam J, Nakhaee N, Sheibani V, Garrusi B, Amirkafi A. Reliability and validity of the Persian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-P). *Sleep Breath* 2012; 16(1): 79-82.
 23. Khani Jazani R, Saremi M, Kavousi A, Shirzad H, Rezapour T. Different Scales of Fatigue in Traffic Policemen. *J Police Med* 2012; 1(1): 1-10 (Persian).
 24. Hafezi S, Zare H, Mehri SN, Mahmoodi H, editors. The Multidimensional Fatigue Inventory validation and fatigue assessment in Iranian distance education students. *Proceedings of 4th International Conference Distance Learning and Education*; 2010 Oct 3-5; USA. IEEE; 2010; 195-198.
 25. Daneshmandi H, Choobineh A, Ghaem H. Psychometric Properties of the Persian Version of the "Multidimensional Assessment of Fatigue Scale". *Int J Prev Med* 2019; 10:53.
 26. Zhao X, Wang T, Sheng G, Tang Y, Shen M, Yang J. The fatigue, sleep and physical activity in postoperative patients with pituitary adenoma: what we can do. *Transl Cancer Res* 2020; 9(3): 1779-1786.
 27. Zhang X, Li Y, Zhang D, Zhong Y, Li T. Fatigue and Its Contributing Factors in Chinese Patients with Primary Pituitary Adenomas. *J Oncol* 2023; 2023: 9876422.
 28. Hayhurst C, Taylor PN, Lansdown AJ, Palaniappan N, Rees DA, Davies JS. Current perspectives on recurrent pituitary adenoma: The role and timing of surgery vs adjuvant treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 92(2): 89-97.

29. Zhang Y, Pan Q, Jiang H, Yang G, Chen L, Qin G, et al. A prospective study of headache and neuropeptides in patients with pituitary adenomas. *Cephalalgia* 2019; 39(8): 1049-1057.
30. Joustra SD, Thijs RD, van den Berg R, van Dijk M, Pereira AM, Lammers GJ, et al. Alterations in diurnal rhythmicity in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma: a controlled study and literature review. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(2): 217-228.
31. Borodkin K, Ayalon L, Kanety H, Dagan Y. Dysregulation of circadian rhythms following prolactin-secreting pituitary microadenoma. *Chronobiol Int* 2005; 22(1): 145-156.
32. Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, Ansorge O, Asioli S, Barresi V, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch* 2019; 475(6): 687-692.
33. Cheng D, Wang X, Hu J, Dai LL, Lv Y, Feng H, et al. Effect of Tai Chi and Resistance Training on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Middle-Aged and Elderly Cancer Patients. *Chin J Integr Med* 2021; 27(4): 265-272.
34. Tops M, Boksem MA, Wijers AA, van Duinen H, Den Boer JA, Meijman TF, et al. The psychobiology of burnout: are there two different syndromes? *Neuropsychobiology* 2007; 55(3-4): 143-150.
35. Krueger JM, Majde JA, Obál F. Sleep in host defense. *Brain Behav Immun* 2003; 17(Suppl 1): S41-S47.
36. Wood LJ, Nail LM, Winters KA. Does muscle-derived interleukin-6 mediate some of the beneficial effects of exercise on cancer treatment-related fatigue? *Oncol Nurs Forum* 2009; 36(5): 519-524.
37. Serdà IFBC, van Roekel E, Lynch BM. The Role of Physical Activity in Managing Fatigue in Cancer Survivors. *Curr Nutr Rep* 2018; 7(3): 59-69.
38. García-Álvarez M, Climent V. Sleep apnea and cardiovascular complications of the acromegaly. Response to the medical treatment. *Minerva Endocrinol* 2019; 44(2): 159-168.
39. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Braamse AMJ, Bleijenberg G, Buffart LM, Knoop H. Graded activity is an important component in cognitive behavioral therapy to reduce severe fatigue: results of a pragmatic crossover trial in cancer survivors. *Acta Oncol* 2019; 58(12): 1692-1698.
40. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4(4): Cd003200.
41. Dennett AM, Peiris CL, Shields N, Prendergast LA, Taylor NF. Moderate-intensity exercise reduces fatigue and improves mobility in cancer survivors: a systematic review and meta-regression. *J Physiother* 2016; 62(2): 68-82.