Iranian Quarterly Journal of Breast Disease. 2020; 12(4):64.

Original Article

Exercise and Heart Rate Variability in Cancer Patients: A Systematic Review

Farajivafa V[1], Khosravi N[1], Molanouri Shamsi M[1], Agha-Alinejad H[1*]

[1] Department of Physical Education and Exercise Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Receive: 23/10/2019
Accepted: 28/12/2019

[*]**Corresponding Author:**
aghaalinejad@gmail.com

Ethics Approval:
Not applicable

Abstract

Introduction: Heart rate variability (HRV) is negatively associated with mortality. Decrease in HRV is common in cancer patients. The association between HRV and general survival in cancer patients has made HRV a valuable biomarker for evaluation of the disease prognosis. Exercise is considered an interventional strategy to improve various outcomes in cancer patients. The present paper provides a descriptive review of the literature regarding the effect of exercise interventions on HRV in cancer patients.

Methods: A systematic search was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines in PubMed and Google Scholar, from inception since 1950 till October 15, 2018. The terms *exercise, training, cancer, neoplasms, heart rate variability,* and *HRV* were used in the search. Eligible studies were those trials using structured exercise intervention and having untrained adult cancer patients. Only English-language papers were included in the review.

Results: Eight studies were included in the review. Of the various HRV parameters, 2 in the time domain (SDNN and RMSSD) and 3 in the frequency domain (LF, HF, and LF/HF) were commonly reported in the studies. Exercise intervention increased SDNN, RMSSD, and HF in all the studies, although the difference did not reach statistical significance in some cases. The results regarding LF and LF/HF were not consistent.

Conclusion: In general, exercise intervention can improve HRV in cancer patients. It is suggested that SDNN, RMSSD, and HF parameters be used in the evaluation of exercise effects on HRV because these parameters a) have prognostic value and b) more suitably reflect the effects of exercise training in these patients.

Keywords: Heart Rate Variability, Exercise Training, Cancer

فصلنامه بیماری‌های پستان ایران
۷۵-٦٤ :(٤)۱۲ ؛۱۳۹۸

مقاله پژوهشی

ورزش و تغییرپذیری ضربان قلب در بیماران مبتلا به سرطان: مرور نظام‌مند

وحید فرجی وفا[۱]، نسیم خسروی[۱]، مهدیه ملانوری شمسی[۱]، حمید آقاعلی نژاد[۱*]

[۱] گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

تاریخ ارسال: ۱۳۹۸/۷/۲۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۷

[*] **نویسنده مسئول:**
aghaalinejad@gmail.com

چکیده

مقدمه: تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) با مرگ و میر همبستگی منفی دارد. کاهش HRV پدیده‌ای رایج در بیماران مبتلا به سرطان است. همبستگی بین HRV و بقای عمومی در بیماران سرطان، آن را به عنوان یک شاخص زیستی ارزشمند در ارزیابی پروگنوس بیماری مطرح کرده است. از سوی دیگر، فعالیت ورزشی به عنوان یک راهبرد مداخله‌ای برای تاثیر بر پیامدهای مختلف در بیماران مبتلا به سرطان به کار می‌رود. هدف مطالعه حاضر این بود که ادبیات مربوط به اثر مداخلات ورزشی بر HRV و پارامترهای مختلف آن در بیماران مبتلا به سرطان را به شکلی نظام‌مند مورد بررسی قرار دهد بود.

روش بررسی: برای یافتن مقالات مرتبط (از ۱۹۵۰ تا ۱۵ اکتبر ۲۰۱۸)، یک جستجوی نظام‌مند طبق دستورالعمل PRISMA در پایگاه‌داده‌های PubMed و Google Scholar انجام گرفت. از کلمات variability, HRV exercise, training, cancer, neoplasms, heart rate برای جستجو استفاده شد. معیارهای ورود مقالات به شرح زیر بود: زبان مقاله انگلیسی باشد؛ مطالعه از نوع کارآزمایی باشد؛ تنها از مداخله ورزشی ساختاریافته استفاده شده باشد؛ آزمودنی‌ها بیماران بالغ مبتلا به سرطان بوده و پیش از شروع تحقیق سابقه فعالیت ورزشی نداشته باشند.

یافته‌ها: نهایتا ۸ مطالعه واجد شرایط در این مقاله مروری گنجانده شد. از بین پارامترهای HRV، ۲ پارامتر در دامنه زمانی (SDNN و RMSSD) و ۳ پارامتر در حوزه فرکانس (HF، LF و LF/HF) در مطالعات گزارش شده بودند. فعالیت ورزشی در تمامی مطالعات باعث افزایش در سه پارامتر SDNN، RMSSD و HF شده بود، هرچند این تفاوت در برخی مقالات از نظر آماری معنادار نبود. یافته‌های مطالعات در مورد پارامترهای LF و LF/HF خیلی همسان نبود، مضافا اینکه این دو پارامتر فاقد ارزش پروگنوستیک شناخته شده هم بودند.

نتیجه‌گیری: در حالت کلی، مداخله ورزشی می‌تواند تغییرپذیری ضربان قلب را در بیماران مبتلا به سرطان بهبود ببخشد. توصیه می‌شود در ارزیابی میزان اثر فعالیت ورزشی بر HRV پارامترهای SDNN، RMSSD و HF استفاده شود، چراکه این پارامترها ۱) ارزش پروگنوستیک دارند و ۲) به شکل مناسب‌تری منعکس‌کننده اثر فعالیت ورزشی در این بیماران هستند.

واژه‌های کلیدی: تغییرپذیری ضربان قلب، فعالیت ورزشی، سرطان

مقدمه

سرطان علت حدود ۸/۸ میلیون مرگ در سرتاسر جهان است و ۱۴ میلیون مورد جدید هر ساله به آمار افراد مبتلا به سرطان افزوده می شود (۱). با پیشرفت‌های به عمل آمده در حوزه تشخیص و درمان، روز به روز بر تعداد بازماندگان سرطان افزوده می‌شود. اما سرطان و درمان‌های آن تبعات جسمی و روحی - روانی مختلفی برای فرد مبتلا یا بهبودیافته به همراه دارند، که از آن جمله می‌توان به افزایش خطر بیماری قلبی، کاهش کیفیت کلی زندگی، خستگی مرتبط با سرطان و شکل‌گیری یک وضعیت التهابی عمومی اشاره کرد.

یکی از سازوکارهای دخیل در بروز عوارض سرطان و درمان آن، نامیزانی در کارکرد دستگاه عصبی خودمختار است که با افزایش فعالیت سمپاتیک و کاهش فعالیت پاراسمپاتیک مشخص می‌شود. به عنوان مثال، عنوان شده است که اختلال در تعادل فعالیت سمپاتیک و پاراسمپاتیک در پی درمان سرطان پستان باعث تحریک محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال، دستگاه رنین- آنژیوتنسین- آلدوسترون، و دستگاه اندوکانابینوئید می‌شود، که برآیند آن افزایش استرس اکسایشی، کاهش اتساع عروقی، افزایش التهاب و پیشرفت آترواسکلروز و نهایتاً افزایش خطر بیماری قلبی‌عرقی است (۲). مطالعه‌ای دیگر گزارش کرد که افزایش فعالیت سمپاتیک و کاهش تون پاراسمپاتیک با احساس خستگی بیشتر در بهبودیافتگان سرطان پستان همراه است (۳). همچنین، برخی مطالعات دریافتند که افرادی که از بتابلاکر استفاده می‌کردند، سرطان‌شان در هنگام تشخیص خیلی پیشرفته نبود (۴)، یا اینکه در مقایسه با بیمارانی که بتابلاکر مصرف نمی‌کردند، میزان عود بیماری پایین‌تری در سه سال اول پس از درمان داشتند (۵). این یافته‌ها از تاثیر فعالیت سمپاتیک در آغاز و پیشرفت سرطان و همچنین بروز متاستاز حکایت می‌کنند (۶)، مضافاً اینکه نقش مهار اعصاب پاراسمپاتیک در بروز متاستاز نیز در مدل حیوانی سرطان نشان داده شده است (۷).

اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک در یک تعامل دایمی با یکدیگر قرار دارند و برای اندازه‌گیری فعالیت آن‌ها از شاخصی با عنوان تغییرپذیری ضربان قلب (HRV)[1] استفاده می‌شود، که پایین بودن آن نشانگر نامیزانی دستگاه عصبی خودمختار است. HRV یک شاخص غیراختصاصی عملکرد دستگاه عصبی خودمختار است که از روی کارکرد قلب، یک معیار چندبعدی از وضعیت تعادل بین فعالیت سمپاتیک و پاراسمپاتیک دستگاه عصبی ارایه می‌کند. این شاخص غیرتهاجمی و روش‌های اندازه‌گیری آن در ابتدا به خاطر مشاهده ارتباط بین دستگاه عصبی خودمختار و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری قلبی‌عروقی ابداع شدند (۸)، اما در ادامه با مشاهده رابطه میان HRV و متغیرهای سلامت و بیماری، کاربرد آن به حوزه‌های بالینی دیگر، فیزیولوژی ورزش، و پزشکی ورزشی هم گسترش پیدا کرد تا به عنوان شاخصی برای پیش‌بینی خطر بیماری‌های مختلف، پایش تغییرات آمادگی جسمانی، و فرآیندهای بیوفیدبکی مورد استفاده قرار بگیرد (۹-۱۱). از دهه ۹۰ میلادی تحقیقات گسترده‌ای در مورد اهمیت HRV در پیش‌بینی روند بیماری و نقش فعالیت ورزشی در افزایش آن در جمعیت‌های بالینی، شامل افراد دچار سکته قلبی، نارسایی قلبی مزمن، دیابت نوع ۲ و آنژین ناپایدار صورت گرفته است (۱۲).

کاهش HRV و ارتباط آن با عوارض مختلف در بیماران مبتلا به انواع سرطان نشان داده شده است. به عنوان مثال، شیمی‌درمانی با کاهش HRV در بیماران مبتلا به سرطان پستان همراه است (۱۳). همچنین، مطالعات متعدد نشان داده‌اند که HRV با شاخص‌های التهابی و خستگی مرتبط با سرطان ارتباط معکوس (۳، ۱۴، ۱۵) و با نرخ بقا در این بیماران همبستگی مثبت دارد (۱۶). اخیراً HRV به عنوان یک شاخص در پیش‌بینی روند بیماری سرطان، به‌ویژه در سرطان پستان، موردتوجه قرار گرفته و عنوان شده است که بررسی تغییرات HRV می‌تواند به عنوان ابزاری ساده و معتبر برای بررسی پیامدهای مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان مورد استفاده قرار بگیرد (۱۶-۱۹).

تحقیقات در حوزه فعالیت ورزشی در بیماران سرطانی حدود ۴ دهه پیش آغاز شد و با مشاهده آثار سودمند آن بر جنبه‌های مختلف کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان، در اواسط دهه ۹۰ میلادی استفاده از ورزش به عنوان یک مداخله توانبخشی در این جمعیت پیشنهاد شد (۲۰). اشکال مختلف فعالیت ورزشی، شامل هوازی، مقاومتی، و تمرینات ذهن و جسم (یوگا و تای چی)، در

[1] Heart rate variability

افراد مبتلا به انواع سرطان به کار گرفته شده و تاثیرات آن‌ها در زمینه بهبود شاخص‌های کیفیت زندگی، خستگی مرتبط با سرطان، عملکرد ایمنی، و فاکتورهای التهابی در مقالات مروری مفصل جمع‌بندی شده است (۲۱-۲۶). به خاطر اهمیت بالینی HRV، و تاثیر مثبت ورزش بر این شاخص در افراد سالم و برخی جمعیت‌های بالینی، که قبلا اشاره شد، موضوع تاثیر ورزش بر HRV در بیماران مبتلا به سرطان نیز موردتوجه قرار گرفته است. هدف مقاله حاضر این است که به شکلی نظام‌مند تاثیر اشکال مختلف فعالیت ورزشی بر شاخص HRV در بیماران سرطانی را مرور و جمع‌بندی نماید.

مواد و روش‌ها

منابع داده‌ها و جستجو: برای یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های داده الکترونیکی PubMed/MEDLINE و Google Scholar به‌وسیله دو نویسنده (وف، ن خ) جستجو شدند. در مورد PubMed، این جستجو تا تاریخ ۱۵ اکتبر ۲۰۱۸ انجام شد و در پایگاه داده Google Scholar نتایج صد صفحه اول بررسی شدند. کلیدواژه‌های مورداستفاده در جستجو عبارت بودند از: exercise, training, cancer, neoplasms, heart rate variability, HRV علاوه بر این پایگاه داده‌ها، منابع مقالات مرتبط نیز در انتهای جستجو بررسی شد تا در صورتی که مقاله‌ای در جستجوی اولیه یافت نشده است، وارد شود.

انتخاب مقالات: معیارهای انتخاب مقالات شامل این موارد بود: ۱) زبان مقالات انگلیسی باشد؛ ۲) نوع مطالعه کارآزمایی باشد؛ ۳) از مداخله ورزشی ساختاریافته استفاده شده باشد؛ ۴) تنها مداخله ورزشی استفاده شده باشد؛ ۵) افراد مورد مطالعه، بیماران بالغ مبتلا به سرطان باشند؛ و ۶) آزمودنی‌ها پیش از شروع تحقیق سابقه فعالیت ورزشی نداشته باشند. دو نویسنده (وف، ن خ) به صورت مستقل انتخاب مقالات را انجام دادند. پس از حذف مقالات تکراری، پالایش بر اساس عنوان و چکیده مقالات انجام گرفت و سپس متن کامل مقالات باقیمانده به منظور ارزیابی برای استفاده در مقاله مروری دریافت شد.

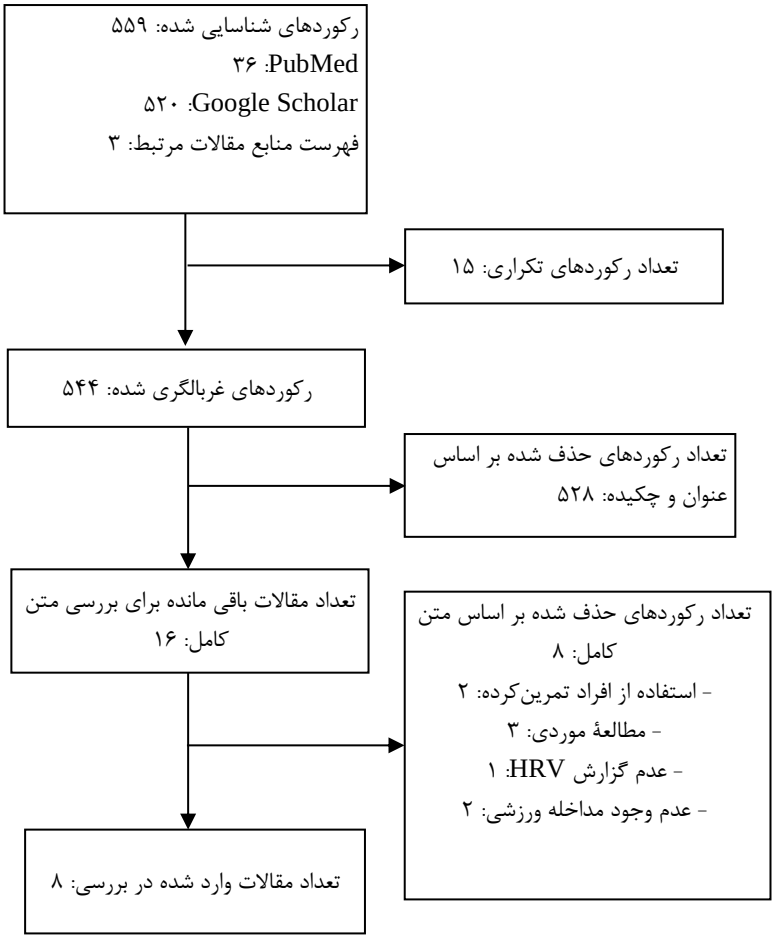
پیامد مورد مطالعه: پیامد مورد نظر در این مرور، تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) است. برای اندازه‌گیری HRV روش‌های مختلف و در نتیجه پارامترهای مختلفی وجود دارد (۸). در مقالات مورداستفاده در نگارش مقاله حاضر، عموما از دو پارامتر متداول دامنه زمانی، یعنی SDNN[2] (انحراف معیار فاصله ضربان‌های طبیعی) و RMSSD[3] (مجذور میانگین مربع اختلاف بین فواصل ضربان‌های طبیعی متوالی) و دو پارامتر متداول دامنه فرکانس، یعنی LF[4] (توان در دامنه فرکانس پایین) و HF[5] (توان در دامنه فرکانس بالا) و نیز نسبت این دو (LF/HF)، استفاده شده بود. پارامتر RMSSD با HF همبستگی داشته و از نظر فیزیولوژیک با فعالیت بخش پاراسمپاتیک دستگاه عصبی خودمختار متناظر است. SDNN با توان کل در دامنه فرکانس همبستگی دارد. در مورد LF اتفاق نظر وجود ندارد؛ برخی آن را از نظر فیزیولوژیک متناظر با دستگاه سمپاتیک می‌دانند، و برخی دیگر بر این باورند که از هر دو مؤلفه سمپاتیک و پاراسمپاتیک تاثیر می‌پذیرد (۸).

استخراج داده‌ها: دو نویسنده (وف، ن خ)، داده‌ها را در پنج حوزه از مقالات استخراج کردند: (۱) مشخصات عمومی مقاله از جمله عنوان، سال و نام نویسنده اول (۲) مشخصات مربوط به روش‌شناسی مطالعه، (۳) مشخصات مربوط به ویژگی‌های جمعیتی افراد تحت مطالعه، (۴) مشخصات و جزئیات مداخله ورزشی و (۵) مشخصات مربوط به پیامد مورد نظر و نتایج به دست آمده از مطالعه.

یافته‌ها

در مجموع ۵۵۹ مقاله یافت شد که ۱۵ مورد آن‌ها تکراری بود و حذف گردیدند. از ۵۴۴ مقاله باقیمانده، ۵۲۸ مقاله در مرحله غربالگری براساس عنوان و چکیده خارج گردیده و ۱۶ مقاله بالقوه واجدشرایط شناسایی شد. پس از بررسی متن کامل مقالات، ۸ مقاله به دلایل مختلف از جمله عدم گزارش شاخص HRV، بررسی پاسخ حاد در افراد تمرین‌کرده، عدم استفاده از مداخله ورزشی ساختارمند، و داشتن طرح مطالعه موردی از گردونه بررسی خارج شد و در نهایت ۸ مقاله واجد شرایط باقی ماند (شکل ۱).

[2] Standard deviation of N-N intervals
[3] Square root of the mean of the sum of squares of successive N-N interval differences
[4] Low frequency
[5] High frequency



شکل ۱: نمودار روند غربالگری مقالات

مشخصات مقالات در جدول ۱ خلاصه شده است. در مجموع، ۴۰۱ نفر (۲۳۶ زن و ۱۶۵ مرد) با میانگین سنی ۴۵/۷ تا ۶۱/۶ سال در این ۸ مطالعه شرکت کرده بودند. در ۴ مطالعه، از افراد مبتلا به سرطان پستان استفاده شده بود (۲۷-۳۰) و آزمودنی‌های ۴ مطالعه دیگر را بیماران مبتلا به سرطان ریه (۳۱)، نازوفارنکس (۳۲)، و ترکیبی از انواع سرطان (۳۳، ۳۴) تشکیل می‌دادند. تمرین‌های ورزشی مختلفی در مطالعات مورد استفاده قرار گرفته بود. این مداخلات تمرینی شامل تمرینات هوازی (۲۹، ۳۱، ۳۴)، تمرینات ترکیبی هوازی و مقاومتی (۲۷، ۲۸، ۳۰)، و تمرینات ذهن و جسم (۳۲، ۳۳) می‌شد. طول دوره تمرین بین ۴ تا ۵۲ هفته و زمان هر جلسه تمرین بین ۳۰ تا ۶۰ دقیقه متغیر بود.

شدت فعالیت ورزشی عمدتا متوسط بود و چهار مطالعه نیز شدتی برای مداخله گزارش نکرده بودند (۲۸، ۲۹، ۳۲ و ۳۳). اکثر مقالات از بیمارانی در مراحل ۱ تا ۳ سرطان استفاده کرده بودند؛ در ۲ مطالعه (۲۹، ۳۴) مرحله بیماری عنوان نشده بود و در ۱ مطالعه (۳۲) بیماران در مرحله ۳ یا ۴ قرار داشتند.

اثر فعالیت ورزشی بر تغییرپذیری ضربان قلب به تفکیک پارامتر استخراج و تجمیع شد (جدول ۲). پارامتر HF در ۷ مقاله گزارش شده بود که از بین آن‌ها ۳ مقاله افزایش معنادار (۲۸، ۲۹، ۳۳)، ۳ مقاله افزایش غیرمعنادار (۲۷، ۳۰، ۳۴) و ۱ مقاله (۳۲) کاهش معنادار در اندازه‌گیری‌های پس از مداخله ورزشی را گزارش کردند. در دو مطالعه که افزایش در مقادیر پس از تمرین معنادار نبود (۲۷، ۳۰)، اختلاف معناداری بین گروه ورزش و کنترل در مقادیر پس از تمرین وجود داشت. در مورد پارامتر LF یافته‌ها نامتجانس‌تر بود. شش مطالعه این شاخص را گزارش کرده بودند. در مطالعه موستاردا[6] و همکاران (۲۸)، که علاوه بر

[6] Mostarda

جدول ۱: مشخصات مقالات واجدشرایط برای استفاده در بررسی

مطالعه	مداخله ورزشی				نوع مطالعه	نوع سرطان	مرحله بیماری- درمان	حجم نمونه	گروه کنترل	گروه ورزش	سن (ورزش)	سن (کنترل)
	نوع	تناوب	شدت	زمان (دقیقه)	مدت (هفته)						Mean (SD)	Mean (SD)
دیاس ریس	هوازی و مقاومتی	۳	هوازی: ٪۶۰ اکسیژن مصرفی بیشینه مقاومتی: متوسط تا شدید**	هوازی: ۳۰ مقاومتی: ۳۰	۱۲	CT	پستان	۱تا۳- پس از درمان	۱۸	۹	۹	۴۸/۷	۴۵/۷
شین	هوازی و مقاومتی	۳	متوسط**	۴۰	۸	CT	پستان	۱تا۳- پس از درمان	۲۲	۱۰	۱۲	۴۹/۲	۴۶/۳
نیدِرر	هوازی	۵-۳	متوسط**	۶۰	۱۲	CT	ترکیبی	ن‌م- حین و پس از درمان	۴۵	۱۵	۱۵ ، ۱۵	(۹/۴) ۵۹/۶ (۶/۷) ۶۰/۷	(۱۰/۶) ۶۱/۶
ژو	جسم و ذهن	۵	ن‌م	تای چی: ۳۰ تمرین تنفس: ۳۰	۱۳	RCT	نازوفار نکس	۳یا۴- شیمی درمانی	۱۱۴	۵۷	۵۷	ن‌م	ن‌م
لی	جسم و ذهن	۱	ن‌م	ن‌م	۱۲	RCT	ترکیبی	۱تا۳- پس از درمان	۸۰	۲۶	یک: ۲۹ دو: ۲۵	ن‌م	ن‌م
موستاردا	هوازی و مقاومتی	۳	ن‌م	ن‌م	۴	RCT	پستان	۱تا۳-در حین‌در مان	۲۷	سرطان ی: ۹ سالم:۹	۹	ن‌م	ن‌م
اودینتس	هوازی	۳	ن‌م	۶۰-۵۰	۵۲	T	پستان	ن‌م- پس از درمان	۵۰	۲۵*	۲۵	(۱/۰۶) ۵۵/۴۴	(۱/۱۴) ۵۵/۶
رایزنبرگ	هوازی	۷	زیربیشینه	۳۰	۴	T	ریه	۱تا۳- پس از درمان	۴۰	۰	۴۰	/۲(۸) ۶۰	-

ن‌م: نامعین؛ CT: کارآزمایی کنترل‌شده بدون گمارش تصادفی؛ RCT: کارآزمایی کنترل‌شده با گمارش تصادفی؛ T: کارآزمایی بدون گروه کنترل غیر ورزش

* گروه کنترل یک فعالیت ورزشی متفاوت از گروه مداخله انجام داده است

** مبتنی بر مقیاس احساس شدت فعالیت

گروه کنترل بیمار از یک گروه کنترل سالم نیز استفاده کرده بود، تمرین ورزشی باعث کاهش معنادار LF و نزدیک شدن آن به مقادیر کنترل سالم شد. در کار دیاس رِیس[7] و همکاران (۲۷) نیز LF در هر دو گروه کنترل و ورزش کاهش داشت اما کاهش در گروه ورزش بیشتر بود و مقایسه بین دو گروه حاکی از معنادار بودن اختلاف آن‌ها در مقادیر پس از مداخله بود. در مقابل، اودینتس[8] (۲۹) و ژو[9] (۳۲) افزایش معنادار LF پس از مداخله ورزشی را گزارش کردند. البته در مطالعه ژو، LF در گروه ورزش به طور معنادار کمتر از گروه کنترل بود. نیدِرر[10] و همکاران (۳۴) و شین[11] و همکاران (۳۰) نیز افزایشی جزئی در مقادیر LF در گروه‌های ورزشی خود شاهد بودند، اما در مطالعه شین میزان LF در گروه کنترل کاهش یافته و

[7] Dias Reis
[8] Odinets
[9] Zhou
[10] Niedere
[11] Shin

منجر به اختلافی معنادار در مقایسه با گروه ورزش شده بود. در شاخص LF/HF، ۳ مورد از ۵ مقاله کاهش، یک مورد افزایش، و یک مورد عدم اختلاف معنادار را گزارش کرده بودند. کاهش LF/HF فقط در مطالعه موستاردا و همکاران (۲۸) نسبت به مقدار پیش از تمرین معنادار بود، و در کار دیاس ریس (۲۷) هم این عدد در مقایسه با گروه کنترل به شکل معنادار کمتر بود. در تحقیق ژو (۳۲)، اگرچه افزایش معنادار در LF/HF مشاهده شد، این نسبت در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل کماکان به شکلی معنادار کمتر بود.

جدول ۲: اثر فعالیت ورزشی بر تغییرپذیری ضربان قلب

پارامتر تغییرپذیری ضربان قلب	مطالعه	قبل			بعد		
		ورزش	کنترل	کنترل آلترناتیو	ورزش	کنترل	کنترل آلترناتیو
HF (ms^2)	دیاس ریس (۲۷)	۳۴±۱۱	۴۰±۱۱	-	۵۲±۹/۹۱*	۴۳±۱۰	-
	شین (۳۰)	۵/۶۸±۰/۹۲	۴/۸۶±۱/۱۸	-	۶/۰۰±۰/۹۲*	۴/۵±۱/۶۳	-
	ژو (۳۲)	۳۶/۹۳±۶/۹۹	۳۷/۴۶±۵/۲۱	-	۳۲/۱±۵/۷*#	۲۹/۳۲±۴/۹#	-
	نیدِرر (۳۴)	۱/۶±۰/۷	۱/۷±۰/۶	۱/۸±۰/۵	۱/۹±۰/۶	۱/۶±۰/۶	۲/۰±۰/۶
	اودینتس (۲۹)	۱۴۵/۷۲±۱۱۵/۰۸	-	۱۵۴/۱۳±۹۸/۹۲	۲۷۸/۳۶±۱۷۷/۱۹#	-	۲۷۸/۳۶±۱۱۹/۸۹#
	لی (۳۳)	به صورت اختلاف میانگین‌ها گزارش شده			#۵۹/۷۹±۳۵/۳۶	۱۲۴/۰۱±۵/۳۶	۳۴/۴۵±۷۷/۰۳#
	موستاردا (۲۸)	۳۴±۱۲	۳۴/۴±۱۲	۴۵±۱۰*	۵۳±۱۲#*	۳۷±۱۱	۵۰±۱۴*
LF (ms^2)	دیاس ریس (۲۷)	۶۶±۱۱	۶۰±۱۱	-	۴۸±۹/۹۱*	۵۷±۹/۵۷	-
	شین (۳۰)	۵/۵۸±۰/۶۵	۵/۱۲±۰/۸۳	-	۵/۶۷±۰/۶۶*	۴/۶۱±۱/۰۱	-
	ژو (۳۲)	۶۳/۰۷±۶/۹۹	۶۲/۵۴±۵/۲۱	-	۶۷/۹۰±۵/۷۰#*	۷۰/۶۸±۴/۹۰#	-
	نیدِرر (۳۴)	۲/۰±۰/۶	۱/۷±۰/۶	۲/۱±۰/۶	۲/۱±۰/۶	۱/۷±۰/۵	۲/۳±۰/۵
	اودینتس (۲۹)	۱۸۱/۲۰±۱۲۴/۰۴	-	۱۷۹/۸۳±۱۰۱/۲۸	۵۰۰/۸۴±۲۵۵/۲۲#	-	۴۶۰±۲۹۲/۸۷#
	موستاردا (۲۸)	۶۶±۱۲	۶۵/۲±۱۲	۴۶±۱۰*	۴۷±۱۲*#	۶۲±۱۰	۵۰±۱۴*
LF/HF	دیاس ریس (۲۷)	۲/۳±۱/۲۶	۱/۶±۱/۲	-	۱/۰۴±۰/۵۴*	۱/۳±۰/۹۴	-
	شین (۳۰)	۱/۱۸±۰/۹۵	۱/۴۵±۰/۶۸	-	۰/۹۵±۰/۷۳	۱/۵۸±۱/۸۱	-
	ژو (۳۲)	۱/۷۹±۰/۴۶	۱/۷۲±۰/۳۶	-	۲/۲۰±۰/۵۱*#	۲/۵۱±۰/۵۹#	-
	اودینتس (۲۹)	۲/۰۵±۱/۱۶	-	۱/۴۵±۰/۹۰	۲/۰۵±۱/۵۵	-	۱/۶۴±۰/۹۸
	موستاردا (۲۸)	۲/۳±۱/۳	۲/۳±۱/۲	۰/۹۱±۰/۴	۱±۰/۵#	۱/۹±۱	۱/۱۷±۰/۷
SDNN (ms)	دیاس ریس (۲۷)	۲۲/۶±۶/۰۹	۲۵±۹/۶۸	-	۳۴±۱۲	۲۳±۶/۸۷	-
	شین (۳۰)	۴۲/۱۵±۱۳/۳۱	۳۴/۳±۱۴/۲۱	-	۴۵/۱۴±۱۲/۶۲*	۳۰/۶۸±۱۶/۲۲	-
	اودینتس (۲۹)	۲۱/۴۰±۷/۴۶	-	۲۱/۶۴±۶/۵۲	۳۶/۶۴±۱۰/۱۵#*	-	۳۰/۱۶±۱۱/۲۷#
	لی (۳۳)	به صورت اختلاف میانگین‌ها گزارش شده			#*۵/۶۵۷±۵/۲۶۷	۱۱/۲۳۰±-۰/۸۸۱	#*۵/۲۷۴±۸/۳۹۰
	موستاردا (۲۸)	۱۵±۲۰	۱۰±۲۷	*۱۰±۶۶	۳/۷±۳۰	۷/۲±۲۵	*۴±۵۹
RMSSD (ms)	دیاس ریس (۲۷)	۱۶±۷/۶۹	۱۶±۸/۸۹	-	۳۱±۲۱	۱۸±۵/۳۶	-
	شین (۳۰)	۳۸/۷۵±۲۴/۹۴	۲۷/۰۷±۱۵/۲۱	-	۴۶/۵۴±۲۴/۴۵*	۲۴/۷۳±۲۲/۱۸	-
	اودینتس (۲۹)	۱۲/۶۴±۴/۳۰	-	۱۳/۷۳±۴/۵۸	۲۱/۴۰±۹/۱۴#	-	۲۰/۶۴±۱۲/۳۱#
	رایزنبرگ (۳۱)	۹/۷±۱	-	-	۱۲/۹±۱#	-	-
	موستاردا (۲۸)	۱۵±۸	۱۵±۹/۴	۴۰±۷*	۲۷±۱۷	۱۷±۵/۶	۴۸±۱۳*

در مطالعه نیدِرر هر دو گروه ورزش و کنترل آلترناتیو مداخله ورزشی دریافت کردند. آزمودنی‌ها در گروه ورزش قرار بود در حین درمان‌شان ورزش کنند، اما افراد کنترل آلترناتیو درمان‌شان به پایان رسیده بود؛ در مطالعه موستاردا گروه کنترل و گروه کنترل آلترناتیو به ترتیب از افراد مبتلا به سرطان پستان و افراد سالم تشکیل شده بودند؛ در مطالعه اودینتس گروه کنترل آلترناتیو شامل آزمودنی‌هایی بود که یک مداخله ورزشی متفاوت از گروه اصلی دریافت کرده بودند؛ در مطالعه لی، گروه کنترل آلترناتیو مداخله تمرین تنفسی برای کنترل استرس دریافت می‌کرد.

* اختلاف معنادار در مقایسه با گروه کنترل

اختلاف معنادار در مقایسه با قبل از تمرین

در تمامی پنج مقاله‌ای که شاخص RMSSD را گزارش کرده بودند، تاثیر افزایشی مداخله ورزشی قابل مشاهده بود. در مقالات اودینتس و رایزنبرگ[12] (۳۱) این افزایش در مقایسه با مقادیر قبل از تمرین معنادار گزارش شد و در مطالعه شین و همکاران (۳۰) مقادیر پس از مداخله در گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل به طور معنادار بیشتر بود. میانگین RMSSD در گروه مداخله هر چند نسبت به مقادیر کنترل و قبل از تمرین افزایش داشت، اما این افزایش‌ها از نظر آماری معنادار نبود. شاخص SDNN نیز در ۵ مقاله گزارش شده بود، که در ۲ مورد افزایش معنادار در مقایسه با میانگین قبل از مداخله و گروه کنترل (۲۹، ۳۳)، در ۱ مورد افزایش همراه با اختلاف معنادار فقط نسبت به گروه کنترل (۳۰)، و در ۲ مورد افزایش غیرمعنادار در گروه ورزش (۲۷، ۲۸) مشاهده شد.

بحث

هدف این مقاله مروری بررسی و جمعبندی اثر فعالیت ورزشی بر تنظیم سیستم عصبی خودمختار در بیماران مبتلا به سرطان بود. عوامل مختلف، اعم از درمان‌های سرطان و عوامل جانبی مانند استرس روانی، به هم خوردن چرخه خواب و بیداری، نامیزانی‌های متابولیک، و افت آمادگی هوازی – که همگی در افراد مبتلا به سرطان مشاهده می‌شوند – باعث اخلال در تنظیم خودمختار می‌شوند (که مشخصه آن کاهش HRV است)، و این امر به نوبهٔ خود با افزایش خطر بیماری‌های قلبی‌عروقی و کاهش بقا در این بیماران مرتبط شناخته شده است (۲). اگرچه در شدت‌های بالای بیماری معمولا HRV پایین‌تر است، اما ارتباط بین مرحله بیماری سرطان و HRV مشخص نیست. در تنها مطالعه‌ای که بیماران متاستازی را با بیماران غیرمتاستازی مقایسه کرده است، تفاوتی در HRV وجود نداشت (۳۵). فعالیت ورزشی یک راهبرد موثر برای بهبود عملکرد دستگاه عصبی خودمختار شناخته می‌شود. با توجه به اینکه HRV یک شاخص با پارامترهای متنوع است، و اینکه پارامترهای مختلف با کارکردهای فیزیولوژیکی مختلف قرین هستند، لازم است اثر فعالیت ورزشی بر HRV به تفکیک پارامترها مورد بررسی قرار بگیرد تا دلالت‌های آن نیز بهتر قابل شناسایی باشد.

در مورد پارامتر HF (توان در باند فرکانس بالا) شواهد از تاثیر افزایشی فعالیت ورزشی حکایت می‌کنند. در کار رایزنبرگ و همکاران (۳۱) اگرچه اندازه‌گیری این پارامتر انجام نشده، اما در عوض از شاخص RMSSD برای سنجش HRV استفاده شده بود و با توجه اینکه RMSSD در دامنه زمانی همتای پارامتر HF در دامنه فرکانس است (۸)، می‌توان این افزایش را به HF تعمیم داد. تنها در مطالعه ژو و همکاران (۳۲) بود که HF در هر دو گروه ورزش (تای چی) و کنترل به طور معنادار کاهش یافته بود. نکته‌ای که در این خصوص وجود دارد این است که آزمودنی‌ها در این مطالعه مداخله ورزشی را همزمان با آغاز شیمی‌درمانی، که ۱۳ هفته ادامه داشت، انجام می‌دادند، و شیمی‌درمانی یک عامل کاهنده HRV، بویژه پارامتر HF، است (۳۶)؛ با این حال، در انتهای مداخله HF در گروه ورزش هنوز به شکل معنادار از گروه کنترل بیشتر بود. در واقع ورزش توانسته بود روند کاهش HF در اثر شیمی‌درمانی را کند نماید. اثر ورزش بر پارامتر RMSSD مشابه HF بود. اثر افزایشی ورزش بر این پارامترها در بیماران سرطانی با یافته‌های تحقیقات انجام‌گرفته در جمعیت‌های بالینی اعم از سکته قلبی (۳۷-۳۹)، دیابت (۴۰) و نارسایی مزمن قلب (۴۱، ۴۲) همسویی دارد.

در مطالعات موردبررسی، تغییر معناداری در پارامتر SDNN در گروه‌های کنترل مشاهده نشد، اگرچه عموما چند واحد (میلی‌ثانیه) کاهش داشتند. اما گروه‌های ورزش، با اینکه از نظر نوع فعالیت بدنی متجانس نبودند، افزایش در این پارامتر را تجربه کردند. SDNN شاخص فعالیت کلی دستگاه عصبی خودمختار است که با بقا در بیماران سرطانی همبستگی معنادار دارد (۱۸). تنها در مطالعه موستاردا و همکاران یک گروه کنترل سالم وجود داشت که مقدار متوسط ۴ ± ۵۹ میلی ثانیه برای آنان گزارش شده بود. اگر چه مقادیر پس از مداخله ورزشی هرگز تا این حد افزایش نیافتند، اما دست‌کم به قدری افزایش داشتند که به خوبی در محدوده‌ای پایین اما نزدیک به میانگین مقادیر طبیعی این پارامتر قرار بگیرند. مقدار متوسط این پارامتر در افراد سالم ۱۶ ± ۵۰ و دامنه آن بین ۳۲ و ۹۳ میلی‌ثانیه گزارش شده است (۴۳).

یافته‌های مطالعات در مورد پارامتر LF چندان با یکدیگر همسویی نداشتند و به‌نظر می‌رسد در این مقطع نمی‌توان

[12] Reisenberg

نتیجه قطعی در مورد اثر ورزش بر این پارامترِ تغییرپذیری ضربان قلب انجام داد، هرچند شاید تاثیر ورزش بر این پارامتر خیلی هم موضوعیت نداشته باشد. در یک مرور نظام‌مند توسط کلوتر[13] و همکاران (۱۸)، از بین تمام مقالاتی که پارامتر LF را اندازه‌گیری کرده بودند، فقط یکی از آن‌ها پایین بودن معنادار LF در بیماران دارای متاستاز را گزارش کرده بود. این در حالی است که در بیماری‌های قلبی عروقی، پارامتر LF از ارزش پروگنوستیک برخوردار بوده و نیز افزایش معنادار آن در پی مداخله ورزشی مشاهده شده است (۱۲).

در مورد شاخص LF/HF با اینکه نتایج خیلی همسان نیستند، اما بیشتر شواهد بر تاثیر کاهشی فعالیت ورزشی اشاره می‌کنند. کلوتر و همکاران در مرور نظام‌مند نقش پروگنوستیک HRV هیچ موردی برای شاخص LF/HF برنشمردند (۱۸). یک علت می‌تواند این باشد که یافته‌ها در مورد تغییرات این پارامتر در بیماران سرطانی با تناقض‌هایی همراه است؛ مثلا، در تحقیق اکهلم[14] و همکاران (۱۳) شیمی‌درمانی با پاکلی‌تاکسل با کاهش (هرچند غیرمعنادار) این پارامتر (از ۲/۷ به ۱/۷) همراه بود، در حالیکه در مطالعه کورا-موران[15] و همکاران (۴۴) این نسبت در بین موردهای مبتلا به سرطان اندکی بیشتر از همتایان سالم بود (۱/۴ در مقابل ۱/۱). در مطالعه موستاردا عدد گزارش‌شده برای این نسبت در گروه کنترل سالم ۱/۱۷ بود که به عدد ۱/۱ در مقاله پیشین خیلی نزدیک است. عموما LF/HF را به عنوان شاخص تعادل سمپاتیک و پاراسمپاتیک تلقی می‌کنند و از همین رو کاهش آن (افزایش نفوذ پاراسمپاتیک) مطلوب تلقی می‌شود. در مجموع پاسخ این پارامتر به مداخله ورزشی خیلی متجانس نبوده و دلالت معینی نمی‌توان از آن استنباط کرد.

از نقطه نظر اثر نوع فعالیت ورزشی بر HRV، به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی جسم و ذهن (مانند یوگا، تای چی، چی کونگ) در بهبود HRV موثرتر باشند. در دو مطالعه‌ای که این شکل از فعالیت بدنی استفاده شده بود، بیشتر پارامترها بهبود معناداری در مقایسه با پیش از تمرین تجربه کرده بودند. همچنین، در این مرحله نمی‌توان تمایزی بین تمرین هوازی و مقاومتی قائل شد، چون در هیچ مطالعه‌ای از تمرین مقاومتی تنها استفاده نشده بود. در ۲ مورد از ۳ مطالعه‌ای که آزمودنی‌ها تمرین هوازی انجام داده بودند، بهبود معنادار در مقایسه با پیش از تمرین در همه پارامترهای مورداندازه‌گیری قابل‌مشاهده بود. با این حال در مورد تمرینات ترکیبی چنین مساله‌ای وجود نداشت، اگرچه در مقایسه‌های مقادیر بعد از تمرین، تفاوت بین گروه کنترل و تمرین گاها معنادار بود. بنابراین در مجموع به نظر می‌رسد از حیث اثربخشی فعالیت بدنی در تعدیل HRV، تمرینات جسم و ذهن و هوازی بیشترین کارایی را داشته باشند.

نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهشی حاکی از آن است که فعالیت ورزشی می‌تواند به عنوان یک مداخله برای بهبود تغییرپذیری ضربان قلب در بیماران سرطانی مورداستفاده قرار بگیرد؛ هرچند، اظهارنظر محکم‌تر در این زمینه مستلزم انجام یک متاآنالیز خواهد بود. در این میان به نظر می‌رسد محاسبه و استفاده از پارامترهای HF، RMSSD و SDNN برای پایش اثرگذاری فعالیت ورزشی کفایت نماید، چراکه مابقی پارمترها یا پاسخ متجانس به ورزش نشان نمی‌دهند، یا اینکه فاقد ارزش پروگنوستیک هستند. البته توجه به این نکته ضروری است که HRV با پیامدهای بیماری سرطان ممکن است الزاما رابطه علّی نداشته باشد و ممکن است فقط منعکس‌کننده تغییراتی باشد که در دستگاه‌های فیزیولوژیک – که پتانسیل تاثیر بر پیامدهای بیماری را دارند – رخ می‌دهند. بنابراین، علاوه بر انجام متاآنالیز یافته‌ها، پیشنهاد می‌شود کارآزمایی‌های کنترل‌شده‌ای به منظور تعیین ماهیت رابطه HRV و پیامدهای مختلف بیماری‌ها، بویژه سرطان، انجام بگیرند؛ در این‌صورت دلالت‌های هر نوع تغییر در این شاخص را بهتر می‌توان تفسیر کرد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر از بخش مرور ادبیات طرح رساله دکتری به شماره ۹۲د/۲۵۲۲، مصوب در دانشگاه تربیت مدرس، استخراج شده است.

[13] Kloter
[14] Ekholm
[15] Cora-Moran

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تعارض منافعی در پژوهش حاضروجود ندارد.

References

1. IARC. World Cancer Report 2014. Stewart B, Wild C, editors 2014.
2. Lakoski SG, Jones LW, Krone RJ, Stein PK, Scott JM. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. Am Heart J. 2015; 170(2): 231-41.
3. Fagundes CP, Murray DM, Hwang BS, Gouin JP, Thayer JF, Sollers JJ, 3rd, et al. Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: more evidence for a physiological substrate in cancer survivors. Psychoneuroendocrinology. 2011; 36(8): 1137-47.
4. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011; 29(19): 2635-44.
5. Melhem-Bertrandt A, Chavez-Macgregor M, Lei X, Brown EN, Lee RT, Meric-Bernstam F, et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011; 29(19): 2645-52.
6. Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012; 18(5): 1201-6.
7. Erin N, Akdas Barkan G, Harms JF, Clawson GA. Vagotomy enhances experimental metastases of 4THMpc breast cancer cells and alters substance P level. Regulatory peptides. 2008; 151(1-3):35-42.
8. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996; 93(5):1043-65.
9. Park G, Thayer JF. From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. Frontiers in psychology. 2014; 5:278.
10. Penzel T, Kantelhardt JW, Bartsch RP, Riedl M, Kraemer JF, Wessel N, et al. Modulations of Heart Rate, ECG, and Cardio-Respiratory Coupling Observed in Polysomnography. Frontiers in physiology. 2016; 7:460.
11. Dong JG. The role of heart rate variability in sports physiology. Experimental and therapeutic medicine. 2016;11(5):1531-6.
12. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. Canadian Journal of Cardiology. 2010;26(6):303-12.
13. Ekholm EM, Salminen EK, Huikuri HV, Jalonen J, Antila KJ, Salmi TA, et al. Impairment of heart rate variability during paclitaxel therapy. Cancer. 2000;88(9):2149-53.
14. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, Sidney S, Liu K, Seeman T. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. Molecular medicine. 2007; 13(3-4): 178-84.
15. 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.
16. Zhou X, Ma Z, Zhang L, Zhou S, Wang J, Wang B, et al. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res. 2016;89:20-5.
17. Arab C, Dias DP, Barbosa RT, Carvalho TD, Valenti VE, Crocetta TB, et al. Heart rate variability measure in breast cancer

patients and survivors: A systematic review. Psychoneuroendocrinology. 2016; 68:57-68.

18. Kloter E, Barrueto K, Klein SD, Scholkmann F, Wolf U. Heart Rate Variability as a Prognostic Factor for Cancer Survival- A Systematic Review. Frontiers in physiology. 2018; 9:623.

19. De Couck M, Caers R, Spiegel D, Gidron Y. The Role of the Vagus Nerve in Cancer Prognosis: A Systematic and a Comprehensive Review. J Oncol. 2018; 2018:1236787.

20. Friendenreich CM, Courneya KS. Exercise as rehabilitation for cancer patients. Clinical journal of sport medicine: official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine. 1996; 6(4): 237-44.

21. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012(11): CD006145.

22. LaVoy EC, Fagundes CP, Dantzer R. Exercise, inflammation, and fatigue in cancer survivors. Exercise immunology review. 2016; 22: 82-93.

23. Hanson ED, Wagoner CW, Anderson T, Battaglini CL. The Independent Effects of Strength Training in Cancer Survivors: a Systematic Review. Current oncology reports. 2016; 18(5):31.

24. Kruijsen-Jaarsma M, Revesz D, Bierings MB, Buffart LM, Takken T. Effects of exercise on immune function in patients with cancer: a systematic review. Exercise immunology review. 2013;19:120-43.

25. Kessels E, Husson O, van der Feltz-Cornelis CM. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018; 14:479-94.

26. Kelley GA, Kelley KS. Exercise and cancer-related fatigue in adults: a systematic review of previous systematic reviews with meta-analyses. BMC Cancer. 2017;17(1):693.

27. Dias Reis A, Silva Garcia JB, Rodrigues Diniz R, Silva-Filho AC, Dias CJ, Leite RD, et al. Effect of exercise training and detraining in autonomic modulation and cardiorespiratory fitness in breast cancer survivors. The Journal of sports medicine and physical fitness. 2017; 57(7-8): 1062-8.

28. Mostarda C, Castro-Filha J, Reis AD, Sevilio M, Jr., Dias CJ, Silva-Filho AC, et al. Short-term combined exercise training improves cardiorespiratory fitness and autonomic modulation in cancer patients receiving adjuvant therapy. Journal of exercise rehabilitation. 2017; 13(5): 599-607.

29. Odinets T, Briskin Y. Impact of personality-oriented programs of physical rehabilitation on the heart rate variability in women with post-mastectomy syndrome. Physiotherapy. 2017; 24(2): 4-8.

30. Shin H-C, Yang J-O, Kim S-R. Effects of circuit exercise on autonomic nerve system of survivors after surgery of breast cancer. Journal of physical therapy science. 2016; 28(10): 2898-903.

31. Riesenberg H, Lübbe AS. In-patient rehabilitation of lung cancer patients- a prospective study. Supportive Care in Cancer. 2010; 18(7):877-82.

32. Zhou W, Wan Y-H, Chen Q, Qiu Y-R, Luo X-M. Effects of Tai Chi Exercise on Cancer-Related Fatigue in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Undergoing Chemoradiotherapy: A Randomized Controlled Trial. Journal of pain and symptom management. 2018;55(3):737-44.

33. Lee Y-H, Lai G-M, Lee D-C, Tsai Lai L-J, Chang Y-P. Promoting Physical and Psychological Rehabilitation Activities and Evaluating Potential Links Among Cancer-Related Fatigue, Fear of Recurrence, Quality of Life, and Physiological Indicators in Cancer Survivors. Integrative Cancer Therapies. 2018; 17(4): 1183-94.

34. Niederer D, Vogt L, Thiel C, Schmidt K, Bernhorster M, Lungwitz A, et al. Exercise effects on HRV in cancer patients. International journal of sports medicine. 2013; 34(1): 68-73.

35. Bettermann H, Kroz M, Girke M, Heckmann C. Heart rate dynamics and cardiorespiratory coordination in diabetic and breast cancer patients. Clinical physiology (Oxford, England). 2001; 21(4):411-20.

36. Stachowiak P, Milchert-Leszczynska M, Falco M, Wojtarowicz A, Kaliszczak R, Safranow K, et al. Heart rate variability during and after chemotherapy with anthracycline in patients with breast cancer. Kardiol Pol. 2018; 76(5): 914-6.

37. Sandercock GR, Grocott-Mason R, Brodie DA. Changes in short-term measures of heart rate variability after eight weeks of cardiac rehabilitation. Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society. 2007;17(1):39-45.

38. Oya M, Itoh H, Kato K, Tanabe K, Murayama M. Effects of exercise training on the recovery

of the autonomic nervous system and exercise capacity after acute myocardial infarction. Japanese circulation journal. 1999; 63(11): 843-8.

39. Leitch JW, Newling RP, Basta M, Inder K, Dear K, Fletcher PJ. Randomized trial of a hospital-based exercise training program after acute myocardial infarction: cardiac autonomic effects. Journal of the American College of Cardiology. 1997;29(6):1263-8.

40. Figueroa A, Baynard T, Fernhall B, Carhart R, Kanaley JA. Endurance training improves post-exercise cardiac autonomic modulation in obese women with and without type 2 diabetes. European journal of applied physiology. 2007;100(4):437-44.

41. Pietila M, Malminiemi K, Vesalainen R, Jartti T, Teras M, Nagren K, et al. Exercise training in chronic heart failure: beneficial effects on cardiac (11)C-hydroxyephedrine PET, autonomic nervous control, and ventricular repolarization. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2002; 43(6):773-9.

42. Kiilavuori K, Toivonen L, Naveri H, Leinonen H. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. European heart journal. 1995;16(4):490-5.

43. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front Public Health. 2017;5:258.

44. Caro-Moran E, Fernandez-Lao C, Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Arroyo-Morales M, Diaz-Rodriguez L. Heart Rate Variability in Breast Cancer Survivors After the First Year of Treatments: A Case-Controlled Study. Biol Res Nurs. 2016; 18(1): 43-9.