

# KELELAHAN PADA PASIEN DENGAN PENYAKIT KRONIS

BAMBANG ADITYA NUGRAHA<sup>1</sup>, GUSGUS GHRAHA RAMDHANIE

<sup>1,2</sup> Fakultas Keperawatan Universitas Padjadjaran

Email: [bambangadityanugraha@gmail.com](mailto:bambangadityanugraha@gmail.com)

**Abstraks :** Penyakit kronis merupakan masalah kesehatan yang dialami lebih dari 6 (enam) bulan. Penyakit kronis yang dialami pasien dapat berupa penyakit infeksi seperti tuberculosis maupun non infeksi seperti hepatitis, stroke, gagal ginjal dan gagal jantung. Masalah yang timbul dari penyakit kronis adalah nyeri, kelelahan dan meningkatnya beban finansial pasien. Kelelahan merupakan salah satu akibat penyakit kronis yang menurunkan produktivitas dan pada akhirnya akan menurunkan kualitas hidup. Kelelahan didefinisikan sebagai ketidakberdayaan secara fisik maupun psikologis sehingga pasien tidak dapat melakukan aktivitas seperti biasa. Tujuan penyusunan tinjauan literatur ini adalah menjelaskan kelelahan atau *fatigue* pada pasien dengan penyakit kronis. Metode yang digunakan adalah mengulas literatur keperawatan dan kedokteran dari tahun 2014 sampai tahun 2018 dan terkumpul sebanyak 84 jurnal terkait kelelahan pada penyakit kronis. Hasil penelusuran menunjukkan bahwa kelelahan merupakan masalah yang dapat ditangani pada pasien dengan penyakit kronis.

**Kata kunci:** Kelelahan, Penyakit Kronis

## 1. LATAR BELAKANG

Penyakit kronis merupakan masalah kesehatan menahun baik infeksi maupun non infeksi. Prevalensi penyakit kronis menurut World health Organization (WHO) terutama penyakit tidak menular pada tahun 2014 adalah 14 juta. Hasil riset Kesehatan dasar Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2013) terkait penyakit kronis terjadi peningkatan dibanding tahun sebelumnya terutama stroke (0,83%) dan Diabetes Mellitus 2,1% dibanding tahun 2007

World health Organization mengklasifikasikan penyakit kronis menjadi 2 (dua) yaitu communicable disease dan non communicable disease. Penyakit menular (communicable disease) yang menjadi trend issue di negara berkembang adalah tuberculosis sedangkan non communicable disease adalah penyakit degeneratif yang berkaitan dengan gaya hidup seperti stroke, gagal jantung, gagal ginjal maupun diabetes mellitus tipe 2. Di Indonesia sendiri menghadapi kedua permasalahan tersebut baik penyakit menular maupun tidak menular.

Nyeri kronis, gangguan tidur dan kelelahan berkepanjangan merupakan masalah yang muncul akibat penyakit kronis. Nyeri dan gangguan tidur menyebabkan pasien mengalami kelelahan<sup>59</sup>. Dampak kelelahan adalah penurunan kualitas hidup sehingga pasien tidak dapat melakukan aktifitas yang menunjang kehidupannya (self sustainability) yang pada akhirnya akan menurunkan kualitas hidup pasien dengan penyakit kronis. Penurunan kualitas hidup berarti kenaikan morbiditas dan mortalitas penyakit kronis. Dengan demikian menjadi penting untuk menjelaskan kelelahan pada penyakit kronis sebagai upaya penunjang dalam penyusunan strategi pengelolaan kelelahan pada penyakit kronis dengan tujuan akhir peningkatan kualitas hidup pasien dengan penyakit kronis.

## 2. METODE PENELITIAN

Penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan data base jurnal penelitian yaitu Google Scholar dengan tahun publikasi 2014 sampai dengan 2018 dengan menggunakan kata kunci *fatigue*, *fatigue syndrome*, *chronic illness* dan *chronic disease*. Sebanyak lebih dari 1500 jurnal penelitian berkaitan dengan topik dan sebanyak 79 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Kelelahan pada Pasien dengan Penyakit Kronis

Kelelahan merupakan perasaan tidak berdaya baik secara fisik maupun psikologis sehingga pasien tidak dapat beraktifitas sebagaimana mestinya. Kelelahan adalah perasaan subyektif yang tidak menyenangkan dan dimanifestasikan dengan kelemahan dan keterbatasan energi. Penjelasan lain terkait kelelahan adalah penurunan vitalitas yang terjadi secara terus menerus, kekurangan energi dan gangguan pada pemenuhan istirahat tidur yang akhirnya akan menyebabkan penurunan pada produktivitas dan kualitas hidup<sup>60</sup>. Masalah yang muncul pada pasien dengan penyakit kronis adalah kelelahan, yaitu ketidakberdayaan secara fisik maupun psikologis yang ditandai dengan kelemahan fisik, intoleransi aktifitas dan hambatan psikologis seperti kesulitan dalam memulai aktivitas dan rendahnya resiliensi yang bermuara pada penurunan produktivitas dan kualitas hidup<sup>59</sup>. Berdasarkan kedua jurnal tersebut maka disimpulkan bahwa kelelahan adalah perasaan subjektif berupa rasa tidak berdaya secara fisik maupun psikologis yang ditemukan pada pasien dengan penyakit kronis.

Penyebab kelelahan pada penyakit kronis terutama terjadi pada pasien yang mengalami gangguan sistem saraf, gangguan metabolisme serta pasien yang mengalami peradangan kronis. Pasien yang mengalami gangguan sistem saraf seperti pada kasus stroke, ensefalomyelitis dan sindroma Guillain-Bare mengalami kelelahan dengan karakteristik yang

sama. Penyebab kelelahan berikutnya adalah gangguan metabolisme seperti pada pasien gagal jantung yang mengalami penurunan jumlah oksigen di sirkulasi akibat kegagalan jantung mempertahankannya.<sup>59</sup> Perubahan pada mitokondria serta pada pasien dengan diabetes mellitus. Kondisi lain yang menyebabkan gangguan metabolisme aerob adalah anemia. Pasien dengan anemia sel sabit akan mengalami kelelahan dikarenakan penurunan laju metabolisme terkait dengan hipoperfusi dan hipoksia.<sup>3</sup>

Pada kasus peradangan kronis seringkali diikuti dengan peningkatan jumlah mediator terutama sitokin dalam jangka waktu yang lama. Aktivitas sitokin akan mempengaruhi metabolisme sel sebagai respon tubuh saat mengalami peradangan. Pada respon radang kronis terjadi supresi saraf simpatis dimana terjadi penurunan curah jantung, penurunan tekanan darah yang berimplikasi pada penurunan sirkulasi. Kondisi tersebut menyebabkan pasien mengalami kelelahan secara terus menerus. Pasien tuberkulosis sering kali mengalami kelelahan berkaitan dengan proses infeksi dan inflamasi yang dialami.<sup>60</sup>

Penyebab kelelahan lainnya pada pasien dengan penyakit kronis adalah gangguan psikologis berupa perasaan tidak berdaya, depresi dan stress. Kondisi tersebut seringkali berhubungan dengan proses pengobatan penyakit yang berlangsung lama dimana muncul rasa bosan, putus asa maupu meningkatnya beban pasien secara finansial. Masalah tersebut merupakan masalah psikologis<sup>78</sup> yang sering ditemukan pada pasien dengan penyakit kronis yang menjalani regimen pengobatan yang membutuhkan pengulangan seperti hemodialisis pada pasien dengan gagal ginjal. Kecemasan merupakan prediktor kelelahan sekaligus faktor komorbid kelelahan. Semakin tinggi skor kecemasan pasien maka semakin tinggi skor kelelahannya<sup>59</sup>.

Beberapa literatur menjelaskan bahwa salah satu penyebab kelelahan terbanyak adalah gangguan pada sistem neurologis dan dinamakan chronic fatigue syndrome.<sup>4,5,6,7,10, 12,13,14,17,20,24,28,29,31,32,34,37</sup> yang dimaksud dengan chronic fatigue syndrome adalah sekumpulan tanda dan gejala berupa defisit neurologis yang mengarah pada kelelahan yang ditandai dengan perasaan kekurangan energi, kelemahan otot, mudah lelah dan lemas. Masalah tersebut sering ditemukan pada kasus gangguan saraf pusat maupun saraf motorik kronis dan infeksi; inflamasi pada otak.<sup>51,52,54,53,57</sup>

Usia dan proses degeneratif menyebabkan penurunan laju metabolisme<sup>83</sup>, prevalensi penyakit degenartif meningkat seiring bertambahnya usia. Selain itu, pasien lanjut usia seringkali mengalami polifarmaka yang mengarah pada penurunan fungsi hati<sup>65,82,83,84</sup> dan ginjal<sup>60</sup> sehingga menurunkan ketersediaan energi untuk beraktifitas mengingat kedua kondisi tersebut akan memicu respon inflamasi kronis<sup>62</sup> yang disertai dengan kenaikan konsentrasi mediator terutama sitokin. Peningkatan sitokin akan menyebabkan kelelahan.

Keganasan atau kanker merupakan kondisi inflamasi kronis. Kelelahan merupakan salah satu permasalahan pada pasien kanker<sup>23,33</sup>. Mekanisme terjadinya kelelahan pada pasien kanker baik terkait dengan peradangan maupun regimen pengobatan yang menyebabkan kelelahan serta repetisi terapi yang membutuhkan waktu yang panjang. Selain itu, tingginya stress dan kecemasan pada pasien kanker dengan stadium awal akan meningkatkan resiko terjadinya kelelahan. Obat-obatan Kemoterapi dapat menjadi penyebab kelelahan pada pasien kanker.<sup>52,66,72</sup>

Manajemen atau pengelolaan kelelahan dilakukan dengan cara mengatasi penyebab kelelahan yang terjadi baik pada aspek fisik maupun psikologis. Upaya yang dilakukan dapat berupa terapi farmakologis, perubahan perilaku, manajemen aktifitas dan upaya lain yang dapat meningkatkan kondisi psikologis pasien seperti pendekatan spiritual. Terapi obat yang diberikan untuk mengatasi kelelahan adalah pemberian beta blocker dan obat-obatan yang mengkonservasi fungsi hati seperti ledipasvir and sofosbuvir pada kasus hepatitis.<sup>82,83,84</sup>

Menurut nursing intervention classification (2016) upaya untuk mengatasi kelelahan atau fatigue adalah dengan melakukan konservasi energi yaitu meminimalkan aktifitas yang membutuhkan energi dalam jumlah besar. Beberapa item dalam konservasi energi menjelaskan tentang manajemen aktivitas. Manajemen aktivitas yang dimaksud adalah menghindari kegiatan yang membutuhkan banyak energi dan oksigen.<sup>33</sup>

Perbaikan tidur baik durasi maupun kualitasnya penting untuk dilakukan sebagai upaya untuk mengkonservasi energi dan meningkatkan vitalitas pasien dengan penyakit kronis dengan luaran menurunkan tingkat kelelahan pasien. Intervensi tersebut dapat dikombinasikan dengan manajemen nutrisi dengan pemilihan diet yang dapat meningkatkan kualitas tidur seperti peningkatan asupan protein sesaat sebelum jam tidur pasien.<sup>1</sup>

Terapi komplementer yang dilakukan untuk mengatasi kelelahan seperti pijat punggung<sup>59</sup>, Relaksasi benson<sup>60</sup> serta upaya relaksasi lain merupakan strategi manajemen kelelahan yang sering dilakukan perawat dan menjadi trend issue pada milenial ini demi menghindari polifarmaka pada pasien dengan penyakit kronis sehingga beberapa fungsi organ seperti ginjal dan hati dapat dikonservasi. Mekanisme pijat punggung dalam menurunkan skor kelelahan adalah dengan menstimulasi sistem saraf pusat untuk meningkatkan sekresi endorfin. Jika endorfin meningkat maka akan terjadi vasodilatasi pembuluh darah dan menurunkan kebutuhan oksigen yang berdampak pada penurunan afterload dan resistensi perifer. Pada akhirnya akan memperbaiki sirkulasi dan perfusi ke jaringan sehingga kelelahan dapat teratasi.

Upaya lain yang dilakukan dalam rangka manajemen kelelahan adalah latihan qigong exercise<sup>11,13,14</sup> merupakan terapi komplementer yang berasal dari chinese medicine. Pada upaya tersebut dilakukan latihan gerak yang dipadukan dengan teknik relaksasi baik fisik maupun psikologis sehingga memberikan efek relaks yang berimplikasi pada vasodilatasi pembuluh darah dan stimulasi sekresi endorfin.

#### 4. KESIMPULAN

Kelelahan merupakan salah satu permasalahan yang menurunkan produktivitas dan kualitas hidup pada pasien dengan penyakit kronis. Kelelahan berarti ketidakberdayaan baik secara fisik maupun psikologis. Faktor yang berkaitan dengan kelelahan adalah usia, jenis kelamin, penyakit yang diderita serta skor kecemasan yang dialami. Manajemen kelelahan dapat berupa teknik relaksasi yang dikombinasikan dengan manajemen kecemasan seperti pijat punggung dan relaksasi benison

Peningkatan efektifitas kelelahan harus diawali dengan pengkajian kelelahan yang akurat. Oleh karena itu, menjadi penting untuk merumuskan instrumen pengukuran kelelahan yang spesifik bagi setiap penyakit yang diderita baik fisik maupun psikologis. Pada artikel ini belum dilakukan pembahasan secara komprehensif terkait instrumen pengukuran kelelahan pada penyakit kronis.

#### 5. DAFTAR PUSTAKA

- Åkerstedt, T., Axelsson, J., Lekander, M., Orsini, N., & Kecklund, G. (2014). Do sleep, stress, and illness explain daily variations in fatigue? A prospective study. *Journal of psychosomatic research*, 76(4), 280-285.
- Ambrose, K. R., & Golightly, Y. M. (2015). Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: why and when. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 29(1), 120-130.
- Ameringer, S., Elswick Jr, R. K., & Smith, W. (2014). Fatigue in adolescents and young adults with sickle cell disease: biological and behavioral correlates and health-related quality of life. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 31(1), 6-17.
- Armstrong, C. W., McGregor, N. R., Lewis, D. P., Butt, H. L., & Gooley, P. R. (2017). The association of fecal microbiota and fecal, blood serum and urine metabolites in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Metabolomics*, 13(1), 8.
- Artom, M., Moss-Morris, R., Caskey, F., & Chilcot, J. (2014). Fatigue in advanced kidney disease. *Kidney international*, 86(3), 497-505.
- Barnden, L. R., Crouch, B., Kwiatek, R., Burnet, R., & Del Fante, P. (2015). Evidence in chronic fatigue syndrome for severity-dependent upregulation of prefrontal myelination that is independent of anxiety and depression. *NMR in Biomedicine*, 28(3), 404-413.
- Blundell, S., Ray, K. K., Buckland, M., & White, P. D. (2015). Chronic fatigue syndrome and circulating cytokines: a systematic review. *Brain, behavior, and immunity*, 50, 186-195.
- Bossola, M., Di Stasio, E., Giungi, S., Rosa, F., & Tazza, L. (2015). Fatigue is associated with serum interleukin-6 levels and symptoms of depression in patients on chronic hemodialysis. *Journal of pain and symptom management*, 49(3), 578-585.
- Bower, J. E., Bak, K., Berger, A., Breitbart, W., Escalante, C. P., Ganz, P. A., ... & Ogaily, M. S. (2014). Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *Journal of clinical oncology*, 32(17), 1840-1850.
- Brurberg, K. G., Fønhus, M. S., Larun, L., Flottorp, S., & Malterud, K. (2014). Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ open*, 4(2), e003973.
- Campo, R. A., Agarwal, N., LaStayo, P. C., O'Connor, K., Pappas, L., Boucher, K. M., ... & Kinney, A. Y. (2014). Levels of fatigue and distress in senior prostate cancer survivors enrolled in a 12-week randomized controlled trial of Qigong. *Journal of Cancer Survivorship*, 8(1), 60-69.
- Chalder, T., Goldsmith, K. A., White, P. D., Sharpe, M., & Pickles, A. R. (2015). Rehabilitative therapies for chronic fatigue syndrome: a secondary mediation analysis of the PACE trial. *The Lancet Psychiatry*, 2(2), 141-152.
- Chan, J. S., Ho, R. T., Chung, K. F., Wang, C. W., Yao, T. J., Ng, S. M., & Chan, C. L. (2014). Qigong exercise alleviates fatigue, anxiety, and depressive symptoms, improves sleep quality, and shortens sleep latency in persons with chronic fatigue syndrome-like illness. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Chan, J. S., Li, A., Ng, S. M., Ho, R. T., Xu, A., Yao, T. J., ... & Chan, C. L. (2017). Adiponectin Potentially Contributes to the Antidepressive Effects of Baduanjin Qigong Exercise in Women With Chronic Fatigue Syndrome-Like Illness. *Cell transplantation*, 26(3), 493-501.
- Chan-Khan, A., Cramer, P., Demirkan, F., Fraser, G., Silva, R. S., Grosicki, S., ... & Dilhuydy, M. S. (2016). Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 17(2), 200-211.
- Clauw, D. J. (2015). Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism (s). *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 29(1), 6-19.
- Clayton, E. W. (2015). Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *Jama*, 313(11), 1101-1102.

- Conley, S., Feder, S., & Redeker, N. S. (2015). The relationship between pain, fatigue, depression and functional performance in stable heart failure. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 44(2), 107-112.
- Cook, K. F., Jensen, S. E., Schalet, B. D., Beaumont, J. L., Amtmann, D., Czajkowski, S., ... & Stone, A. A. (2016). PROMIS measures of pain, fatigue, negative affect, physical function, and social function demonstrated clinical validity across a range of chronic conditions. *Journal of clinical epidemiology*, 73, 89-102.
- Craddock, T. J., Fritsch, P., Rice Jr, M. A., Del Rosario, R. M., Miller, D. B., Fletcher, M. A., ... & Broderick, G. (2014). A role for homeostatic drive in the perpetuation of complex chronic illness: Gulf War Illness and chronic fatigue syndrome. *PLoS One*, 9(1), e84839.
- Currow, D. C., Clark, K., Kamal, A., Collier, A., Agar, M. R., Lovell, M. R., ... & Ritchie, C. (2015). The population burden of chronic symptoms that substantially predate the diagnosis of a life-limiting illness. *Journal of palliative medicine*, 18(6), 480-485.
- Dantzer, R., Heijnen, C. J., Kavelaars, A., Laye, S., & Capuron, L. (2014). The neuroimmune basis of fatigue. *Trends in neurosciences*, 37(1), 39-46.
- Donovan, K. A., Stein, K. D., Lee, M., Leach, C. R., Ilozumba, O., & Jacobsen, P. B. (2015). Systematic review of the multidimensional fatigue symptom inventory-short form. *Supportive Care in Cancer*, 23(1), 191-212.
- Dougall, D., Johnson, A., Goldsmith, K., Sharpe, M., Angus, B., Chalder, T., & White, P. (2014). Adverse events and deterioration reported by participants in the PACE trial of therapies for chronic fatigue syndrome. *Journal of psychosomatic research*, 77(1), 20-26
- Eilertsen, G., Ormstad, H., Kirkevold, M., Mengshoel, A. M., Söderberg, S., & Olsson, M. (2015). Similarities and differences in the experience of fatigue among people living with fibromyalgia, multiple sclerosis, ankylosing spondylitis and stroke. *Journal of clinical nursing*, 24(13-14), 2023-2034.
- Eilertsen, G., Ormstad, H., Kirkevold, M., Mengshoel, A. M., Söderberg, S., & Olsson, M. (2015). Similarities and differences in the experience of fatigue among people living with fibromyalgia, multiple sclerosis, ankylosing spondylitis and stroke. *Journal of clinical nursing*, 24(13-14), 2023-2034.
- Feldthusen, C., Dean, E., Forsblad-d'Elia, H., & Mannerkorpi, K. (2016). Effects of person-centered physical therapy on fatigue-related variables in persons with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 97(1), 26-36.
- Fluge, Ø., Mella, O., Bruland, O., Risa, K., Dyrstad, S. E., Alme, K., ... & Ktoridou-Valen, I. (2016). Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI insight*, 1(21).
- Giloteaux, L., Goodrich, J. K., Walters, W. A., Levine, S. M., Ley, R. E., & Hanson, M. R. (2016). Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome*, 4(1), 30.
- Haehling, S., Anker, M. S., & Anker, S. D. (2016). Prevalence and clinical impact of cachexia in chronic illness in Europe, USA, and Japan: facts and numbers update 2016. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 7(5), 507-509.
- Halpin, P., Williams, M. V., Klimas, N. G., Fletcher, M. A., Barnes, Z., & Ariza, M. E. (2017). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and gulf war illness patients exhibit increased humoral responses to the herpesviruses-encoded dUTPase: Implications in disease pathophysiology. *Journal of medical virology*, 89(9), 1636-1645.
- Haney, E., Smith, M. B., McDonagh, M., Pappas, M., Daeges, M., Wasson, N., & Nelson, H. D. (2015). Diagnostic methods for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of internal medicine*, 162(12), 834-840.
- Heckler, C. E., Garland, S. N., Peoples, A. R., Perlis, M. L., Shayne, M., Morrow, G. R., ... & Roscoe, J. A. (2016). Cognitive behavioral therapy for insomnia, but not armodafinil, improves fatigue in cancer survivors with insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, 24(5), 2059-2066.
- Hornig, M., Gottschalk, G., Peterson, D. L., Knox, K. K., Schultz, A. F., Eddy, M. L., ... & Lipkin, W. I. (2016). Cytokine network analysis of cerebrospinal fluid in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Molecular psychiatry*, 21(2), 261.
- Hornig, M., Montoya, J. G., Klimas, N. G., Levine, S., Felsenstein, D., Bateman, L., ... & Eddy, M. L. (2015). Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Science advances*, 1(1), e1400121.
- Hornsby, B. W., Naylor, G., & Bess, F. H. (2016). A taxonomy of fatigue concepts and their relation to hearing loss. *Ear and hearing*, 37(Suppl 1), 136S.
- Janssens, K. A., Zijlema, W. L., Joustra, M. L., & Rosmalen, J. G. (2015). Mood and anxiety disorders in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and irritable bowel syndrome: results from the LifeLines cohort study. *Psychosomatic medicine*, 77(4), 449-457.
- Johansson, S., Kottorp, A., Lee, K. A., Gay, C. L., & Lerdal, A. (2014). Can the Fatigue Severity Scale 7-item version be used across different patient populations as a generic fatigue measure-a comparative study using a Rasch model approach. *Health and quality of life outcomes*, 12(1), 24.

- Kara, N., Yao, A. C., Newton, J., Deary, V., O'Hara, J., & Wilson, J. A. (2017). General illness and psychological factors in patients with chronic nasal symptoms. *Clinical Otolaryngology*.
- Kronholm, E., Puusniekka, R., Jokela, J., Villberg, J., Urrila, A. S., Paunio, T., ... & Tynjälä, J. (2015). Trends in self-reported sleep problems, tiredness and related school performance among Finnish adolescents from 1984 to 2011. *Journal of sleep research*, 24(1), 3-10.
- Lantos, P. M. (2015). Chronic lyme disease. *Infectious Disease Clinics*, 29(2), 325-340.
- Lorig, K., Ritter, P. L., Pifer, C., & Werner, P. (2014). Effectiveness of the chronic disease self-management program for persons with a serious mental illness: a translation study. *Community mental health journal*, 50(1), 96-103.
- Markle, G. L., Attell, B. K., & Treiber, L. A. (2015). Dual, yet dueling illnesses: Multiple chronic illness experience at midlife. *Qualitative Health Research*, 25(9), 1271-1282. ISO 690 MARKLE, Gail L.; ATTELL, Brandon K.; TREIBER,
- Martínez-Martínez, L. A., Mora, T., Vargas, A., Fuentes-Iniestra, M., & Martínez-Lavín, M. (2014). Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 20(3), 146-150.
- Matcham, F., Ali, S., Hotopf, M., & Chalder, T. (2015). Psychological correlates of fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clinical psychology review*, 39, 16-29.
- McGill, G., & Ambrose, N. (2018). The management of lupus in young people. *Br J Gen Pract*, 68(667), 96-97.
- McInnis, O. A., Matheson, K., & Anisman, H. (2014). Living with the unexplained: coping, distress, and depression among women with chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia compared to an autoimmune disorder. *Anxiety, Stress, & Coping*, 27(6), 601-618.
- Meeus, M., Nijs, J., Vanderheiden, T., Baert, I., Descheemaeker, F., & Struyf, F. (2015). The effect of relaxation therapy on autonomic functioning, symptoms and daily functioning, in patients with chronic fatigue syndrome or fibromyalgia: a systematic review. *Clinical rehabilitation*, 29(3), 221-233.
- Melvin, C. S. (2015). Historical review in understanding burnout, professional compassion fatigue, and secondary traumatic stress disorder from a hospice and palliative nursing perspective. *Journal of Hospice & Palliative Nursing*, 17(1), 66-72.
- Miller, W. R., Lasiter, S., Ellis, R. B., & Buelow, J. M. (2015). Chronic disease self-management: A hybrid concept analysis. *Nursing outlook*, 63(2), 154-161.
- Milrad, S. F., Hall, D. L., Jutagir, D. R., Lattie, E. G., Ironson, G. H., Wohlgemuth, W., ... & Fletcher, M. A. (2017). Poor sleep quality is associated with greater circulating pro-inflammatory cytokines and severity and frequency of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) symptoms in women. *Journal of neuroimmunology*, 303, 43-50.
- Montgomery, G. H., David, D., Kangas, M., Green, S., Sucala, M., Bovbjerg, D. H., ... & Schnur, J. B. (2014). Randomized controlled trial of a cognitive-behavioral therapy plus hypnosis intervention to control fatigue in patients undergoing radiotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(6), 557-563.
- Montoya, J. G., Holmes, T. H., Anderson, J. N., Maecker, H. T., Rosenberg-Hasson, Y., Valencia, I. J., ... & Davis, M. M. (2017). Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201710519.
- Morris, G., & Maes, M. (2014). Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. *Metabolic brain disease*, 29(1), 19-36.
- Morris, G., Berk, M., Walder, K., & Maes, M. (2015). Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses. *BMC medicine*, 13(1), 28.
- Nagy, A., Szabados, E., Simon, A., Mezey, B., Sándor, B., Tinger, I., ... & Csathó, Á. (2018). Association of Exercise Capacity with Physical Functionality and Various Aspects of Fatigue in Patients with Coronary Artery Disease. *Behavioral Medicine*, 44(1), 28-35.
- Naviaux, R. K., Naviaux, J. C., Li, K., Bright, A. T., Alaynick, W. A., Wang, L., ... & Gordon, E. (2016). Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(37), E5472-E5480.
- Nicolson, G. L. (2014). Mitochondrial dysfunction and chronic disease: treatment with natural supplements. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 13(4), 35.
- Nugraha, B. A., Fatimah, S., & Kurniawan, T. (2017). Pengaruh Pijat Punggung terhadap Skor Kelelahan Pasien Gagal Jantung. *Jurnal Keperawatan Padjadjaran*, 5(1).
- Malisa, N., Ibrahim, K., & Mardiah, W. Pengaruh Relaksasi Benson terhadap Fatigue pada Pasien Hemodialisis di RS. Dustira cimahi. DAFTAR ISI, 225.
- Outcalt, S. D., Kroenke, K., Krebs, E. E., Chumbler, N. R., Wu, J., Yu, Z., & Bair, M. J. (2015). Chronic pain and comorbid mental health conditions: independent associations of posttraumatic stress disorder and depression with pain, disability, and quality of life. *Journal of behavioral medicine*, 38(3), 535-543.
- Overman, C. L., Kool, M. B., Da Silva, J. A., & Geenen, R. (2016). The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clinical rheumatology*, 35(2), 409-415.

- Pangalila, R. F., Van Den Bos, G. A., Bartels, B., Bergen, M., Stam, H. J., & Roebroek, M. E. (2015). Prevalence of fatigue, pain, and affective disorders in adults with duchenne muscular dystrophy and their associations with quality of life. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 96(7), 1242-1247.
- Paterson, B., Thorne, S., & Russell, C. (2016). Disease-specific influences on meaning and significance in self-care decision-making in chronic illness. *Canadian Journal of Nursing Research Archive*, 34(3).
- Roth, D., Nelson, D. R., Bruchfeld, A., Liapakis, A., Silva, M., Monsour Jr, H., ... & Zamor, P. J. (2015). Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *The Lancet*, 386(10003), 1537-1545.
- Saligan, L. N., Olson, K., Filler, K., Larkin, D., Cramp, F., Sriram, Y., ... & Palesh, O. (2015). The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Supportive Care in Cancer*, 23(8), 2461-2478.
- Schwarzenberg, S. J., Bellin, M., Husain, S. Z., Ahuja, M., Barth, B., Davis, H., ... & Giefer, M. J. (2015). Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. *The Journal of pediatrics*, 166(4), 890-896.
- Sharpe, M., Goldsmith, K. A., Johnson, A. L., Chalder, T., Walker, J., & White, P. D. (2015). Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: long-term follow-up from the PACE trial. *The Lancet Psychiatry*, 2(12), 1067-1074.
- Skufca, J., Ollgren, J., Ruokokoski, E., Lyytikäinen, O., & Nohynek, H. (2017). Incidence rates of Guillain Barré (GBS), chronic fatigue/systemic exertion intolerance disease (CFS/SEID) and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) prior to introduction of human papilloma virus (HPV) vaccination among adolescent girls in Finland, 2002–2012. *Papillomavirus Research*, 3, 91-96.
- Smith, M. B., Haney, E., McDonagh, M., Pappas, M., Daeges, M., Wasson, N., ... & Nelson, H. D. (2015). Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of internal medicine*, 162(12), 841-850.
- Soo, M. S., Jarosz, J. A., Wren, A. A., Soo, A. E., Mowery, Y. M., Johnson, K. S., ... & Shelby, R. A. (2016). Imaging-guided core-needle breast biopsy: impact of meditation and music interventions on patient anxiety, pain, and fatigue. *Journal of the American College of Radiology*, 13(5), 526-534
- Spathis, A., Fife, K., Blackhall, F., Dutton, S., Bahadori, R., Wharton, R., ... & Wee, B. (2014). Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: results of a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 32(18), 1882-1888.
- Stridsman, C., Lindberg, A., & Skär, L. (2014). Fatigue in chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative study of people's experiences. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 28(1), 130-138.
- Tabak, M., Vollenbroek-Hutten, M. M., van der Valk, P. D., van der Palen, J., & Hermens, H. J. (2014). A telerehabilitation intervention for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized controlled pilot trial. *Clinical rehabilitation*, 28(6), 582-591.
- Underhill, R. A. (2015). Myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome: an infectious disease. *Medical hypotheses*, 85(6), 765-773.
- van der Schaaf, M. E., De Lange, F. P., Schmits, I. C., Geurts, D. E., Roelofs, K., van der Meer, J. W., ... & Knoop, H. (2017). Prefrontal Structure Varies as a Function of Pain Symptoms in Chronic Fatigue Syndrome. *Biological psychiatry*, 81(4), 358-365.
- Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., ... & Frith, P. (2017). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. *Respirology*, 22(3), 575-601.
- Wallis, A., Ball, M., Butt, H., Lewis, D. P., McKechnie, S., Paull, P., ... & Bruck, D. (2018). Open-label pilot for treatment targeting gut dysbiosis in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: neuropsychological symptoms and sex comparisons. *Journal of translational medicine*, 16(1), 24.
- World Health Organization (2013). Non communicable disease global report. Prevalence, morbidity and mortality. [www.who.com](http://www.who.com)
- Wilshire, C., Kindlon, T., Matthees, A., & McGrath, S. (2017). Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 5(1), 43-56.
- Windthorst, P., Mazurak, N., Kuske, M., Hipp, A., Giel, K. E., Enck, P., ... & Teufel, M. (2017). Heart rate variability biofeedback therapy and graded exercise training in management of chronic fatigue syndrome: an exploratory pilot study. *Journal of psychosomatic research*, 93, 6-13.
- Younossi, Z. M., Stepanova, M., Afdhal, N., Kowdley, K. V., Zeuzem, S., Henry, L., ... & Marcellin, P. (2015). Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *Journal of hepatology*, 63(2), 337-345.
- Younossi, Z. M., Stepanova, M., Nader, F., & Henry, L. (2016). Patient-Reported Outcomes of Elderly Adults with Chronic Hepatitis C Treated with Interferon-and Ribavirin-Free Regimens. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(2), 386-393.

Younossi, Z., & Henry, L. (2015). Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C-the impact of liver disease and new treatment regimens. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41(6), 497-520.