

Investigating the Causes of Fever in Neutropenic Cancer Patients Admitted to the Teaching Hospitals of Abadan University of Medical Sciences

Sahar Khattaviann¹
Sajedeh Mousaviasl²,
Esmat Radmanesh³,
Bagher Pahlavanzade⁴,
Sara Mobarak⁵

¹ General Practitioner, Faculty of Medicine, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

² Nursing Instructor, Department of Nursing, Faculty of Nursing, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

³ Associate Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

(Received January 4, 2024; Accepted April 8, 2025)

Abstract

Background and purpose: Fever and neutropenia are common complications and significant causes of hospitalization in cancer patients. These conditions can increase the mortality rates among patients. The aim of this study was to investigate the etiologies of fever in neutropenic cancer patients admitted to the teaching hospitals affiliated with Abadan University of Medical Sciences.

Materials and methods: This study was a descriptive-analytical, retrospective investigation. A total of 206 cancer patients presenting with fever and neutropenia, who were referred to the teaching hospitals affiliated with Abadan University of Medical Sciences in 2022, were included in the study. Patient information was collected through medical records and data retrieved from the Hospital Information System (HIS) using a structured checklist, and subsequently analyzed statistically.

Results: The mean body temperature in patients who had received chemotherapy was significantly higher than that in patients who had not undergone chemotherapy ($P < 0.001$). The mean temperature of patients with a fever duration of more than five days was also significantly higher than that of patients with a fever duration of less than five days ($P = 0.024$). A significant and inverse relationship was observed between body temperature and white blood cell (WBC) count on both the first and last day ($P = 0.001$ and $P = 0.01$, respectively). In addition, there was a significant and inverse relationship between body temperature and neutrophil count on both the first and last day (both $P = 0.04$). A significant relationship was also found between splenectomy and body temperature in patients with fever and neutropenia ($P < 0.001$).

Conclusion: Overall, fever duration, chemotherapy, and splenectomy were significantly associated with elevated body temperature. In addition, the findings indicated that neutrophil and white blood cell counts on both the first and last day were significantly associated with body temperature, such that this relationship was inverse, a decrease in neutrophils and white blood cells was associated with an increase in temperature.

Keywords: neutropenia, fever, cancer, chemotherapy, splenectomy

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (244): 176-181 (Persian).

Corresponding Author: Sara mobarak - Faculty of Medicine, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran
(E-mail: dr.mobarak92@gmail.com)

بررسی علل بروز تب در بیماران نوتروپنیک مبتلا به سرطان در بیمارستان های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی آبادان

سحر خطاویان^۱

ساجده موسوی اصل^۲

عصمت رادمنش^۳

باقر پهلوان زاده^۴

سارا مبارکی^۵

چکیده

سابقه و هدف: تب و نوتروپنی از جمله عوارض شایع و علل مهم بستری بیماران مبتلا به سرطان می باشد. این عارضه می تواند میزان مرگ و میر بیماران را افزایش دهد. این مطالعه با هدف بررسی علل بروز تب در بیماران نوتروپنیک مبتلا به سرطان در بیمارستان های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی آبادان در سال ۱۴۰۱، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: این مطالعه از نوع توصیفی - تحلیلی و گذشته نگر، بود. در این مطالعه ۲۰۶ بیمار مبتلا به سرطان و تب و نوتروپنی مراجعه کننده به بیمارستان های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی آبادان در سال ۱۴۰۱، وارد مطالعه شدند. اطلاعات مربوط به بیماران با استفاده از پرونده بیماران و سیستم HIS با استفاده از چک لیست جمع آوری و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها: میانگین درجه حرارت در بیماران با وجود شیمی درمانی به شکل معنی داری از بیماران بدون شیمی درمانی بیش تر بوده است ($P < 0/001$). میانگین درجه حرارت بیماران با مدت تب بیش تر از ۵ روز به شکل معنی داری بیش تر از بیماران با مدت تب کم تر از ۵ روز بود ($P = 0/024$). بین درجه حرارت بدن و WBC روز اول و روز آخر ارتباط معنی دار و معکوسی برقرار است ($P = 0/001$ و $P = 0/01$). هم چنین بین درجه حرارت بدن و نوتروفیل روز اول و روز آخر ارتباط معنی دار و معکوسی برقرار بود (هر دو $P = 0/04$). بین اسپلنکتومی با درجه حرارت در بیماران با تب و نوتروپنیک ارتباط معنی داری وجود داشت ($P < 0/001$).

استنتاج: در مجموع مدت تب، انجام شیمی درمانی و انجام اسپلنکتومی با تب با درجه حرارت بالا ارتباط معنی داری داشت. هم چنین، میزان نوتروفیل و گلبول سفید بدن در روز اول و آخر با درجه حرارت بدن مرتبط بودند، به طوری که این ارتباط معکوس بوده و کاهش نوتروفیل و گلبول سفید با افزایش درجه حرارت همراه است.

واژه های کلیدی: نوتروپنی، تب، سرطان، شیمی درمانی، اسپلنکتومی

Email: dr.mobarak92@gmail.com

مؤلف مسئول: سارا مبارک - آبادان: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان

۱. دکتری پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۲. مربی، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۴. استادیار، گروه آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۵. دانشیار، گروه بیماری های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۱۱/۱۴ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۱/۱۹

مقدمه

سرطان بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی دومین علت اصلی مرگ و میر را به خود اختصاص می‌دهد (۱). تب و نوتروپنی از عوارض شایع و علت‌های مهم بستری بیماران با زمینه‌ی نقص سیستم ایمنی است. نوتروپنی قوی‌ترین فاکتور مرتبط با بروز عفونت در بیماران با زمینه‌ی نقص سیستم ایمنی و دریافت‌کننده‌ی داروهای تضعیف‌کننده‌ی سیستم ایمنی است. هم‌چنین تب اصلی‌ترین شاخص عفونت در بیماران نوتروپنیک است (۲). تب و نوتروپنی از جمله عوارض شایع و علل مهم بستری این بیماران می‌باشد. اگر چه تب اصلی‌ترین شاخص عفونت به ویژه در بیماران نوتروپنیک است اما بدخیمی نیز از علل بروز تب نیز به شمار می‌آید (۲). نوتروپنی تب دار یکی از عوارض شایع شیمی‌درمانی در مبتلایان به بدخیمی می‌باشد که برای درمان آن‌ها از داروهای سایتوتوکسیک استفاده می‌شود (۳).

مبتلایان به تب و نوتروپنی مستعد ابتلا به انواع عفونت‌های خطرناک هستند که یک چالش درمانی را برای سیستم سلامت ایجاد کرده است (۳). با توجه به اهمیت تشخیص زود هنگام علت تب و نوتروپنی و انجام اقدامات مناسب جهت کاهش مورتالیتی و تحمیل هزینه‌های مالی، این مطالعه با هدف تعیین علل بروز تب در بیماران نوتروپنیک مبتلا به سرطان انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک نوع مطالعه توصیفی-تحلیلی و گذشته‌نگر، بود. جامعه مورد مطالعه شامل کلیه بیماران سرطانی مبتلا به نوتروپنی می‌باشد. حجم نمونه مورد مطالعه به صورت سرشماری و بررسی پرونده کلیه بیماران سرطانی مبتلا به تب همراه با نوتروپنی در سال ۱۴۰۱ بود. معیارهای ورود به مطالعه تب همراه با نوتروپنی بود. پس از اخذ کد اخلاق IR.ABADANUMS.REC.1402.113، اطلاعات مربوط به بیماران با استفاده از پرونده بیماران و اطلاعات ثبت شده در سیستم HIS با استفاده از چک لیست جمع‌آوری شدند.

برای بررسی ارتباط بین بروز تب با متغیرهای کیفی از آزمون کای-دو و متغیرهای کمی از آزمون تی مستقل و آزمون یو-من-ویتی استفاده شد. برای بررسی ارتباط متغیرهای مختلف با کنترل تاثیر سایر متغیرها نیز از تحلیل رگرسیون لجستیک استفاده شد. نرمال بودن توزیع داده‌های کمی نیز با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف انجام شد. تحلیل‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ و در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها و بحث

مطالعه حاضر نشان داد که سن و جنسیت با درجه حرارت بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی ارتباط معنی‌داری نداشته است. اما یافته‌های توصیفی نشان داده است که فراوانی جنسیت مرد بیش تر از زن بوده است (۵۶/۳۱ درصد در مقابل ۴۳/۶۹ درصد) و میانگین سنی بیماران در محدوده ۴۲/۲۴ سال بوده است. یافته‌های ارتباط بین سن و درجه حرارت در مطالعات متغیر بوده است به طوری که در مطالعه، در مقایسه نوجوانان و کودکان مبتلا به سرطان یافته‌ها نشان داده است که در مقایسه با کودکان سنین پایین‌تر، نوجوانان مبتلا به سرطان ۱/۵۶ برابر بیش‌تر احتمال دارد که حوادث تب و نوتروپنی داشته باشند. این بدان معناست که بروز تب و نوتروپنی در بیماران مبتلا به سرطان در سنین بالاتر و نوجوانی بیش تر از سنین کودکی بوده است (۴).

در مطالعه حاضر یافته‌ها نشان دادند که بیمارانی که شیمی‌درمانی داشته‌اند به شکل معنی‌داری میانگین درجه حرارت بدن بالاتری نسبت به بیماران بدون شیمی‌درمانی داشته‌اند ($P < 0/001$)، اما مدت شیمی‌درمانی با درجه حرارت بدن ارتباط معنی‌داری نداشته است. این یافته نشان می‌دهد که فرایند انجام شیمی‌درمانی می‌تواند با افزایش درجه حرارت بدن در بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی تاثیر داشته باشد. در مطالعه‌ای در این زمینه یافته‌های مشابهی به دست آمده است به طوری که Klastersky عنوان کرده‌اند حدود ۱ درصد از بیماران

تحت شیمی درمانی و پرتو درمانی تب و نوتروپنی را تجربه می کنند که این میزان نسبت به بیماران بدون شیمی درمانی به مراتب بیش تر گزارش شده است و شیمی درمانی به عنوان یک عامل تضعیف سیستم ایمنی می تواند نقش به سزایی در بروز تب در بیماران نوتروپنیک داشته باشد. البته شیمی درمانی با نوع دارو و مدت شیمی درمانی مرتبط خواهد بود (۵).

در مطالعه حاضر یافته ها نشان داده است که بین مدت تب و درجه حرارت بدن ارتباط معنی داری وجود داشته است به طوری که بیمارانی که مدت زمان تب بیش تر از ۵ روز داشته اند نسبت به بیمارانی که مدت تب کم تر از ۵ روز داشته اند؛ درجه حرارت بیش تری داشته اند ($P=0/024$). این یافته نشان دهنده این است که در افرادی که مدت تب طولانی تر باشد میزان درجه حرارت نیز بیش تر خواهد بود. این مسئله ممکن است به مدت ابتلا فرد به نوتروپنیک مرتبط باشد به طوری که در مطالعه Klastersky و همکاران نیز عنوان داشته اند که مدت بیماری و نوتروپنیک بیش تر می تواند با بروز تب ارتباط داشته باشد (۵). در مطالعه ای دیگر عنوان شده است تب ناشی از نوتروپنی در بیماران ممکن است بیش تر از ۵ روز طول بکشد که می تواند با افزایش دما مرتبط باشد (۶).

در مطالعه حاضر بین فوت بیماران و درجه حرارت بدن ارتباط معنی داری وجود نداشته است. اگر چه که انتظار می رود در بیمارانی که فوت شده اند شدت و علائم بیماری شدیدتر باشد، اما درجه حرارت با این مسئله مرتبط نبوده است. این مسئله ممکن است که ناشی از بررسی درجه حرارت در مطالعه حاضر باشد؛ زیرا که چه بیمارانی که فوت کرده اند و چه فوت نداشته اند تب را در علائم بالینی و درجه حرارت بدن خود داشته اند. علاوه بر این گزارش شده است که اگر چه بیماران نوتروپنی تب بالاتری نسبت به بیماران غیرنوتروپنی دارند، هیچ ارتباطی بین اوج درجه حرارت و مرگ و میر وجود ندارد. در بیماران با تب میان درجه حرارت بالاتر و بروز عوارض مرگ و میر ارتباطی نیست؛ اما

نکته جالب اینجاست که هیپوترمی در طول سپسیس نوتروپنیک با پیامدهای بدتری همراه است (۷).

در مطالعه حاضر یافته ها نشان داده است که میزان نوتروفیل در روز اول و آخر با درجه حرارت بدن مرتبط است (هر دو $P=0/04$) هم چنین میزان WBC در روز اول و آخر با درجه حرارت بدن مرتبط می باشد ($P=0/001$ و $P=0/01$)؛ به طوری که این ارتباط معکوس بوده و کاهش نوتروفیل و گلبول سفید با افزایش درجه حرارت همراه بوده است. کاهش بیش تر نوتروفیل و گلبول سفید طبعاً می تواند با تشدید بیش تر علائم همراه باشد. همان طور که در تعریف نوتروپنی بیان شده است تعداد نوتروفیل زیر ۱۵۰۰ محسوب شده که این میزان هر چقدر که تشدید یابد می تواند علائم شدیدتری را بروز دهد. همان طور که در تعریف تب نوتروفیلیک بیان شده است کاهش میزان گلبول سفید و نوتروفیل می تواند عامل بروز این تب به دلیل کاهش سیستم ایمنی باشد. این مطلب می تواند نشان دهنده اهمیت این یافته ها باشد (۶).

جدول شماره ۱، بررسی میانگین درجه حرارت بدن به تفکیک پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی را نشان می دهد با توجه به این جدول بین اسپلنکتومی با درجه حرارت در بیماران با تب و نوتروپنیک ارتباط معنی داری وجود دارد؛ به طوری که بیماران با اسپلنکتومی میانگین تب بالاتری نسبت به بیماران بدون اسپلنکتومی داشته اند. این یافته نشان دهنده اهمیت موضوع اسپلنکتومی در این بیماران بوده است. باکتری های کپسول دار در اسپلنکتومی می توانند عامل مهمی در بروز تب و افزایش درجه حرارت بدن باشند. استرپتوکوک پنومونیه شایع ترین باکتری است که در سپسیس پس از اسپلنکتومی نقش دارد. برخی از مطالعات نشان داده اند که ممکن است عامل ۹۰ درصد از این عفونت های ویرانگر باشد. در بیماران اسپلنکتومی شده عفونت اولیه که منجر به مننژیت پنوموکوکی می شود معمولاً علائم مبهمی مانند تب، لرز، کسالت، سردرد و علائم گوارشی

را نشان می‌دهد. این مسئله می‌تواند سبب تشدید علائم تب و درجه حرارت بالاتر در بدن شود (۸).

جدول شماره ۱: بررسی میانگین درجه حرارت بدن به تفکیک پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی

	درجه حرارت		سطح معنی داری
	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	
اسپلنکتومی	ندارد	38.80 ± 0.66	<0.001
کاتتر مرکزی	ندارد	38.38 ± 0.64	0.07
پورت	ندارد	38.91 ± 0.7	0.72
نوع بدخیمی	هماتولوژیک غیر هماتولوژیک	38.88 ± 0.67 38.86 ± 0.68	0.17
ضایعات پوستی	ندارد	38.91 ± 0.71	0.93
ضایعات دهانی	ندارد	38.94 ± 0.7	0.21
عفونت گوارشی	ندارد	38.92 ± 0.69	0.51
عفونت ادراری	ندارد	38.91 ± 0.69	0.68
پنومونی	ندارد	38.89 ± 0.68	0.93
کشت ادرار	منفی	38.96 ± 0.72	0.18
کشت حلق	مثبت	38.82 ± 0.65	0.79
قارچ در کشت خون	مثبت	38.90 ± 0.68	0.15
گرم مثبت در کشت خون	ندارد	38.88 ± 0.69	0.1
گرم منفی در کشت خون	ندارد	38.91 ± 0.66	0.45
آنتی بیوتیک	فلور کینولون سفالوسپورین ماکروئید	38.96 ± 0.7 38.96 ± 0.7 38.87 ± 0.66	0.57

در مطالعه حاضر یافته‌ها نشان دادند که درجه حرارت بدن در بیماران با کاتتر مرکزی بیش‌تر از بیماران بدون کاتتر مرکزی بوده است که البته این یافته معنی‌دار نبوده است. اما به طور کلی کاتتر ورید مرکزی با بروز انواع عفونت‌ها به ویژه در بیماران مبتلا به نوتروپنی همراه است. در مطالعه‌ای عنوان شده است عفونت‌های جریان خون مرتبط با کاتتر (CRBSIs) از علل شایع بیماری‌های مرتبط با بیمارستان هستند. CRBSI ها معمولاً به صورت تب درجه بالا به ویژه در

بیماران مبتلا به سرطان ظاهر می‌شوند، اما ممکن است با عوارض چرکی در محل قرار دادن کاتتر یا شواهدی از گسترش هماتوژن به سایر بافت‌ها و اندام‌ها همراه باشند (۹). در مطالعه حاضر بین انواع بدخیمی هماتولوژیک و بروز تب تفاوت معنی‌داری وجود نداشته است. اما در برخی از مطالعات داشتن تب با بدخیمی‌های هماتولوژیک ارتباط معنی‌داری را از خود نشان داده است. به طوری که عنوان شده است. بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی معمولاً تب نوتروپنیک را تجربه می‌کنند. این تب می‌تواند علائم بیماری را تشدید نماید (۱۰). Demirel و همکاران نیز عنوان داشته‌اند که بروز تب نوتروپنیک شیوع بالاتری در بیماران با اختلالات هماتولوژیک داشته که این مسئله می‌تواند علائم و عفونت‌های ثانویه در آن‌ها را تشدید نماید (۱۱). در مطالعه حاضر وجود قارچ در کشت خون، وجود گرم مثبت در کشت خون و وجود گرم منفی در کشت خون به ترتیب $9/71$ ، $42/42$ و $66/67$ درصد بود. فراوانی مصرف آنتی‌بیوتیک فلوروکینولون، سفالوسپورین و ماکروئید به ترتیب $48/06$ ، $31/07$ و $20/87$ درصد بود. اما بروز عفونت‌های مختلف، نتیجه کشت و نوع آنتی‌بیوتیک با درجه حرارت ارتباطی نداشته است. این مسئله می‌تواند ناشی از نقش پارامترهای مختلف در این متغیرها باشد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مدت تب و انجام شیمی‌درمانی با بروز تب با درجه حرارت بالا ارتباط دارد. همچنین میزان نوتروفیل و گلبول سفید بدن در روز اول و آخر با درجه حرارت بدن مرتبط هستند؛ به طوری که این ارتباط معکوس بوده و کاهش نوتروفیل و گلبول سفید با افزایش درجه حرارت همراه بوده است و بیماران با اسپلنکتومی درجه حرارت بدن بالاتری نسبت به بیماران بدون اسپلنکتومی داشته‌اند.

References

1. Fotoukian Z, Keyhanian S, Ghafari F, Khabiri N, Saravi M. Comparison the efficacy of

ceftazidime and imipenem in treatment of neutropenic febrile due to chemotherapy in

- cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009.
2. Janat Alipoor Z, Zahirian Moghaddam H, Fotoukian Z, Omrani Nava M, Saravi M. A study of fever causes in neutropenic patients hospitalized in oncology ward of Imam-Sajjad Hospital in Ramsar. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2014;11(3):230-238.
 3. Ghazizadeh F, Noroozi M, Fani S. Factors effective in the prognosis of neutropenic fever in the children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2022.
 4. Kirolos N, Tang K, Abbott LS. Does age play a role in fever and neutropenia events and complications: a comparison of adolescents versus younger children with cancer at a tertiary care pediatric hospital, a pilot project. *Cancer Rep* 2023;6(4):e1767. PMID: 36494902.
 5. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27: v111-v118. PMID: 27664247.
 6. Stephens RS. Neutropenic fever in the intensive care unit. *Oncol Crit Care* 2020:1297-1311.
 7. Weinkove R, Bailey M, Bellomo R, Saxena MK, Tam CS, Pilcher DV, et al. Association between early peak temperature and mortality in neutropenic sepsis. *Ann Hematol* 2015; 94: 857-864. PMID: 25516454.
 8. Moffett SL. Overwhelming postsplenectomy infection: managing patients at risk. *JAAPA* 2009;22(7):36-40. PMID: 19697570.
 9. Inagaki K, El Feghaly RE. Catheter-related bloodstream infections (CRBSIs) fever in a patient who has a central venous catheter in place. *Intro Clin Infect Dis* 2019:315-325.
 10. Lakshmaiah KC, Malabagi AS, Shetty R, Sinha M, Jayashree RS. Febrile neutropenia in hematological malignancies: clinical and microbiological profile and outcome in high-risk patients. *J Lab Physicians* 2015;7(2):116-120. PMID: 26417163.
 11. Demirel A, Tabak F, Ar MC, Mete B, Öngören Ş, Yemişen M, et al. Secondary infections in febrile neutropenia in hematological malignancies: more than another febrile neutropenic episode. *Turk J Hematol* 2015; 32(3): 243-250. PMID: 25913035.