

## علل بروز تب در بیماران نوتروپنیک بستری در بخش انکولوژی بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر

شهربانو کیهانیان<sup>۱</sup>، زهرا جنت علیپور<sup>۲</sup>، هدی ظهیریان مقدم<sup>۳</sup>، زهرا فتوکیان<sup>۴</sup>، ملودی عمرانانی نوا<sup>۵</sup>، محمد منصور ساروی<sup>۶</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

نوتروپنی، قویترین فاکتور مرتبط با بروز عفونت در بیماران با زمینه نقص سیستم ایمنی و دریافت کننده داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی است و تب، اصلی ترین شاخص عفونت در بیماران نوتروپنیک می باشد. از آن جا که عفونت، مهم ترین علت مرگ و میر در این بیماران به شمار می رود لذا این مطالعه با هدف تعیین علل بروز تب در بیماران نوتروپنیک انجام گردید.

#### مواد و روش ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی - مقطعی بود که بر روی ۶۳ بیمار مبتلا به تب و نوتروپنی بستری شده در بخش انکولوژی بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر طی سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰ انجام شد. نمونه گیری به شیوه در دسترس و جمع آوری اطلاعات با استفاده از چک لیست صورت گرفت. اطلاعات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ۱۶ و آمار توصیفی (فراوانی، درصد، میانگین) و استنباطی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. سطح معناداری در این مطالعه کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته ها

از کل بیماران، ۳۹/۷٪ بیماران مرد و ۶۰/۳٪ زن بودند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه  $51/83 \pm 17/06$  سال بود. نتیجه کشت در ۵۴٪ بیماران (۲۰/۶۴٪ مردان و ۳۳/۳۶٪ زنان) مثبت بود. شایع ترین کانون عفونت سیستم ادراری (۱۴/۳٪) و سپس ریه (۷/۹٪) و شایع ترین میکرو ارگانیسم ایزوله شده، اشریشیاکولی (۲۶/۵٪) بود.

#### نتیجه گیری

مطابق با اکثر منابع موجود، عوامل باکتریایی گرم مثبت شایع ترین علت بروز تب در بیماران نوتروپنیک است. **کلمات کلیدی:** تب، نوتروپنی، عفونت

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۲۳

تاریخ پذیرش: ۹۲/۸/۲۰

- ۱- فوق تخصص خون و انکولوژی - دانشیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن - تنکابن - ایران
- ۲- مؤلف مسؤل: کارشناس ارشد آموزش پرستاری - مربی دانشگاه علوم پزشکی بابل - رامسر - میدان انقلاب - خیابان شهید مطهری - دانشکده پرستاری و مامایی فاطمه الزهرا(س) - رامسر - ایران - صندوق پستی: ۵۱۵۱۵
- ۳- پزشک عمومی - دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن - تنکابن - ایران
- ۴- دانشجوی دکتری آموزش پرستاری - مربی دانشگاه علوم پزشکی بابل - بابل - ایران
- ۵- متخصص بیماری های عفونی - استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن - تنکابن - ایران
- ۶- رادیولوژیست - دانشگاه علوم پزشکی مازندران - رامسر - ایران

**مقدمه**

مشکلات عفونی از جمله علل مهم مرگ در بیماران نوتروپنیک می‌باشند. به طوری که بر اساس آمار منتشره، میزان مرگ و میر در بیماران با نوتروپنی شدید در صورت عدم درمان مناسب، ۴۰٪ گزارش شده است ولی با شروع به موقع درمان می‌توان از عوارض و مرگ و میر آن کاست (۱، ۲). تب و نوتروپنی از جمله عوارض شایع و علل مهم بستری بیماران با زمینه نقص سیستم ایمنی و دریافت‌کننده داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی، می‌باشد. بر اساس نتایج حاصل از تحقیقات، تب و نوتروپنی در ۵۰٪-۱۰٪ از بیماران مبتلا به تومورهای جامد و در ۸۰٪ افراد مبتلا به سرطان خون رخ می‌دهد. این عارضه معمولاً به طور متوسط ۷-۱۲ روز درمان و هزینه‌ای بالغ بر ۱۵۰۰ دلار را به خود اختصاص داده و با افزایش خطر مرگ و میر در بیماران همراه می‌باشد (۳). اگر چه تب اصلی‌ترین شاخص عفونت به ویژه در بیماران نوتروپنیک است اما بدخیمی‌ها و بیماری‌های بافت همبند نیز می‌توانند از جمله علل دیگر بروز تب باشند (۱). تب در بیماران نوتروپنیک به صورت یک بار درجه حرارت زیر بغلی مساوی و یا بیشتر از ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد برای بیش از یک ساعت و یا سه بار درجه حرارت زیر بغلی مساوی یا بیش از ۳۸ درجه سانتی‌گراد در طی ۲۴ ساعت تعریف می‌شود (۴). تب با منشا ناشناخته نیز که اغلب در بیماران نوتروپنیک دیده می‌شود، عبارت است از درجه حرارت بیش از ۳۸/۳ درجه سانتی‌گراد که بیش از ۳ هفته به طول انجامد و بعد از ۳ روز بستری در بیمارستان یا ۳ بار ویزیت سرپایی علت آن مشخص نشود (۵، ۶). حداقل تعداد نوتروفیل‌ها در خون محیطی  $10^9/L \times 2/5$  در جوامع مختلف و در سیاهپوستان و ساکنین خاورمیانه تعداد  $10^9/L \times 1/5$  می‌باشد (۷). نوتروپنی نیز به کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون محیطی به کمتر از ۵۰۰ یا کمتر از ۱۰۰۰ با احتمال پیشرفت به سمت کمتر از ۵۰۰ اطلاق می‌گردد. زمانی که تعداد مطلق نوتروفیل‌ها کمتر از  $10^9/L \times 0/5$  یا کمتر از ۵۰۰ در میکرولیتر باشد، بیمار مستعد ابتلا به عفونت‌های راجعه بوده و با رسیدن نوتروفیل‌ها به کمتر از  $10^9/L \times 0/2$ ، خطرات احتمالی بسیار شدیدتر خواهد شد (۸). خطر بروز

یک عفونت اکتسابی با مدت زمان و کاهش شدت نوتروفیل‌های در گردش، به طور پیش رونده‌ای افزایش می‌یابد (۹).

از انواع نوتروپنی می‌توان به نوتروپنی ارثی، اکتسابی، دوره‌ای، اتوایمیون و نوتروپنی خوش خیم ایدیوپاتیک اشاره کرد. نوع اکتسابی نوتروپنی که شایع است، اغلب در ارتباط با درمان‌های دارویی است. بیشترین داروهایی که سبب بروز نوتروپنی شده و در نتیجه خطر بروز عفونت و تب را افزایش می‌دهند، داروهای شیمی‌درمانی هستند که برای انواع مختلف سرطان‌ها و بیماری‌های ایمونولوژیک به کار می‌روند (۷). هم چنین نوتروپنی ممکن است ناشی از واکنش‌های ایدیوسنکراتیک (Idiosyncratic) نسبت به داروهایی مانند ضد تشنج‌ها، ضد التهاب‌ها، ضد تیروئیدها، ترکیبات طلا، پنی سیلامین، ضد افسردگی‌ها مانند ایممی پرامین، کلوزاپین، فنوتیازین‌ها، سولفونامیدها، پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و وانکومایسین دیده شود. از انواع دیگر نوتروپنی اکتسابی می‌توان به نوتروپنی در ارتباط با تخریب طحال (اسپلنومگالی)، نارسایی مغز استخوان و عفونت‌های ویروسی و باکتریایی شدید اشاره کرد (۹).

علی‌رغم کاهش نشانه‌ها و علائم فیزیکی عفونت در بیماران دچار کاهش سطح ایمنی (نوتروپنی)، هنوز علائم و نشانه‌های حیاتی به خصوص دمای بدن در تشخیص عفونت ارزش ویژه‌ای دارند (۱۰). کشت خون معمولاً مفیدترین وسیله بررسی میکروبیولوژیک تب از نظر محققان بوده و ۱۰٪ تا ۴۰٪ علل تب را مشخص می‌کند (۹، ۱۱). از آن جا که بیماران مبتلا به نوتروپنی به صورت غیر عادی مستعد ابتلا به عفونت ناشی از انواع گوناگونی از باکتری‌ها می‌باشند، لذا در صورت شک به هر گونه عفونتی باید درمان با آنتی‌بیوتیک را برای پوشش پاتوژن احتمالی شروع کرد (۱۲). از این رو لازم است رژیم‌های درمانی اولیه علیه پاتوژن‌هایی باشد که احتمال می‌رود علت عفونت باکتریایی در این بیماران است (۱۴)، این امر مستلزم انجام تحقیقاتی در خصوص یافتن علل بروز تب در بیماران مذکور می‌باشد تا بدین ترتیب با توجه به محل‌های شایع بروز عفونت و هم چنین عوامل شایع ایجادکننده بروز عفونت در بیماران نوتروپنیک، بتوان

و ویروس‌ها)، باعث عدم تشخیص منشأ و علت آن شد که از محدودیت‌های این مطالعه بود. گردآوری اطلاعات به روش میدانی و از طریق چک‌لیست (ابزار پژوهشگر ساخته‌ای که با توجه به اهداف پژوهش تدوین گردیده و روایی آن به روش روایی محتوی تعیین گردید) مربوط به هر بیمار انجام شد. پس از جمع‌آوری اطلاعات و کدگذاری، موارد با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از آمار توصیفی (فراوانی و درصد، میانگین و دامنه تغییرات) و استنباطی (کای دو) استفاده شد. سطح معناداری در این مطالعه کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

در پژوهش اخیر ۳۹/۷٪ بیماران را مردان و ۶۰/۳٪ را زنان تشکیل می‌دادند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۱۷/۰۶ ± ۵۱/۸۳ سال بود. میانگین سنی مردان ۱۵/۸۶ ± ۶۳/۳۶ سال و میانگین سنی زنان ۱۳/۲۶ ± ۴۴/۲۴ سال بود. بیشتر بیماران در گروه سنی ۶۰-۵۱ سال (۳۰/۲٪) و ۵۰-۴۱ سال (۲۶/۹٪) قرار داشتند. از نظر بیماری زمینه‌ای، در ۳۲ نفر (۵۰/۸٪) از بیماران بدخیمی‌های هماتولوژیک (AML, ALL, CML, CLL) و در ۳۱ نفر (۴۹/۲٪) بدخیمی‌های غیر هماتولوژیک (کanser معده، کولون، ریه، پستان، تخمدان، مری، لنفوم، پانکراس، مولتیپل میلوما، رکتوم) وجود داشت. ۱۷ نفر (۵۳/۱٪) از زنان و ۱۵ نفر (۴۶/۹٪) از مردان به بدخیمی‌های هماتولوژیک و ۱۸ نفر (۵۸/۰۶٪) از مردان و ۱۳ نفر (۴۱/۹۴٪) از زنان به بدخیمی‌های غیر هماتولوژیک مبتلا بودند. میانگین سنی بیماران مبتلا به بدخیمی‌های هماتولوژیک ۱۳/۶ ± ۳۵/۵ سال و بیماران مبتلا به بدخیمی‌های غیر هماتولوژیک ۱۱/۲۶ ± ۴۵/۵ سال بود.

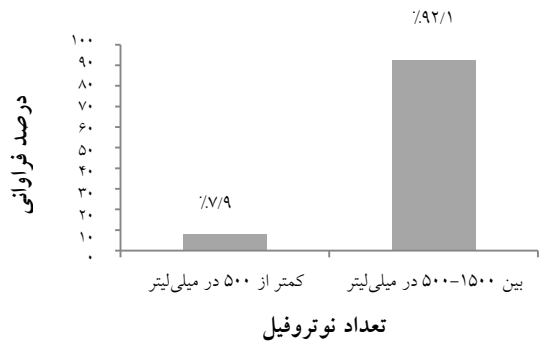
۶۸/۳٪ از بیماران سابقه شیمی درمانی قبلی را ذکر می‌نمودند و ۳۱/۷٪ برای اولین بار تحت شیمی درمانی قرار می‌گرفتند. ۴/۸٪ نیز سابقه اسپلنکتومی داشتند. تنها ۲ نفر (۳/۲٪) از بیماران، کاتتر ورید مرکزی داشتند. ۷/۹٪ بیماران شمارش نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ در میلی‌لیتر داشتند (نمودار ۱).

با اتخاذ روش‌های پیشگیرانه و پروفیلاکتیک به تشخیص سریع، درمان به موقع و در نتیجه کاهش عوامل خطرآفرین، عوارض و مرگ و میر در این بیماران مبادرت نمود. لذا با عنایت به این امر که اپیدمیولوژی بیماری‌ها همواره راهنمای تصمیم‌گیری بالینی است و این الگوی اپیدمیولوژیک در مناطق مختلف متفاوت است و از سوی دیگر نبودن پژوهشی در این رابطه در منطقه با توجه به اهمیت موضوع، این مطالعه با هدف تعیین علل بروز تب در بیماران نوتروپنیک بستری شده در بخش انکولوژی بیمارستان امام سجاده (ع) رامسر طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰ انجام گردید.

#### مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر مطالعه‌ای توصیفی (Descriptive) مقطعی (Cross-Sectional) از نوع گذشته‌نگر بود که بر روی ۶۳ بیمار نوتروپنیک و تب‌دار در حد فاصل ابتدای فروردین ۱۳۸۵ الی پایان دی ۱۳۹۰ در بیمارستان امام سجاده (ع) شهرستان رامسر صورت گرفت. معیار ورود به پژوهش، وجود تب همراه با نوتروپنی (تعداد مطلق نوتروفیل‌ها کمتر از  $10^9 \times 0.5/L$  یا کمتر از ۵۰۰ در میکرولیتر) و معیار خروج از پژوهش ناقص بودن پرونده‌ها بود. در این مطالعه مقطعی، پرونده کلیه بیماران بستری مبتلا به تب و نوتروپنی بررسی و اطلاعاتی نظیر سن، جنس، نوع بیماری بدخیم (هماتولوژیک یا غیر هماتولوژیک)، سابقه شیمی‌درمانی، سابقه اسپلنکتومی، وجود کاتتر ورید مرکزی، کانون عفونت بر اساس معاینه فیزیکی (ضایعات دهانی، ضایعات پوستی، عفونت گوارشی، عفونت ادراری، پنومونی و...)، موارد کشت مثبت (ادرار، خون، حلق)، نوع میکروارگانسیم جدا شده (قارچ، باکتری گرم منفی، باکتری گرم مثبت) و تعداد نوتروفیل‌ها از پرونده بیماران استخراج و در چک لیست مربوطه ثبت شد. با توجه به این که سیستم ثبت الکترونیک نبوده و بعضی از پرونده‌ها از نظر جواب کشت ناقص بوده‌اند، امکان بررسی همه پرونده‌ها وجود نداشت و لذا این موارد از مطالعه حذف گردیدند. هم چنین مشکل تکنیکی از نظر محیط کشت و عدم امکان پیدا کردن سایر علل ایجاد کننده عفونت (نظیر بی‌هوازی‌ها

بر اساس یافته‌های حاصل از روش‌های پاراکلینیکی و معاینه، علت بروز تب در ۴۱/۳٪ از بیماران تشخیص داده شد که مربوط به وجود عفونت بود اما در ۵۸/۷٪ موارد علت نامشخص بود (نمودار ۲). جدول ۱ بیانگر علت بروز تب بر حسب جنس، نوع بیماری زمینه‌ای و سابقه شیمی درمانی در بیماران مورد مطالعه می‌باشد. همان طور که مشاهده می‌شود، عفونت ادراری در زنان شایع‌تر از مردان بود که این تفاوت از لحاظ آماری نیز معنادار بود ( $p=0/031$ ).



نمودار ۱: توزیع فراوانی بیماران نوتروپنیک تب‌دار بستری در بیمارستان امام سجاده (ع) رامسر به تفکیک تعداد نوتروفیل



نوع عفونت

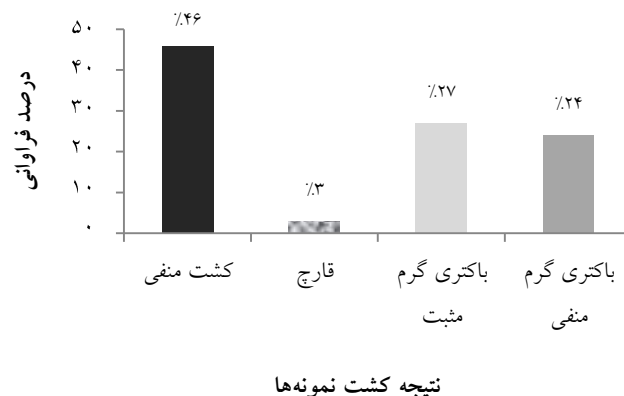
نمودار ۲: توزیع فراوانی بیماران نوتروپنیک تب‌دار بستری در بیمارستان امام سجاده (ع) رامسر طی سال‌های ۹۰-۱۳۸۵ به تفکیک کانون عفونت

جدول ۱: توزیع و درصد فراوانی بیماران نوتروپنیک تب‌دار بستری در بیمارستان امام سجاده (ع) رامسر طی سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۸۵ به تفکیک جنس، نوع بدخیمی و سابقه شیمی درمانی

P value	مجموع تعداد (%)	سابقه شیمی درمانی قبلی		P value	مجموع تعداد (%)	نوع بدخیمی		P value	مجموع تعداد (%)	جنس		نوع عفونت
		ندارد	دارد			غیر هماتولوژیک	هماتولوژیک			زن	مرد	
		تعداد (%)	تعداد (%)			تعداد (%)	تعداد (%)			تعداد (%)	تعداد (%)	
$p=0/112$	۳۷ (۵۸/۷)	۱۵ (۷۵)	۲۲ (۵۱/۲)	$p=0/458$	۳۷ (۵۸/۷)	۱۸ (۵۸/۱)	۱۹ (۵۹/۴)	$p=0/221$	۳۷ (۵۸/۷)	۲۰ (۵۲/۶)	۱۷ (۶۸)	نامشخص
$p=0/079$	۲ (۳/۲)	۰ (۰)	۲ (۴/۷)	$p=0/275$	۲ (۳/۲)	۱ (۳/۲)	۱ (۳/۱)	$p=0/078$	۲ (۳/۲)	۱ (۴)	۱ (۲/۶)	آبنه پری‌آنال
$p=0/376$	۳ (۴/۸)	۲ (۱۰)	۱ (۲/۳)	$p=0/369$	۳ (۴/۸)	۲ (۶/۵)	۱ (۳/۱)	$p=0/012$	۳ (۴/۸)	۳ (۷/۹)	۰ (۰)	ضایعات دهانی

سپسیس	۲ (۸)	۰ (۰)	۲ (۴/۷)	p=۰/۰۸۰	۲ (۳/۲)	۰ (۰)	۲ (۶/۳)	p=۰/۷۴۰	۲ (۳/۲)	۰ (۰)	۲ (۸)
ضایعات پوستی	۱ (۴)	۰ (۰)	۰ (۰)	p=۰/۵۵۷	۱ (۱/۶)	۰ (۰)	۱ (۳/۱)	p=۰/۴۲۹	۱ (۱/۶)	۰ (۰)	۱ (۴)
عفونت گوارشی	۰ (۰)	۱ (۲/۶)	۱ (۲/۳)	p=۰/۳۲۸	۱ (۱/۶)	۱ (۳/۲)	۰ (۰)	p=۰/۸۳۳	۱ (۱/۶)	۱ (۲/۶)	۰ (۰)
فارانژیت	۰ (۰)	۳ (۷/۹)	۲ (۴/۷)	p=۰/۱۹۸	۳ (۴/۸)	۲ (۶/۵)	۱ (۳/۱)	p=۰/۴۷۴	۳ (۴/۸)	۳ (۷/۹)	۰ (۰)
پنومونی	۲ (۸)	۳ (۷/۹)	۴ (۹/۳)	p=۰/۲۷۶	۵ (۷/۹)	۳ (۹/۷)	۲ (۶/۳)	p=۰/۱۵۱	۵ (۷/۹)	۳ (۷/۹)	۲ (۸)
عفونت ادراری	۲ (۸)	۷ (۱۸/۴)	۹ (۲۰/۹)	p=۰/۴۲۹	۹ (۱۴/۳)	۴ (۱۲/۹)	۵ (۱۵/۶)	p=۰/۰۳۱	۹ (۱۴/۳)	۷ (۱۸/۴)	۲ (۸)
مجموع	۲۵ (۱۰۰)	۳۸ (۱۰۰)	۴۳ (۱۰۰)		۶۳ (۱۰۰)	۳۱ (۱۰۰)	۳۲ (۱۰۰)		۶۳ (۱۰۰)	۳۸ (۱۰۰)	۲۵ (۱۰۰)

بود(نمودار ۳). کشت خون در ۲۸/۶٪، کشت ادرار در ۱۴/۳٪ و کشت خلط در ۱۱/۱٪ موارد مثبت گزارش شد. نتایج کشت نشان داد که اشريشیاکولی (۲۶/۵٪)، استرپتوکوک (۲۰/۷٪)، استافیلوکوک طلائی (۲۰/۶٪)، کلبسیلا (۱۱/۸٪)، استافیلوکوک اپیدرمیس (۸/۸٪)، پسودوموناس (۵/۹٪) و کاندیدا آلبیکانس (۵/۹٪) به ترتیب رایج‌ترین میکروارگانیسم‌های رشد کرده در کشت نمونه‌های گرفته شده از بیماران بودند(نمودار ۴). در بین باکتری‌های گرم مثبت، استرپتوکوک و استافیلوکوک طلائی و در بین باکتری‌های گرم منفی اشريشیاکولی شایع‌تر بودند. در مردان از میان باکتری‌های گرم مثبت استافیلوکوک اورئوس (۲۳/۱٪) و در زنان استرپتوکوک (۲۸/۶٪) شایع‌تر بود در حالی که از میان باکتری‌های گرم منفی اشريشیاکولی در هر دو جنس(زنان ۱۹٪، مردان ۳۸/۵٪) از شیوع بیشتری برخوردار بود. نتایج کشت مثبت در بیماران مبتلا به بدخیمی هماتولوژیک، در اکثر موارد اشريشیاکولی (۳۵٪) و در بیماران مبتلا به بدخیمی غیرهماتولوژیک، استرپتوکوک (۲۸/۶٪) بود. در بیماران با سابقه شیمی‌درمانی، استرپتوکوک (۲۵/۹٪) و اشريشیاکولی (۲۵/۹٪) شایع‌ترین جرم‌های جدا شده بودند، در حالی که در بیماران بدون سابقه شیمی‌درمانی، استافیلوکوک طلائی (۴۲/۹٪) از همه شایع‌تر بود.



نمودار ۳: توزیع فراوانی نتیجه کشت نمونه‌های گرفته شده از بیماران نوتروپنیک تب‌دار بستری در بیمارستان امام سجاده(ع) رامسر طی سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۸۵

هم‌چنین در بیمارانی که سابقه قبلی شیمی‌درمانی را ذکر می‌نمودند، عفونت ادراری شایع‌تر از گروهی بود که سابقه قبلی شیمی‌درمانی نداشته و برای اولین بار تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته بودند که این تفاوت نیز از لحاظ آماری معنادار بود (p=۰/۰۴۳). در سایر موارد تفاوت آماری معناداری مشاهده نگردید. نتیجه کشت در ۵۴٪ بیماران (۲۰/۶۴٪ مردان و ۳۳/۳۶٪ زنان) مثبت بود. میکروارگانیسم‌های رشد کرده در ۳٪ موارد قارچ، در ۲۴٪ باکتری گرم منفی و در ۲۷٪ باکتری گرم مثبت



نمودار ۴: توزیع فراوانی میکروارگانیسم‌های رشد کرده در کشت نمونه‌های گرفته شده از بیماران نوتروپنیک تب‌دار بستری در بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر طی سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۸۵

## بحث

در حال حاضر عفونت‌ها و مشکلات انعقادی بیشترین مشکل را در طول درمان بیماران مبتلا به سرطان ایجاد می‌کنند. از سوی دیگر استفاده از داروهای سیتوتوکسیک و تضعیف‌کننده سیستم ایمنی منجر به کاهش شمارش گلبول‌های سفید به ویژه نوتروفیل‌ها گردیده و این بیماران را در معرض خطر ابتلا به عفونت با ارگانیسم‌های عفونت‌زا و فرصت‌طلب قرار می‌دهند. میکروارگانیسم مسؤوول عفونت در حدود یک سوم موارد با تب و نوتروپنی قابل شناسایی می‌باشد (۱۵). اگر چه تمام تلاش‌ها در جهت کاهش دادن علائم و عوارض از شروع اولین علائم یا قبل از شروع آن‌ها انجام می‌شود، ولی همیشه پزشکان در بخش انکولوژی با تعداد زیادی از بیماران روبرو می‌شوند که علی‌رغم دریافت آنتی‌بیوتیک‌های قوی و مؤثر، دچار عفونت‌های شدید می‌گردند. در بیماران مبتلا به لوسمی، مصرف داروهای شیمی‌درمانی (که باعث افت شدید نوتروفیل‌ها می‌شوند)، استفاده از کاترهای عروقی و هم‌چنین استفاده نامناسب از درمان‌های آنتی‌بیوتیکی، خطر ابتلا به عفونت را بالا می‌برد. امروزه با تزریق به موقع فاکتورهای انعقادی و فرآورده‌های خونی تا حدود زیادی

می‌توان از بروز خونریزی جلوگیری نمود ولی عفونت‌ها هم‌چنان عامل مهم مرگ و میر باقی مانده‌اند (۱۰). عفونت‌ها، تزریق فرآورده‌های خونی و داروهای شیمی‌درمانی از جمله علل بروز تب در بیماران انکولوژیک می‌باشند (۷). در مطالعه‌ها و بررسی‌های انجام شده در سال‌های اخیر بر روی بیماران دارای تب و نوتروپنی با ارزیابی‌های اولیه، تنها در حدود یک سوم بیماران کانون عفونت مشخص داشتند (۱۷، ۱۶). در پژوهش اخیر عفونت مشخص در ۴۱/۳٪ بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی تشخیص داده شد و در ۵۸/۷٪ کانون عفونت نامشخص بود. شایع‌ترین محل بروز عفونت به تفکیک جنس، سابقه شیمی‌درمانی و نوع بدخیمی دستگاه ادراری بود. در مطالعه حسینی و همکاران که بر روی ۹۵ بیمار نوتروپنیک تب‌دار در طی یک دهه در بیمارستان بقیه‌الله‌الاعظم (عج) تهران انجام شد، ۴۴/۲٪ موارد از نظر میکروبیولوژیک و ۶۰٪ از نظر کلینیکی دارای عفونت بودند. شایع‌ترین کانون عفونت در این بیماران عفونت‌های ریوی (۱۷/۹٪) و سپس عفونت‌های ادراری (۱۰/۵٪) بود (۱۲). در حالی که در تحقیق انجام شده اخیر نتیجه کشت در ۵۴٪ بیماران مثبت بوده و شایع‌ترین کانون عفونت ابتدا دستگاه

آن‌ها اشریشیاکولی در ۵ مورد بود) و در ۵ مورد (۳۵/۷٪) باکتری گرم مثبت بودند (۱۸). از نظر نوع میکرو ارگانیسم شایع، عامل عفونت بر خلاف یافته پژوهش اخیر می‌باشد چرا که در پژوهش اخیر باکتری‌های گرم مثبت شایع‌تر بودند. اما از این نظر که شایع‌ترین میکروارگانیسم گرم منفی اشریشیاکولی بوده است، نتایج موافق با تحقیق اخیر می‌باشد.

در مطالعه حسینی، از ۹۵ بیمار نوتروپنیک تب‌دار مورد ارزیابی، از نظر کانون عفونت، در ۴۰٪ موارد هیچ کانونی به دست نیامد. از نظر کشت خون، در ۱۳/۷٪ موارد کشت خون مثبت، از نظر کشت ادرار ۱۳/۷٪ موارد کشت مثبت و از نظر کشت حلق، ۷/۴٪ موارد نتیجه کشت مثبت بود. در ۶/۳٪ بیماران، مخمر جدا شد که در تمام موارد کاندیدا بود. در بین عوامل باکتریایی گرم منفی، ۷۸/۶٪ موارد اشریشیاکولی، ۱۰/۷٪ کلبسیلا و در ۳/۶٪ موارد سودوموناس جدا گردید. در بین عوامل باکتریایی گرم مثبت، ۴۲/۹٪ مربوط به استافیلوکوک و ۴۲/۹٪ مربوط به استرپتوکوک بود (۱۹). یافته‌های پژوهش اخیر در خصوص نوع میکروارگانیسم‌های شایع مولد عفونت همانند پژوهش حاضر می‌باشد چنانچه در هر دو پژوهش در بین باکتری‌های گرم مثبت، استافیلوکوک و استرپتوکوک و در بین باکتری‌های گرم منفی، اشریشیاکولی شایع‌تر می‌باشند.

باکتری‌های گرم منفی شایع‌ترین پاتوژن تشخیص داده شده تا دهه ۸۰ میلادی بودند. اما بعد از آن ارگانیسم‌های گرم مثبت شیوع بیشتری یافتند به طوری که طی سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۰ در آمریکا، ارگانیسم‌های گرم مثبت ۶۲٪ تا ۷۶٪ عفونت‌های خون را شامل شدند در حالی که میزان شیوع ارگانیسم‌های گرم منفی ۱۴٪ تا ۲۲٪ تخمین زده شد (۱۷). در مطالعه حاضر نیز باکتری‌های گرم مثبت فراوانی بیشتری از باکتری‌های گرم منفی داشتند ولی این برتری (۲۷٪ در مقابل ۲۴٪) نسبت به مطالعه‌های خارجی چندان زیاد نیست. این تغییر در مطالعه ما شاید مربوط به ویژگی‌های خاص بیماران مورد مطالعه، شرایط خاص محیطی و محدودیت‌های تکنیکی و تشخیصی یا عدم دریافت درمان پروبیلاکتیک باشد. البته در تنها مطالعه انجام

ادراری (۱۴/۳٪) و سپس عفونت ریوی (۷/۹٪) بوده است. اگر چه در هر دو پژوهش عفونت ادراری و ریوی شایع‌تر بوده‌اند که از این نظر همسو می‌باشند اما میزان شیوع آن در دو پژوهش با یکدیگر متفاوت است به طوری که در پژوهش حسینی و همکاران عفونت ریوی و در پژوهش حاضر عفونت ادراری از شیوع بیشتری برخوردار بوده است. این اختلاف می‌تواند به عواملی چون نوع بیماری‌های زمینه‌ای، رژیم‌های درمانی و عوامل محیطی ارتباط داشته باشد.

در پژوهش حاضر، نتیجه کشت در ۵۴٪ بیماران مثبت بود که از این تعداد، کشت خون در ۲۸/۶٪، کشت ادرار در ۱۴/۳٪ و کشت خلط در ۱۱/۱٪ موارد مثبت گزارش شد. در مطالعه اخیر میکروارگانیسم‌های رشد کرده در ۳٪ موارد قارچ، در ۲۴٪ باکتری گرم منفی و در ۲۷٪ باکتری گرم مثبت بود که از این تعداد ۲۶/۵٪ اشریشیاکولی، ۲۰/۷٪ استرپتوکوک، ۲۰/۶٪ استافیلوکوک طلائی، ۱۱/۸٪ کلبسیلا، ۸/۸٪ استافیلوکوک اپیدرمیس، ۵/۹٪ سودوموناس و ۵/۹٪ کاندیدا آلبیکانس بودند. در مطالعه تامایی و همکاران در ژاپن، از ۸۵ بیمار تحت شیمی‌درمانی و بستری به علت تب، نوتروپنی در ۵۲/۹٪ بیماران (۴۵ نفر) مشاهده شد (۱۰). در مطالعه شوستر و بارتون در آمریکا، علت بروز تب در ۲۹ بیمار نوتروپنیک بستری در بخش انکولوژی مرکز پزشکی دانشگاه پنسیلوانیا، در ۱۷٪ عفونت باکتریال، ۲۱٪ عفونت ویروسی، ۲۱٪ عفونت قارچی (۴ مورد آسپرژیلوس و ۲ مورد کاندیدا) و در ۴۱٪ علت ناشناخته بود (۱۱). در حالی که در تحقیق اخیر عفونت‌های باکتریال بیشتر بوده و عفونت‌های ویرال نیز اصلاً گزارش نگردیده که می‌تواند به لحاظ محدودیت‌های روش‌های تشخیصی، شرایط محیطی، نوع بیماری‌های زمینه‌ای و داروهای مصرفی از نظر نوع و دوز و مدت زمان مصرف باشد. در مطالعه رسول حسن و همکاران در مالزی، از ۱۱۷ بیماری که در بخش انکولوژی بیمارستان جنرال شهر پنانگ مالزی بستری شده بودند، ۸۳ بیمار (۷۰/۹٪) دچار تب گردیدند که تنها برای ۳۴ بیمار (۲۹/۱٪) کشت انجام شد و از این تعداد تنها ۱۴ بیمار (۴۱/۲٪) کشت مثبت داشتند. از این ۱۴ مورد، در ۹ مورد (۶۴/۲٪) باکتری گرم منفی (که مهم‌ترین

چنین بررسی سطح نوتروفیل‌ها و تعیین خطر در بیماران مبتلا به بیماری‌های بدخیم و تحت شیمی‌درمانی باید مد نظر قرار گیرد تا اقدامات مقتضی بر حسب فاکتور خطر برای پیشگیری از عفونت در بیماران انجام شود(۳).

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه همکاران بخش انکولوژی و مدارک پزشکی بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر، که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

شده در ایران، باکتری‌های گرم منفی فراوانی بیشتری از باکتری‌های گرم مثبت داشتند(۱۹).

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه به نظر می‌رسد که باید در بیماران مبتلا به سرطان تحت شیمی‌درمانی، آموزش‌های لازم داده شود تا در صورت بروز اولین نشانه‌های عفونت به مراکز درمانی مراجعه کرده تا از گسترش عفونت و مرگ و میر بیماران جلوگیری شود. هم

### References:

- Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 3427-9.
- Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(21): 3690-8.
- Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 1: 32-7.
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile Neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4: S240-5.
- Gelfand JA, Callahan MV. Fever of unknown origin. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Gelfand JA, *et al.* *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill; 2005. p. 116-20.
- Ilami O, Salari Shahrehabaki MR, Shoaie S, Gachkar L. Fever of unknown origin, a prospective multicenter study of patients with FUO in hospitals of Shahid Beheshti University of Medical Sciences in 2003. *Armaghane Danesh* 2012; 12(1): 118-22. [Article in Farsi]
- Lyman Gh, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Support Cancer Ther* 2003; 1(1): 23-35.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, *et al.* 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34(6): 730-51.
- Coller BS, Kipps Th.J, Beutler E, Lichtman MA. *Williams Hematology*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Mcgraw-Hill; 2001. p. 817-27, 881-2.
- Tamai Y, Imataki O, Kawakami K. Fever profile of febrile neutropenia in patients treated with cancer chemotherapy for hematological malignancies. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37(5): 859-62. [Article in Japanese]
- Barton TD, Schuster MG. The cause of fever following resolution of neutropenia in patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1996; 22(6): 1064-8.
- Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomia Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *Am J Infect Control* 2008; 36(9): e1-12.
- Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4: S246-52.
- Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, *et al.* Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24(25): 4129-34.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52(4): e56-93.
- Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328(18): 1323-32.
- Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005; 103(6): 1103-13.
- Rasool Hassan BA, Yusoff ZB, Othman SB. Fever/clinical signs and association with neutropenia in solid cancer patients--bacterial infection as the main cause. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(5): 1273-7.
- Hosseini MJ, Rangbar R, Saadat A, Soleimani R, hasemi R. A Study on the prevalence and etiology of fever in hospitalized patients with fever and neutropenia in Baqiyatallah hospital during 1995-2005. *Journal of Ilam University of Medical Sciences* 2006; 14(3): 8-11. [Article in Farsi]

*Original Article*

## **A study of fever causes in neutropenic patients hospitalized in oncology ward of Imam-Sajjad Hospital in Ramsar**

**Keyhanian Sh.<sup>1</sup>, Jannat Alipoor Z.<sup>2</sup>, Zahirian Moghaddam H.<sup>1</sup>, Fotoukian Z.<sup>3</sup>,  
Omrani Nava M.<sup>1</sup>, Saravi M.M.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Tonekabon Islamic Azad University, Tonekabon, Iran

<sup>2</sup>Faculty of Nursing & Midwifery, Babol University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

<sup>3</sup>Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

<sup>4</sup>Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

### **Abstract**

#### **Background and Objectives**

Neutropenia is the strongest factor associated with infection in neutropenic patients with immunodeficiency and under immunosuppressive medication with fever being the most important indicator of infection in neutropenic patients. Since infections are the commonest cause of death in these patients, this study was performed to determine the causes of fever in neutropenic patients.

#### **Materials and Methods**

This cross-sectional study was performed on 63 patients hospitalized with febrile neutropenia, admitted in the oncology ward of Imam Sajjad Hospital during 2006-2011. Sampling was performed by available sampling techniques and data collection was performed by checklist. The data were analyzed using statistical software SPSS 16. The significance level was considered to be less than 0.05 in this study.

#### **Results**

Out of the total number of patients, 39.7% were male and 60.3% female. The mean age of patients was  $51.83 \pm 17.06$  years. Culture was positive in 54% patients (33.36% F, 20.64% M). The most common types of infection were urinary tract (14.3%) and respiratory infections (7.9%). The most common isolated microorganism was Escherichia Coli (26.5%).

#### **Conclusions**

The findings of most studies show that gram-positive bacteria are the most common cause of fever in neutropenic patients.

**Key words:** Fever, Neutropenia, Infection

Received: 13 May 2013

Accepted: 11 Nov 2013

*Correspondence:* Jannat Alipoor Z., MSc of Nursing Education. Faculty of Nursing & Midwifery, Babol University of Medical Sciences.

P.O.Box: 51515, Ramsar, Iran. Tel: (+9811) 55225151; Fax: (+9811) 55226413

E-mail: zalipoor@gmail.com