

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی  
شهید صدوقی یزد  
دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترای حرفه‌ای عمومی

موضوع

**بررسی اثر سیپروفلوکزاسین خوراکی در مقایسه با سفنازیدیم و  
آمیکاسین وریدی بر تب و نوتروپنی کودکان مبتلا به لوسمی حاد**

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر اعظم‌السادات هاشمی

استاد مشاور

سرکار خانم دکتر فاطمه بهناز

مشاور آمار

جناب آقای دکتر حسین فلاح‌زاده

نگارش

ندا نجفی

سال تحصیلی ۸۹-۱۳۸۸

۱۳۸۹/۷/۱۰  
معاونت بزرگ محلی  
نمبدر

۱۴۲۰۹۸

پدر و مادر عزیزم که دعای خیرشان همواره

بدرقه راهم است

## تقدیر و تشکر از

سرکار خانم دکتر شامی که راهنمایان بسیار سازنده بود  
سرکار خانم دکتر بهناز که جمیع انسانیت و علم را در وجودشان دیدم  
و همه استیدی که بی دریغ مراراً بهنایی کردند  
سرکار خانم عسکری و سرکار خانم پورمحمدی که ما را در انجام این کاریاری کردند

## خلاصه

تب و نوتروپنی یک عارضه شایع در کودکان مبتلا به لوسمی است که تحت شیمی‌درمانی قرار دارند. این بیماران معمولاً در بیمارستان بستری می‌شوند و آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف تزریقی دریافت می‌کنند. فلوروکینولونها آنتی‌بیوتیک‌های مهمی هستند که استفاده از آنها در کودکان به علت آسیب به غضروف در حیوانات جوان محدود است. این مطالعه با توجه به مزایای درمان سرپایی تلاش دارد اثر و عوارض سیپروفلوگزاسین خوراکی را با سفتازیدیم و آمیکاسین وریدی در تب و نوتروپنی کودکان مبتلا به لوسمی حاد مقایسه کند.

**روش کار:** ۹۲ ایزودتب و نوتروپنی در ۷۴ کودک مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک (ALL) در سن ۱۴-۰ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. معیارهای ورود و خروج از مطالعه تعیین شد و بیماران کم‌خطر انتخاب شدند. همه‌ی بیماران GCSF دریافت کردند و ابتدا به مدت ۲۴ ساعت تحت درمان با سفتازیدیم  $100\text{ mg/kg/day}$  و آمیکاسین  $15\text{ mg/kg/day}$  وریدی قرار گرفتند. سپس بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه سفتازیدیم و آمیکاسین وریدی را حداقل دو روز دریافت کردند و با سفکسیم خوراکی  $8\text{ mg/kg/day}$  به مدت ۴ روز مرخص شدند. گروه دوم با سیپروفلوگزاسین خوراکی  $20\text{ mg/kg/day}$  به مدت ۷ روز مرخص شدند. شکست مطالعه با تب بیشتر از ۷۲ ساعت یا عوارض منجر به تغییر دارو مشخص می‌شد.

**نتیجه:** شکست مطالعه در گروه دریافت‌کننده سفتازیدیم و آمیکاسین وریدی  $6/5\%$  و در گروه دریافت‌کننده سیپروفلوگزاسین  $4/3\%$  بود که اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P.\text{Value} = 0/646$ ) عارضه منجر به قطع دارو در دو گروه دیده نشد. آسیب مفصلی در هیچ‌کدام از بیماران در طی مدت درمان دیده نشد. در مجموع سیپروفلوگزاسین خوراکی به اندازه سفتازیدیم و آمیکاسین وریدی در تب و نوتروپنی کودکان مبتلا به لوسمی حاد با خطر کم، مؤثر و کم‌عارضه است.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: کلیات
۲	مقدمه
۳	تب و نوتروپنی
۶	سفتازیدیم
۷	آمیکاسین
۸	سیپروفلوکزاسین
۱۱	بیان مسئله و اهمیت موضوع
۱۲	مروری بر مطالعات مشابه
۱۷	اهداف و فرضیات
۱۷	هدف اصلی
۱۷	اهداف ویژه
۱۷	فرضیات
۱۸	فصل دوم: روش کار
۱۹	جامعه مورد بررسی و خصوصیات افراد مورد مطالعه:
۱۹	نوع و روش تحقیق:
۱۹	روش نمونه‌گیری و تعیین حجم نمونه:
۲۰	متغیرها
۲۱	روش جمع‌آوری اطلاعات
۲۱	روش انجام کار

محدودیت و مشکلات طرح: ۲۳.....

فصل سوم: نتایج..... ۲۴

نتایج:..... ۲۵

جداول..... ۲۷

فصل چهارم: بحث..... ۳۱

بحث..... ۳۲

نتیجه گیری..... ۳۵

پیشنهاد..... ۳۵

Summery..... ۳۶

منابع..... ۳۷

## فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۷.....	جدول شماره ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه.....
۲۸.....	جدول شماره ۲: مقایسه پارامترهای کبدی و کلیوی بیماران مورد مطالعه در ابتدای درمان.....
۲۹.....	جدول شماره ۳: مقایسه درصد بیماران تب‌دار در دو گروه مورد مطالعه.....
۳۰.....	جدول شماره ۴: مقایسه پارامترهای کبدی و کلیوی بیماران مورد مطالعه در انتهای درمان.....



# فصل اول

## کلیات

## مقدمه

تومورهای سلول‌های خونساز (لوسمی و لنفوم) شایع‌ترین سرطان‌های کودکانی هستند و پس از آنها تومورهای مغز و CNS و سارکومهای بافت نرم و استخوان قرار دارند. لوسمی لنفوبلاستیک حاد در اوایل کودکی (سنین ۲ تا ۵ سالگی) به اوج خود می‌رسد. حدود ۴۰ نفر از هر یک میلیون کودک قبل از پانزده سالگی مبتلا به لوسمی می‌شوند که ۷۵٪ این کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) هستند. (۱)

تب و نوتروپنی یک عارضه شایع در کودکان مبتلا به لوسمی است که تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته‌اند. این عارضه یکی از علل مهم مرگ و میر در این کودکان است. به علت افزایش آگاهی بشر از عفونت در تب و نوتروپنی و پیشرفت در زمینه آنتی‌بیوتیک‌ها کاهش یکنواختی در مرگ و میر بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی از سال ۱۹۷۰ تا ۱۹۹۰ ایجاد شده است. اگر چه از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۰ کاهش مرگ و میر با موفقیت کمتری همراه بوده که این ممکن است به علت تغییر در پروتکل‌های درمانی باشد. همچنین افزایش مقاومت به کینولونها و سفالوسپورینها و کاربامپنها ممکن است علت افزایش شکست درمان باشد، بخصوص در مواردی که درمان تک دارویی انجام می‌شود. این در حالی است که از مزایای درمان ترکیبی اثر سینرجیک داروها بر یکدیگر و مقاومت دارویی کمتر است. به صورت استاندارد کودکان مبتلا به تب و نوتروپنی باید در بیمارستان بستری شوند و درمان وریدی دریافت کنند. این بستری‌های مکرر پیامدهایی به دنبال دارد. بنابراین درمان سرپایی برای بیماران کم‌خطر مورد توجه قرار گرفته است. فلوروکینولونها از داروهای مورد توجه جهت درمان تک دارویی سرپایی در کودکان مبتلا به تب و نوتروپنی است. (۲)

هدف از این مطالعه بررسی اثر سیپروفلوگزاسین در تب و نوتروپنی کودکان مبتلا به لوسمی حاد در مقایسه با سفتازیدیم و آمیکاسین وریدی است.

## تب و نوتروپنی

سیستم ایمنی کودکان مبتلا به بدخیمی، توسط درمان‌های انجام شده علیه سرطان و به واسطه اثرات مستقیم خود سرطان مختل می‌شود. به علاوه وجود ناهنجاری‌های غشای مخاطی، قرار دادن طولانی مدت کاتتر، سوء تغذیه، مواجهه طولانی مدت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها و بستری مکرر به خطر ابتلا به عفونت در این کودکان می‌افزایند. نوع، طول مدت و شدت درمان ضد سرطان فاکتورهای اصلی خطر برای ایجاد عفونت در این کودکان محسوب می‌شوند و به طور مکرر بیش از یک قسمت سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. حتی اگر چندین قسمت سیستم ایمنی تحت تأثیر قرار گیرد، ناهنجاری‌های عمده همراه با عفونت در کودکان سرطانی، نوتروپنی می‌باشد.<sup>(۳)</sup> نوتروپنی معمولاً با تعداد نوتروفیل کمتر از  $1 \times 10^9$  cells/l مشخص می‌شود. اگر شمارش کامل نوتروفیل به کمتر از  $500$  cells/mm<sup>3</sup> کاهش پیدا کند، بیماران در معرض خطر عفونت‌های باکتریال می‌باشند. فقدان نوتروفیل‌ها منجر به فقدان کامل پاسخ التهابی می‌گردد از این رو تب تنها تظاهر عفونت می‌باشد. تب معمولاً به صورت یکبار دمای دهانی بیشتر از  $38/5^{\circ}\text{C}$  یا دمای بیشتر از  $38^{\circ}\text{C}$  در دو زمان جداگانه به فاصله یک ساعت مشخص می‌شود.<sup>(۴)</sup> بدین ترتیب فقدان نشانه‌ها و علائم فیزیکی همواره قابل اعتماد نیست و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های تجربی نیاز است و توجه دقیق نسبت به حلق، ریه‌ها، پرینه و مقعد، پوست، بستر ناخن‌ها و محل‌های عبور کاتتر داخل عروقی لازم است. شمارش کامل سلول‌های خون، اندازه‌گیری کراتینین سرم، ازت و اوره خون و ترانس آمینازها باید انجام شود. کشت خون باید از کاتتر ورید مرکزی انجام شود و نمونه خون محیطی گرفته شود. سایر بررسی‌های پاراکلینیک در صورت وجود علائم بالینی همراه باید انجام شود. قبل از درمان تجربی، در ۷۵٪ کودکان مبتلا به تب و نوتروپنی در نهایت محل عفونت مشخص می‌شود. کوکسی‌های گرم مثبت شایع‌ترین پاتوژن‌ها هستند. اگرچه ارگانسیم‌های گرم منفی مثل انتروباکتر و اکتینوباکتر نیز رو به افزایش هستند. استافیلوکوک‌های کواگولاز منفی مکرراً در کودکان دارای کاتتر ورید

مرکزی منجر به عفونت می‌شوند که روند کندی دارند. در حالی که استافیلوکوک اورئوس و استرپتوکوک پنومونیه موجب بیماری برق‌آسا می‌شوند و نیاز به درمان فوری دارند.

در نوتروپنی طولانی مدت و درمان وسیع ضد میکروبی عفونت‌های قارچی فرصت‌طلب به ویژه کاندیدا و آسپرژیلوس دیده می‌شود.

درمان تب و نوتروپنی شامل درمان ضد میکروبی وسیع‌الطیف تجربی است. نیاز به مراقبت‌های ویژه در کمتر از ۵٪ موارد نیاز است و برخی کودکان عوارضی دارند که نیاز به مراقبت خاصی دارند.<sup>(۵)</sup> بسیاری از موارد تب و نوتروپنی، احتمالاً دو سوم یا بیشتر، نیاز به چنین برخورد تهاجمی ندارند و باید از یک سیستم درجه‌بندی برای پیش‌بینی خطر استفاده کرد. اولین خط درمان باید الگوهای مقاومت و شرایط خاص مانند آلرژی دارویی و اختلال عملکرد کلیوی یا کبدی را در نظر بگیرد. در موارد تب و نوتروپنی بدون کانون، درمان معمولاً شامل پنی‌سیلین یا سفالوسپورین وسیع‌الطیف با فعالیت بر ضد باسیل‌های گرم منفی شامل پ سودوموناس آئروژینوزا همراه با یک آمینوگلیکوزید می‌باشد. در بیماران با کاتتر عروقی یا بیماران در معرض خطر بالای استرپتوکوک ویریدانس (موکوزیت شدید، پروفیلاکسی توسط کینولونها) وانکومايسين باید به رژیم تجربی اولیه افزوده شود. درمان خوراکی در بزرگسالانی که کمتر در معرض خطر هستند استفاده می‌شود.

درمان تک دارویی توسط سفپیم، سفتازیدیم یا کارباپنم، ایمی‌پنم، کیلاستاتین و مروپنم کارایی برابر داشته است. در بیمارانی که اتیولوژی شناخته شده‌ای ندارند و در طی ۳-۵ روز اول درمان، تب آنها قطع شده است و افرادی که از نظر بالینی خوب هستند و شمارش کامل نوتروفیل در آنها بیشتر از  $1000 \text{ cells/mm}^3$  است می‌توان آنتی‌بیوتیک خوراکی را به کار برد (مثل سفکسیم یا آموکسی کلاو) و درمان باید حداقل ۷ روز ادامه یابد. با این وجود اگر علائم باقی مانده یا بیشتر شد یا نوتروفیل‌ها به طور شاخصی پایین باقی ماند همان رژیم داخل وریدی باید ادامه یابد. اگر وضعیت خوبی دارند در همان رژیم دارویی باقی می‌ماند و نسبت به قطع وانکومايسين باید اقدام نمود. در بیمارانی که در آنها تب ادامه

می‌یابد و پیشرفت بالینی در آنها دیده می‌شود افزودن وانکومايسين در شرایطی که در ابتدا مصرف نشده باشد و فاکتورهای خطر وجود داشته باشد لازم است. همچنین نسبت به تغییر در سایر آنتی‌بیوتیک‌ها می‌بایست توجه داشت. به علاوه اگر تب برای بیش از ۵ روز ادامه یابد افزودن عامل ضد قارچ مثل فلوکونازول یا آمفوتریسین می‌بایست انجام شود.

در بیماران مبتلا به تب دائم بدون علت شناسایی شده و بدون عوارض بعد از شمارش نوتروفیل بیش از  $500 \text{ cells/mm}^3$  به مدت ۴-۵ روز، درمان قطع شود، تا زمان وجود نوتروپنی باید درمان آنتی‌بیوتیکی ادامه یابد ولی اگر بعد از دو هفته درمان، نوتروپنی ادامه یابد می‌توان در صورت امکان مشاهده و کنترل مداوم بیمار و وضعیت بالینی پایدار آنتی‌بیوتیک را قطع کرد. استفاده از عوامل ضد ویروسی بدون شواهد خاص بیماری ویروسی توصیه نمی‌شود. استفاده از فاکتورهای رشد هماتوپویتیک طول مدت نوتروپنی را کوتاه می‌کند اما ناخوشی و مرگ و میر را کاهش نمی‌دهد. (۳)

در مطالعاتی معیارهایی برای کم خطر بودن بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی تعیین شده است و با توجه به آن‌ها درمان بیماران بصورت سرپایی انجام شده است. مثلاً در مطالعه Sheila M عدم درمان ضد مغز استخوان اخیر، انتظار نوتروپنی که رود در طی ۱۰-۷ روز برطرف شود، علائم حیاتی پایدار، عدم وجود شواهد پنومونی، عدم وجود عفونت بافتی فوکال، عدم التهاب مخاطی مغنی‌داز، همکاری خانواده، در دسترس بودن تلفن، امکان بازگشت به بیمارستان در عرض ۱ ساعت و ظرفیت پذیرش درمان سرپایی معیارهای کم خطر بودن بیماران بوده است. (۴)

## سفتازیدیم

سفتازیدیم یک سفالوسپورین نسل سوم است. مهم‌ترین خصوصیت این داروها فعالیت وسیع آنها علیه باکتری‌های گرم منفی و قدرت نفوذ برخی از آنها به دستگاه عصبی مرکزی است.

سفتازیدیم و سفوپرازون فعالیت کافی علیه پ سودوموناس آئروژینوزا دارند. به علت تولید بتالاکتاماز و سفالوسپوریناز توسط برخی باکتری‌ها بر تأثیر این داروها علیه گونه‌های آنتروباکتر، سراتیا، پروویدنسیا و سیتروباکتر نمی‌توان اطمینان کرد. پس از تجویز این داروها به صورت داخل وریدی به مقدار ۱ گرم غلظت خونی آنها به ۶۰-۱۴۰ mg/ml می‌رسد. آنها به خوبی در نسوج و مایعات بدن نفوذ می‌کنند و در مایع مغزی نخاعی برای مهار اکثر عوامل بیماری‌زا به غلظت کافی می‌رسند. تک دوز روزانه ۱ گرم برای اغلب عفونت‌های خطرناک کافی است و برای درمان مننژیت از دوز ۴ گرم یک بار در روز استفاده می‌شود. سفتازیدیم به وسیله کلیه دفع می‌شود و بنابراین در نارسایی کلیه به تعدیل دوز نیاز دارد. سفتازیدیم در بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی نسبت به سایر بیماران نیمه عمر کوتاه‌تری دارد و بنابراین باید ۲ گرم هر ۶ ساعت مصرف شود. سفتازیدیم با نیمه عمر ۱-۱/۷ ساعت را می‌توان بسته به شدت عفونت هر ۶-۸ ساعت به میزان ۲-۱۲ گرم در روز تزریق نمود.

**عوارض جانبی:** سفالوسپورینها حساسیت‌زا هستند و ممکن است آنافیلاکسی، تب، بشورات جلدی، نفریت، گرانولوسیتوپنی و کم‌خونی همولیتیک ایجاد کنند. تحریک موضعی می‌تواند موجب درد شدید بعد از تزریق عضلانی و ترمبوفلبیت بعد از تزریق داخل وریدی گردد.<sup>(۶)</sup>

## آمیکاسین

آمیکاسین یک آمینوگلیکوزید است و بیشترین مورد استفاده آن بر ضد باکتری‌های روده‌ای گرم منفی به خصوص در باکتری‌می و سپسیس، به همراه وانکومایسین یا یک پنی‌سیلین در آندوکاردیت و برای درمان سل می‌باشد. آمینوگلیکوزیدها یک حلقه هگزوز دارند که قندهای آمینی گوناگون با پیوندهای گلیکوزیدی به آن متصل می‌شود. این داروها قابل حل در آب، پایدار در محلول و در PH قلیایی فعال‌تر از PH اسیدی هستند. آمینوگلیکوزیدها مهارکننده‌های غیر قابل برگشت ساخت پروتئین هستند اما مکانیسم دقیق خاصیت کشندگی باکتری آنها مشخص نیست. تأثیر کلی آمینوگلیکوزیدها بر سلول غیر قابل برگشت و مرگ‌آور است. مقاومت علیه این داروها با سه مکانیسم آنزیمی، اختلال ورود به سلول و جهش در پروتئین گیرنده‌های زیر واحد ریبوزومی ۳۰S ایجاد می‌شود. آمینوگلیکوزیدها از دستگاه گوارش سالم به مقدار ناچیز جذب می‌شوند. پس از تزریق عضلانی آمینوگلیکوزیدها به خوبی جذب می‌شوند و غلظت حداکثر در خون در عرض ۳۰ تا ۹۰ دقیقه به دست می‌آید. تزریق آهسته داخل وریدی در عرض ۳۰-۶۰ دقیقه انجام می‌شود و غلظت سرمی مشابه تزریق عضلانی ایجاد می‌شود. نیمه عمر طبیعی در سرم ۲-۳ ساعت است و در اختلال قابل توجه عملکرد کلیه به ۴۸-۲۴ ساعت می‌رسد. آمینوگلیکوزیدها به صورت دو یا سه دوز منقسم در روز تجویز می‌شوند ولی در موقعیت‌های بالینی خاصی یک بار در روز ترجیح داده می‌شوند.

مطالعات بالینی متعدد نشان می‌دهند که یک دوز منفرد آمینوگلیکوزید به همان اندازه دوزهای متعدد مؤثر است و سمیت آن نیز بیشتر نیست (و اغلب کمتر است). البته نقش دوز یک بار در روز طی حاملگی و در اطفال معین نشده است. آمینوگلیکوزیدها توسط کلیه‌ها پاکسازی می‌شوند و اساساً به چشم و دستگاه عصبی مرکزی وارد نمی‌شوند. آمینوگلیکوزیدها آسیب‌رسان به گوش و کلیه هستند و احتمالاً سمیت در درمان بیش از ۵ روز، دوزهای بالا، افراد مسن و در زمینه عدم کفایت کلیه بیشتر است.

آمیکاسین مشتق نیمه صناعی کانامایسین است و به بسیاری از آنزیم‌هایی که جنتامایسین و توبرامایسین را غیر فعال می‌کنند مقاوم است. بنابراین می‌تواند علیه بعضی میکروارگانیزم‌هایی که به این دو دارو مقاومت هستند به کار رود. بسیاری از باکتری‌های روده‌ای گرم منفی با  $1-20 \mu\text{g/ml}$  در آزمایشگاه مهار می‌شوند. پس از تزریق  $500 \text{ mg}$  آمیکاسین هر ۱۲ ساعت ( $15 \text{ mg/kg}$ ) به صورت عضلانی، میزان اوج در سرم  $10-30 \mu\text{g/ml}$  خواهد بود. غلظت سرمی باید پایش شود و غلظت سرمی اوج مورد هدف برای یک رژیم دوزبندی هر ۱۲ ساعت  $20-40 \mu\text{g/ml}$  است. (۶)

### سیپروفلوکزاسین

کینولونها آنالوگ‌های صناعی فلوتودار اسید نالیدیکسیک هستند که بر مجموعه متنوعی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مؤثر هستند. کینولون‌ها ساخت DNA باکتریایی را متوقف می‌کنند و این کار را از طریق مهار توپوایزومراز II باکتریایی (DNA gyrase) و توپوایزومراز IV انجام می‌دهند. مشتق‌های فلوتودار در مقایسه با اسید نالیدیکسیک فعالیت ضد باکتریایی بسیار بیشتری دارند و در خون و بافت‌ها به سطوح کشنده باکتری می‌رسند. سیپروفلوکزاسین فعالیت بسیار خوب علیه باکتری‌های گرم منفی و فعالیت متوسط تا خوب علیه باکتری‌های گرم مثبت دارد. MIC مورد نیاز برای کوکسی‌ها و باسیلهای گرم منفی از جمله آنتروباکتریاسه، پseudomonas، نیسریا، هموفیلوس، کامپیلوباکتر یک تا دو میکروگرم بر میلی‌لیتر یا کمتر است. سویه‌های حساس به متی‌سیلین استافیلوکوک طلائی عموماً به این فلوتوروکینولون‌ها حساس هستند اما سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوک‌ها غالباً مقاوم می‌باشند. در اکثر موارد استرپتوکوک‌ها و آنتروکوک‌ها کمتر از استافیلوکوک‌ها حساس هستند و کاربرد این آنتی‌بیوتیک‌ها در این عفونت‌ها محدود است. همچنین فلوتوروکینولونها علیه ارگانیزم‌های مولد پنومونی آتیپیک (نظیر مایکوپلازما و کلامیدیا) فعال هستند. این داروها بر عوامل بیماری‌زای داخل سلولی مثل لژیونلا و برخی مایکوباکتریوم‌ها از جمله مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مؤثرند. مقاومت به فلوروکینولونها



بخصوص در بین استافیلوکوک، پسودوموناس و سراتیا با فراوانی تقریباً یک در  $10^7$  تا  $10^9$  پدیدار می‌شود که به علت تغییر در آنزیم هدف یا تغییر در نفوذپذیری ارگانسیم می‌باشد. فلوروکینولونها پس از مصرف خوراکی به خوبی جذب می‌شوند (فراهم زیستی معادل  $80\%$  تا  $95\%$ ) و بطور گسترده در بافت‌ها و مایعات بدن توزیع می‌شوند. نیمه عمر سرمی آنها ۳ تا ۱۰ ساعت است. دوز پیشنهادی سیپروفلوکزاسین در اطفال  $10 \text{ mg/kg/day}$  به صورت سه بار در روز می‌باشد. غلظت سرمی این داروها به دنبال تجویز وریدی مشابه تجویز خوراکی است. اکثر فلوروکینولونها توسط کلیه‌ها دفع می‌شوند و در بیماران با کلیرانس کراتینین کمتر از  $50 \text{ cc/min}$  تعدیل دوز لازم است. فلوروکینولونها بسیار خوب تحمل می‌شوند. شایع‌ترین عوارض عبارتند از تهوع، استفراغ و اسهال. گاهی سردرد، سرگیجه، بی‌خوابی، بثورات پوستی یا آزمون‌های غیر طبیعی کارکرد کبد ایجاد می‌شود. حساسیت به نور با مصرف فلوروکینولونها گزارش شده است. فلوروکینولونها ممکن است غضروف در حال رشد را خراب کنند و باعث آرتروپاتی شوند، بنابراین به طور معمول برای استفاده در بیماران زیر هیجده سال توصیه نمی‌شوند. با این حال این آسیب مفصلی برگشت‌پذیر است و امروزه فلوروکینولونها در کودکان در بعضی موارد به کار می‌روند.<sup>(۴)</sup> بجز سیستمیک فیبروزیس و عفونت‌های تهدیدکننده حیات استفاده از فلوروکینولونها در بچه‌ها باید به مننژیت گرم منفی نوزادی، سالمونلا، شیگلا، اوتیت مدیای مزمن چرکی و برخی موارد عارضه‌دار اوتیت مدیای حاد محدود شود. استفاده نابجا از فلوروکینولونها در بچه‌ها بخصوص در عفونت تنفسی تحتانی کسب شده از جامعه می‌تواند مقاومت پنوموکوک را شتاب دهد.<sup>(۷)</sup>

در برخی مطالعات که بر روی کودکان انجام شده عوارض اسکلتی عضلانی فلوروکینولونها به طور معنی‌داری بیشتر از سایر آنتی‌بیوتیک‌ها بوده و با شدت متوسط و گذرا بوده است.

در مطالعه‌ای که Arch<sup>(۸)</sup> در سال ۱۹۹۸ بصورت گذشته‌نگر انجام داد در میان ۱۰۴ کودک که تحت درمان با فلوروکینولون‌ها بودند، ۷ مورد عوارض روماتولوژیک (التهاب و درد مفصل) دیده شد و استفاده از

آن در کودکان توصیه نشد. در مطالعه Martin Chalumeau در سال ۲۰۰۳، ۲۷۶ کودک تحت درمان با فلوروکینولون‌ها قرار گرفتند و جهت بررسی آسیب مفصلی از یک روز بعد از شروع آنتی‌بیوتیک تا ۱۵ روز بعد از آخرین دوز دارو تحت نظر بودند. عوارض اسکلتی عضلانی با درد مفصل، تورم مفصل و درد عضلانی مشخص می‌شد. عوارض اسکلتی عضلانی در ۳/۱۸٪ موارد دیده شد و استفاده محدود از فلوروکینولون‌ها توصیه شد.<sup>(۹)</sup>

بنابراین فلوروکینولون‌ها به عنوان خط دوم درمان در کودکان توصیه شده‌اند. همچنین چندین مورد سمیت کلیوی به صورت نفریت توبولی بینابینی (TIN) و نکروز توبولی حاد (ATN) در موارد تجویز بیش از حد سیپروفلوکزاسین گزارش شده است.<sup>(۱۰)</sup> تاندونیت به عنوان یک عارضه نادر در بزرگسالان گزارش شده است که به دلیل خطر پارگی تاندون مهم‌تر می‌باشد.

## بیان مسئله و اهمیت موضوع

تب و نوتروپنی یک عارضه شایع در کودکان مبتلا به لوسمی است که تحت شیمی‌درمانی قرار دارند. این عارضه باعث مرگ و میر قابل توجهی در این کودکان شده است و برخورد تهاجمی و سریع با آن الزامی است. در گذشته نه چندان دور درمان کلیه بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی در بیمارستان و به صورت تزریقی انجام می‌شد ولی با توجه به بستری مکرر این بیماران و پیامدهای بستری در بیمارستان مانند عفونت‌های بیمارستانی، هزینه تحمیل شده به خانواده و جامعه، اثرات روانی بستری که گاهی طولانی مدت باقی می‌ماند، امروزه تلاش بر آن است که معیارهایی برای کم‌خطر بودن این بیماران تعیین کنند و بیماران کم‌خطر را به صورت سرپایی درمان کنند. در مطالعاتی درمان سرپایی به صورت خوراکی و وریدی انجام شده و نتایج امیدوارکننده‌ای داشته است. با توجه به اهمیت تب و نوتروپنی تعیین معیارهای کم‌خطر بودن بسیار مهم و حیاتی است و هنوز اتفاق نظری در مورد آن وجود ندارد. داروهای مختلفی جهت درمان سرپایی این بیماران استفاده شده است یکی از مهم‌ترین آنها سیپروفلوکزاسین می‌باشد که استفاده از آن به علت احتمال آسیب مفصلی در کودکان محدود به موارد خاص و تهدیدکننده حیات است. اگر درمان خوراکی اثر مشابه یا بهتر از درمان وریدی داشته باشد و عوارض آن در حد قابل قبول باشد استفاده از درمان خوراکی سرپایی، با توجه به پیامدهای بستری در بیمارستان، ارجح است. (۱۱)

## مروری بر مطالعات مشابه

در سال ۲۰۰۷ Simeon Metallidis و همکاران مطالعه آینده‌نگر و تصادفی بر روی ۹۵ بیمار مبتلا به تب و نوتروپنی انجام دادند و ۶۳ بیمار یک دوز سفتریاکسون و سپس سیپروفلوگزاسین (حداقل ۳ روز) دریافت کردند. ۳۲ بیمار سفتازیدیم و آمیکاسین را برای ۳ روز دریافت کردند. در پایان مطالعه یک اختلاف معنی‌دار در اثر دو روش درمانی وجود داشت ( $P\text{-Value} = 0/011$ ). در گروه دریافت‌کننده سفتریاکسون و سیپروفلوگزاسین موفقیت ۹۵/۷٪ بود و در گروه دریافت‌کننده سفتازیدیم و آمیکاسین ۷۵٪ درمان موفق بود. عوارض داروها نیز در این مطالعه بررسی شد. در هر دو گروه شیوع عوارض پایین بود. (۱۱)

در سال ۲۰۰۹ Gupta.A و همکارانش مطالعه‌ای بر روی ۱۲۳ ایزود تب و نوتروپنی کم خطر در سن ۲ تا ۱۵ سال انجام دادند که آفلوگزاسین  $7/5\text{mg/kg}$  هر ۱۲ ساعت و آموکسی‌سیلین  $12/5\text{mg/kg}$  هر ۸ ساعت به صورت سرپای یا سفتریاکسون تزریقی  $7/5\text{mg/kg}$  و آمیکاسین  $15\text{mg/kg}$  روزانه به صورت سرپایی بعد از کشت خون دریافت کردند. موفقیت در گروه درمان خوراکی ۹۰/۱۶٪ و در گروه درمان وریدی ۹۳/۱٪ بوده است ( $P\text{-Value} = 0/56$ ). سه بستری بدون مرگ و میر وجود داشت. در مجموع درمان سرپایی در کودکان مبتلا به تب و نوتروپنی کم خطر، مؤثر و کم عارضه است و تفاوتی بین نتایج درمان خوراکی و وریدی سرپایی وجود ندارد. آموکسی‌کلاو و اوفلوگزاسین ممکن است رژیم خوراکی انتخابی باشد. (۱۲)

در سال ۲۰۰۷ Bob Phillips و همکاران تفاوت در سیاستهای برخورد با تب و نوتروپنی را در ایالت Kingdom در ۲۱ مرکز مطالعات سرطان کودکان بررسی کردند. رایج‌ترین برخورد درمانی یک آمینوگلیکوزید به همراه پیراسیلین (در ۷ مرکز از ۲۰ مرکز) و آمینوگلیکوزید به همراه سفالوسپوزین (در ۶ مرکز از ۲۰ مرکز) بوده است. ۱۲ مرکز (۷۰٪) بر اساس عدم وجود تب و کشت خون منفی در ۴۸