

Risiko Mortalitas akibat Bakteri Gram-negatif Penghasil *Extended-spectrum* β -lactamase pada Anak dengan Leukemia Akut

Inggar Armytasari, Ida Safitri Laksanawati, Eddy Supriyadi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

Latar belakang. Infeksi menjadi penyebab utama kematian pada leukemia akut anak, dengan bakteremia sebagai bentuk infeksi yang serius. Organisme penyebab diduga berhubungan dengan kematian. Identifikasi organisme penyebab dengan risiko kematian tertinggi diharapkan dapat meningkatkan kelangsungan hidup anak-anak dengan leukemia akut.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi organisme penyebab bakteremia sebagai faktor prognostik pada leukemia akut anak dengan bakteremia.

Metode. Penelitian ini adalah studi kohort retrospektif. Pasien anak dengan leukemia akut dengan kultur darah positif dari tahun 2021 hingga 2023 diikutsertakan. Karakteristik dasar pasien, hasil kultur darah, dan luaran mortalitas dianalisis dan disajikan sebagai *risk ratio* (RR) dengan interval kepercayaan 95% menggunakan analisis multivariat.

Hasil. Sebanyak 110 pasien yang dianalisis. Bakteri Gram-negatif, khususnya *Escherichia coli* penghasil *Extended-spectrum* β -lactamase (ESBL), menjadi penyebab mayoritas infeksi. Sebagian besar bakteri Gram-positif adalah *Staphylococcus hominis* yang *multi-drug resistant*. Faktor prognosis yang terbukti terkait dengan mortalitas adalah infeksi bakteri Gram-negatif penghasil *Extended-spectrum* β -lactamase (RR 3,25; IK95% 1,94-59,1). Sementara, bakteri Gram-positif tidak terbukti sebagai faktor prognostik.

Kesimpulan. Risiko kematian pada anak leukemia akut dengan bakteremia secara signifikan lebih tinggi pada infeksi bakteri Gram-negatif penghasil ESBL. **Sari Pediatri** 2024;26(1):30-5

Kata kunci: bakteremia, leukemia, akut, bakteri, Gram-negatif

Mortality Risk due to Extended-spectrum β -lactamase producing Gram-negative Bacteria in Pediatric Acute Leukemia

Inggar Armytasari, Ida Safitri Laksanawati, Eddy Supriyadi

Background. Infections remain a leading cause of mortality in pediatric acute leukemia, with bacteremia as a serious form of infection. Causative organism were thought to be associated with mortality. Identifying the causative organism with the highest risk of mortality is expected to improve the survival of children with acute leukemia.

Objective. This study aims to identify causative organism as prognostic factors in pediatric acute leukemia with bacteremia.

Methods. This study is a retrospective cohort study. Pediatric patients with acute leukemia with positive blood cultures from 2021 to 2023 were included. Basic patients characteristics, blood culture results, and mortality outcome were analyzed and presented as adjusted risk ratio (RR) with a 95% confidence interval (CI) using multivariate analysis.

Results. There are 110 patients which are analyzed. Gram-negative bacteria, particularly Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*, remained the dominant cause of infection. The majority of Gram-positive bacteria are multi-drug resistant *Staphylococcus hominis*. Statistically proven prognostic factors of mortality is infection of ESBL-producing Gram-negative bacteria (adjusted RR 3,25; 95% CI 1.94 – 59.1). Meanwhile, Gram-positive bacteria are not proven to be a prognostic factors.

Conclusion. Risk of mortality of pediatric acute leukemia with bacteremia is significantly higher in the infection of ESBL-producing Gram-negative bacteria. **Sari Pediatri** 2024;26(1):30-5

Keywords: bacteremia, acute, leukemia, Gram-negative, bacteria

Alamat korespondensi: Inggar Armytasari, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta. Email: iarmyta@gmail.com

Keganasan merupakan salah satu penyebab kematian utama pada anak-anak di seluruh dunia.¹ Di negara-negara berkembang, infeksi masih menjadi penyebab utama kematian anak. Namun, dengan menurunnya insiden infeksi, prevalensi kanker dan trauma sebagai penyebab mortalitas semakin meningkat.² Leukemia adalah kanker yang paling sering ditemukan pada anak dan remaja, dengan insiden global yang cenderung meningkat.¹ Meskipun insidennya tinggi, tingkat kelangsungan hidup anak-anak dengan leukemia akut di Indonesia tetap rendah. Angka kematian terendah yang pernah dilaporkan untuk Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) di Indonesia adalah 0,44 kematian per 100.000 anak, sementara angka kematian pada Leukemia Mieloid Akut (LMA) mencapai 58%.^{3,4} Angka kematian yang tinggi pada anak-anak dengan leukemia akut, terutama di negara-negara berkembang, sebagian besar dikaitkan dengan infeksi yang berat.^{5,6}

Infeksi pada leukemia dapat timbul dari patofisiologi leukemia itu sendiri atau sebagai konsekuensi dari intervensi terapeutik.⁷ Bakteremia menimbulkan risiko infeksi yang signifikan pada pasien dengan neutropenia, dan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak-anak yang menjalani kemoterapi intensif untuk LMA dan LLA, serta pada pasien yang menjalani transplantasi sel punca hematopoietik.⁸ Tingkat kematian yang dilaporkan untuk pasien dengan leukemia akut dan bakteremia mencapai 40%.⁹

Beberapa penelitian mengaitkan agen infeksi dengan tingkat mortalitas pada pasien dengan leukemia akut yang menderita infeksi berat.¹⁰ Selain itu, terdapat bukti yang menunjukkan bahwa bakteri patogen penyebab infeksi berperan sebagai faktor risiko untuk luaran mortalitas dari pasien dengan keganasan yang mengalami infeksi. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa bakteri Gram-negatif (GN) adalah penyebab utama kematian, sementara penelitian lain menyatakan bahwa penyebab infeksi berat beralih ke bakteri Gram-positif (GP).^{11,12} Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi organisme penyebab sebagai faktor prognostik pada pasien pediatrik dengan leukemia akut yang mengalami bakteremia.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional

kohort retrospektif analitik yang bertujuan menilai organisme penyebab bakteremia sebagai faktor prognostik terhadap mortalitas pada pasien anak dengan leukemia akut di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Yogyakarta. Populasi target mencakup semua pasien pediatrik berusia 0-18 tahun dengan LLA dan LMA yang telah mengalami bakteremia. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari 2021 hingga 2023 diikutsertakan dalam studi ini. Kriteria inklusi mencakup pasien berusia 0-18 tahun yang didiagnosis dengan LLA dan LMA, telah mengalami setidaknya satu episode bakteremia, dengan dokumentasi lengkap episode bakteremia dalam rekam medis mereka. Kriteria eksklusi mencakup pasien yang penyebab kematian utamanya tidak terkait dengan infeksi dan/atau bakteremia, serta belum menjalani kemoterapi.

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*. Data diambil dari rekam medis dan data register divisi Hemato-Onkologi Anak RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Data dikumpulkan oleh 2 registrar untuk menjamin validitas dan reliabilitas data. Data yang diambil meliputi karakteristik data dasar (jenis kelamin, usia, fase kemoterapi, status gizi, tipe leukemia), variabel yang dianalisis yaitu organisme penyebab bakteremia, serta variabel lain yang mungkin menjadi variabel perancu meliputi parameter darah rutin (hemoglobin, *absolute neutrophil count*, *absolute lymphocyte count*, angka trombosit), durasi demam, waktu pemberian antibiotik, dan adanya pneumonia.

Organisme penyebab bakteremia dikategorikan menjadi 6 kelompok, yaitu bakteri Gram-negatif (GN), bakteri GN penghasil *Extended-spectrum β-lactamase* (ESBL), bakteri Gram-positif (GP), bakteri GP *Multidrug-resistant-organism* (MDRO), polimikroba, dan organisme lain (seperti fungi). Bakteri GP MDRO juga meliputi spesies *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dan *Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Spesies *Staphylococcus aureus* yang masih sensitif dengan metisilin masuk dalam *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA).

Analisis multivariat dengan regresi logistik metode *backward* digunakan untuk menentukan risiko mortalitas berdasarkan beberapa variabel seperti parameter darah rutin, durasi demam, waktu pemberian antibiotik, adanya pneumonia, dan pertumbuhan bakteri dalam kultur darah. Kekuatan hubungan antara variabel independen dan dependen digambarkan dengan *risk ratio* (RR), menggunakan interval kepercayaan 95% (IK95%, dan tingkat signifikansi statistik ditetapkan pada $p < 0,05$.

Hasil

Terdapat 110 subjek yang dianalisis dalam penelitian ini. Laju mortalitas yang ditemukan sebesar 39%. Karakteristik data dasar subjek jenis kelamin, kelompok usia, status gizi, tipe leukemia, dan hasil kultur tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik data dasar

Persentase Mortalitas dalam subgrup	Total n (%)	<i>p value</i>
Jenis kelamin		0,258
Laki-laki	66,1 56 (50,9)	
Perempuan	55,6 54 (49,1)	
Kelompok usia (tahun)		0,72
0-5	66,7 42 (38,2)	
6-10	65,8 38 (34,5)	
11-18	46,7 30 (27,3)	
Fase kemoterapi		0,764
Induksi	62 71 (64,5)	
Konsolidasi/ Maintenance	62,1 29 (26,4)	
Relaps	50 10 (9,1)	
Status gizi		0,169
Gizi baik	63,1 65 (59,1)	
Gizi kurang	51,9 27 (24,5)	
Gizi buruk	44,4 9 (8,2)	
Gizi berlebih	88,9 9 (8,2)	
Tipe leukemia		0,107
LLA	64,4 90 (81,8)	
LMA	45 20 (18,2)	
Hasil kultur darah		<0,001
GN non-ESBL	39,4 33 (30)	
GN penghasil ESBL	86,4 22 (26,4)	
GP non-MDRO	13,8 29 (26,4)	
GP MDRO	21,7 23 (20,9)	
Polimikroba	100 2 (1,8)	
Mikroba lain (fungi)	0 1 (0,9)	

Dari semua kultur yang tumbuh, sebanyak 52,7% merupakan bakteri GN, didominasi oleh *Escherichia coli* penghasil ESBL (16,3%), diikuti oleh *Pseudomonas aeruginosa* (7,3%) dan *Salmonella sp.* (6,4%). Sebanyak 48,2% dari kultur darah yang tumbuh adalah bakteri GP, dengan mayoritas adalah *Staphylococcus hominis* MDRO (8,2%), diikuti oleh *Staphylococcus aureus* MSSA (7,3%). Distribusi organisme penyebab lebih lanjut tertera pada Tabel 2.

Uji multivariat dengan metode *backward* digunakan untuk mengeliminasi variabel perancu dalam mencari faktor prognosis yang berhubungan dengan mortalitas. Berdasarkan uji multivariat, organisme yang secara signifikan meningkatkan risiko mortalitas adalah bakteri GN penghasil ESBL, dengan RR sebesar 3,25 ($p < 0,00$; IK95% 1,94-59,1). Kelompok organisme penyebab lainnya tidak secara signifikan meningkatkan risiko kematian pada pasien leukemia akut anak dengan bakteremia.

Pembahasan

Hasil studi ini menunjukkan bahwa di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, infeksi pada pasien anak dengan leukemia akut masih didominasi oleh bakteri Gram-negatif (GN). Walaupun bakteri Gram-positif (GP) juga dapat menyebabkan sepsis. Berbagai penelitian menunjukkan insidensi bakteri GN lebih tinggi pada pasien-pasien dengan syok septik dan sepsis.¹³ Bakteri GN memiliki lipopolisakarida (LPS) sebagai endotoksin. Lipopolisakarida-binding protein (LBP) yang bersirkulasi di darah dan cairan ekstrasel, mengikat lipid A (bagian yang bersifat bioaktif pada LPS) dan membawa LPS ke *cluster of differentiation* 14 (CD14) pada monosit, makrofag, dan neutrofil. Interaksi antara kompleks LBP-LPS dan reseptor CD14, memungkinkan LPS berikatan dengan *Toll-like receptor* 4 (TLR4) yang kemudian menimbulkan sinyal untuk dihantarkan ke inti sel guna merangsang produksi dan pelepasan mediator inflamasi.¹⁴

Pada leukemia, juga terjadi fenomena yang disebut "*leaky gut*" di mana terjadi peningkatan permeabilitas sistem usus, terutama akibat efek dari kemoterapi. Fenomena ini menyebabkan translokasi bakteri-bakteri GN yang banyak terdapat dalam lumen usus masuk ke dalam aliran darah, dan menyebabkan bakteremia atau dapat menyebabkan fokus infeksi di organ lain seperti paru-paru. Pada leukemia terjadi juga kerusakan struktur *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) sehingga meningkatkan proliferasi bakteri patogen pada usus pasien dengan leukemia.¹⁵ Teori ini dapat menjelaskan tingginya angka kultur darah bakteri usus GN yang patogen dan resisten terhadap beberapa antibiotik pada studi ini, ditambah mayoritas bakteremia terjadi pada fase induksi kemoterapi yang memiliki dosis yang relatif lebih tinggi.^{13,15,16}

Tabel 2. Organisme penyebab bakteremia

Spesies Mikroorganisme	n	Persentase dari semua hasil kultur (110)
GN	58	52,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1,8
<i>Aeromonas salmonicida</i>	1	0,9
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1,8
<i>Escherichia coli</i>	7	6,4
ESBL-producing <i>Escherichia coli</i>	18	16,3
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2	1,8
ESBL-producing <i>Klebsiella pneumonia</i>	5	4,5
<i>Moraxella group</i>	1	0,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	7,3
ESBL-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,9
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	2	1,8
<i>Salmonella sp.</i>	7	6,4
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	0,9
GP	53	48,2
Coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	1	0,9
MDRO Coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	1	0,9
<i>Corynebacterium sp</i>	1	0,9
MDRO <i>Corynebacterium sp</i>	2	1,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0,9
<i>Facklamia hominis</i>	1	0,9
<i>Kocuria kristinae</i>	2	1,8
MDRO <i>Kocuria kristinae</i>	1	0,9
<i>Micrococcus luteus</i>	2	1,8
MDRO <i>Micrococcus luteus</i>	1	0,9
<i>Staphylococcus arlettae</i>	1	0,9
<i>Staphylococcus aureus MSSA</i>	8	7,3
<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	3	2,7
<i>Staphylococcus caprae</i>	1	0,9
<i>Staphylococcus cohnii ssp urealyticum</i>	1	0,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1,8
<i>Staphylococcus epidermidis MRSE</i>	2	1,8
MDRO <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	2,7
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	1,8
MDRO <i>Staphylococcus hominis</i>	9	8,2
MDRO <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	0,9
<i>Staphylococcus warneri</i>	2	1,8
<i>Staphylococcus xylosus</i>	1	0,9
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	0,9
<i>Streptococcus mitis</i>	1	0,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0,9
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1	0,9
Jamur	1	0,9
<i>Candida albicans</i>	1	0,9

*Jumlah total dari semua spesies lebih dari jumlah total kultur karena terdapat 2 hasil kultur dengan pertumbuhan polimikrobial. Persentase total akan melebihi 100%

Dominansi bakteri GN juga dilaporkan dari beberapa rumah sakit tersier di Indonesia. Studi di rumah sakit tersier di Jakarta menunjukkan dominansi *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Escherichia coli* pada anak dengan keganasan yang mengalami demam neutropenia.¹⁷ Sebuah studi dari Bali bahkan melaporkan dominansi *Pseudomonas aeruginosa*, yang dapat menyebabkan kondisi sepsis yang berat pada anak dengan demam neutropenia.¹⁸

Data mayoritas bakteri penyebab mortalitas pada bakteremia yang dialami anak dengan leukemia, dapat menjadi dasar dalam pemilihan antibiotik.^{18,19} Golongan fluorokuinolon, terutama siprofloksasin yang digunakan sebagai antibiotik empiris untuk demam neutropenia, ternyata mulai menunjukkan resistensi terhadap bakteri GN penghasil ESBL.²⁰ Pilihan antibiotik yang masih cukup sensitif dan direkomendasikan oleh WHO untuk GN penghasil ESBL adalah golongan karbapenem.²¹

Selain penggunaan antibiotik empiris dan definitif, manajemen pencegahan juga penting dilakukan untuk mencegah terjadinya bakteremia. Akibat mekanisme *leaky gut* yang terjadi, higienitas makanan menjadi sangat penting untuk menurunkan angka transmisi dan kolonisasi bakteri GN yang multiresisten atau penghasil ESBL. Diet neutropenik menjadi salah satu manajemen diet yang disarankan untuk meminimalkan risiko sepsis selama periode neutropenia. Diet ini bertujuan untuk mengurangi masuknya bakteri ke dalam usus dan translokasi bakteri.²²

Hasil penelitian ini memiliki beberapa implikasi penting untuk manajemen pasien dan pengembangan terapi yang lebih efektif. Pertama, pemahaman yang lebih baik mengenai dominansi bakteri GN pada pasien leukemia akut dapat membantu dalam perencanaan strategi antibiotik empiris yang lebih tepat, terutama dalam pemilihan antibiotik yang efektif melawan bakteri GN penghasil ESBL. Kedua, implementasi program pencegahan infeksi, seperti edukasi tentang higienitas makanan dan penerapan diet neutropenik, harus ditingkatkan untuk mengurangi risiko infeksi

Selain itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif dalam mengatasi infeksi bakteri GN pada pasien leukemia akut. Pengembangan terapi yang menargetkan mekanisme "*leaky gut*" dan meningkatkan integritas barrier usus dapat menjadi salah satu strategi yang potensial. Penggunaan probiotik atau agen lain yang dapat memperbaiki mikrobiota usus dan menurunkan permeabilitas usus juga perlu dieksplorasi lebih lanjut

Secara keseluruhan, pendekatan multidisiplin yang melibatkan pencegahan, diagnosis dini, dan pengobatan yang tepat sangat penting untuk meningkatkan hasil klinis pasien anak dengan leukemia akut yang mengalami bakteremia. Implementasi kebijakan rumah sakit yang mendukung penggunaan antibiotik yang tepat dan pencegahan infeksi dapat berkontribusi secara signifikan dalam menurunkan mortalitas pada populasi pasien ini.

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan yang perlu diperhatikan. Pertama, desain retrospektif dapat menyebabkan bias dalam pengumpulan data dan analisis. Kedua, data yang diperoleh hanya berasal dari satu rumah sakit tersier sehingga hasilnya mungkin tidak dapat digeneralisasikan untuk populasi yang lebih luas.

Dengan demikian, penelitian di masa depan dapat dirancang untuk mengatasi keterbatasan-keterbatasan tersebut dan memberikan bukti yang lebih kuat dan komprehensif mengenai faktor-faktor yang memengaruhi mortalitas pada pasien leukemia akut dengan bakteremia.

Kesimpulan

Infeksi bakteri GN penghasil ESBL secara signifikan meningkatkan risiko mortalitas pada anak dengan leukemia akut yang mengalami bakteremia. Dominansi bakteri penyebab bakteremia yang meningkatkan risiko mortalitas dapat menjadi pertimbangan dalam melakukan manajemen pada pasien anak dengan leukemia yang mengalami bakteremia.

Daftar pustaka

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, dkk. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017;18:719-31.
2. Haileamlak A. The Challenge of Childhood Cancer in Developing Countries. *Ethiop J Health Sci* 2016;26:199-200.
3. Supriyadi E, Purwanto I, Widiastuti Z, dkk. Infection-related mortality and infection control practices in childhood acute myeloid leukemia in a limited resource setting: Experience with the Indonesian national protocol. *Belitung Nurs J* 2024;10:185-91.
4. Garniasih D, Susanah S, Sribudiani Y, dkk. The incidence and mortality of childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*

- 2022;17:e0269706.
5. Veerman AJP, Ritter J, Armytasari I, dkk. A province-wide childhood malignancy profiles in Indonesia (2010-2019): Yogyakarta Pediatric Cancer Registry. *Paediatrica Indonesiana* 2023;63:226-37.
 6. Klein K, van Litsenburg RRL, de Haas V, dkk. Causes of early death and treatment-related death in newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia: Recent experiences of the Dutch Childhood Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67:e28099.
 7. Nakamura K, Smyth MJ. Myeloid immunosuppression and immune checkpoints in the tumor microenvironment. *Cell Mol Immunol* 2020;17:1-12.
 8. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, dkk. Effect of levofloxacin prophylaxis on bacteremia in children with acute leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:995-1004.
 9. Paul M, Bhatia M, Rekha US, dkk. Microbiological profile of blood stream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care teaching hospital in Rishikesh, Uttarakhand. *J Lab Physicians* 2020;12:147-53.
 10. Hansen BA, Wendelbo O, Bruserud O, dkk. Febrile neutropenia in acute leukemia. epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020;12:e2020009.
 11. Yao JF, Li N, Jiang J. Clinical characteristics of bloodstream infections in pediatric acute leukemia: a single-center experience with 231 patients. *Chin Med J (Engl)* 2017;130:2076-81.
 12. Zhu Y, Yang R, Cai J, dkk. Septicemia after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in China: A multicenter study CCG-ALL-2015. *Cancer Med* 2020;9:2113-21.
 13. George PJ, Kumar RD, Reshna, dkk. What's more alarming? gram negative or gram positive bacteria in sepsis. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2019;57:100-3.
 14. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol* 2014;5:649.
 15. Song Y, Gyarmati P. Bacterial translocation in acute lymphocytic leukemia. *PLoS One* 2019;14:e0214526.
 16. Elhadi M, Khaled A, Msherghi A. Infectious diseases as a cause of death among cancer patients: a trend analysis and population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Infect Agent Cancer* 2021;16:72.
 17. Adrieanta A, Windiastuti E, Handryastuti S. Etiologi demam neutropenia pada anak dengan keganasan dan penggunaan skor Klasifikasi Rondonelli. *Sari Pediatri* 2014;16:229-35.
 18. Clearesta KE, Gustawan IW, Ketut A, dkk. Microbial blood culture patterns and antibiotic susceptibility in pediatric febrile neutropenia at Sanglah General Hospital Bali. *Bali Med J* 2022;11:962-9.
 19. Lv H, Ning B. Pathogenesis of bloodstream infection in children with blood cancer. *Exp Ther Med* 2013;5:201-4.
 20. Jobayer M, Afroz Z, Nahar SS, dkk. Antimicrobial susceptibility pattern of extended-spectrum beta-lactamases producing organisms isolated in a tertiary care hospital, Bangladesh. *Int J Appl Basic Med Res* 2017;7:189-92.
 21. Strich JR, Heil EL, Masur H. Considerations for empiric antimicrobial therapy in sepsis and septic shock in an era of antimicrobial resistance. *J Infect Dis* 2020;222(Suppl 2):S119-31.
 22. Pedretti L, Leardini D, Muratore E, dkk. Managing the risk of foodborne infections in pediatric patients with cancer: Is the neutropenic diet still an option? *Nutrients* 2024;16:966.