



Özgün Araştırma / Original Article

Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinde Febril Nötropeni: Klinik ve Mikrobiyolojik Değerlendirme

Leyla Sero¹, Murat Söker²

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 19.05.2026; Revizyon: 12.08.2026; Kabul Tarihi: 14.08.2026

Öz

Amaç: Bu çalışmada, akut lösemi tanılı pediatrik hastalarda kemoterapi ile ilişkili febril nötropeni (FN) ataklarında bakteriyemi sıklığının ve etken mikroorganizmaların belirlenmesi; bakteriyemi ve tedavi sonuçlarıyla ilişkili klinik özelliklerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2008–31 Aralık 2011 tarihleri arasında akut lösemi tanısıyla takip edilen çocuklarda gelişen FN atakları retrospektif olarak analiz edildi. Klinik ve mikrobiyolojik bulgular, tedavi yönetimi ve mortalite sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi ve takip süresince akut lösemi tanılı 50 çocukta gelişen toplam 260 FN atağı analiz edildi. Atakların %59,6'sında klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon saptandı. Bakteriyemi oranı %19,2 idi. İzole edilen etkenlerin %52'si Gram-pozitif bakteriler, %24'ü Gram-negatif bakteriler ve %14'ü fungal patojenlerdi. Başlangıç ampirik tedavisinde başarı oranı %56,5 olup atakların %41,2'sinde tedavi modifikasyonu gerekti. Derin nötropeni, yani mutlak nötrofil sayısının $<100/\text{mm}^3$ olması, tedavi başarısızlığı ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu ($p \leq 0,001$). Mortalite oranı %12 olarak saptandı.

Sonuç: Febril nötropeni, akut lösemili çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Lokal etken dağılımının ve klinik risk özelliklerinin bilinmesi, ampirik antimikrobiyal tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir. Derin nötropeni tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur ve klinik risk değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, bakteriyemi, febril nötropeni, pediatri, risk sınıflaması

DOI: 10.5798/dicletip.2037425

Yazışma Adresi / Correspondence: Leyla Sero, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye e-mail: ozlemlelasero@gmail.com

Febrile Neutropenia in Childhood Acute Leukemia: A Clinical and Microbiological Evaluation

Abstract

Objective: This study aimed to determine the frequency of bacteremia and causative microorganisms in chemotherapy-associated febrile neutropenia (FN) episodes in pediatric patients with acute leukemia and to evaluate clinical characteristics associated with bacteremia and treatment outcomes.

Methods: Febrile neutropenia episodes occurring in children with acute leukemia who were followed in the Pediatric Hematology-Oncology Clinic between January 1, 2008, and December 31, 2011, were retrospectively analyzed. Clinical and microbiological findings, antimicrobial treatment, and mortality outcomes were evaluated.

Results: A total of 260 FN episodes in 50 children with acute leukemia were analyzed. Clinically and/or microbiologically documented infection was detected in 59.6% of episodes, and the bacteremia rate was 19.2%. Of the isolated pathogens, 52% were Gram-positive bacteria, 24% were Gram-negative bacteria, and 14% were fungi. Initial empirical therapy was successful in 56.5% of episodes, whereas treatment modification was required in 41.2%. Profound neutropenia, defined as an absolute neutrophil count $<100/\text{mm}^3$, was significantly associated with treatment failure ($p<0.001$). Patient-level mortality was 12%.

Conclusion: Febrile neutropenia remains an important cause of morbidity and mortality in children with acute leukemia. Knowledge of local pathogen distribution and relevant clinical risk characteristics may help guide empirical antimicrobial therapy. Profound neutropenia was associated with treatment failure and should be considered during clinical risk assessment.

Keywords: Acute leukemia, bacteremia, febrile neutropenia, pediatrics, risk stratification.

GİRİŞ

Febril nötropeni (FN), hematolojik veya solid malignitesi olan pediatrik hastalarda sitotoksik kemoterapi sürecinde sık karşılaşılan, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyondur^{1,2}. Kemoterapiye bağlı mielosupresyon, hem nötrofil sayısını hem de nötrofil fonksiyonunu baskılayarak konak savunmasının kritik bir bileşenini zayıflatmakta ve hastaları bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirmektedir³. Bu süreçte ateş çoğu zaman enfeksiyonun tek klinik bulgusu olabilir; ampirik antimikrobiyal tedavide gecikme ise morbidite ve mortalite riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır⁴.

FN, tek ölçümde oral vücut sıcaklığının $\geq 38,3^\circ\text{C}$ olması veya vücut sıcaklığının en az bir saat süreyle $\geq 38,0^\circ\text{C}$ düzeyinde seyretmesi ile birlikte mutlak nötrofil sayısının (absolute neutrophil count, ANC) $<500/\text{mm}^3$ olması ya da 48 saat içinde bu eşiğin altına düşmesinin beklenmesi olarak tanımlanmaktadır². Klinik

seyir, kendiliğinden sınırlanan hafif enfeksiyonlardan ağır sepsis, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar uzanan geniş bir spektrumda görülebilmektedir^{4,5}.

Son yıllarda çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranlarının %80–85 düzeylerine ulaştığı bildirilmektedir. Bununla birlikte enfeksiyonlar, tedaviyle ilişkili morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmayı sürdürmektedir⁶. Antimikrobiyal direncin giderek yaygınlaşması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını zorunlu kılarken, antimikrobiyal yönetim ilkeleri ve çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışı açısından önemli endişeleri de beraberinde getirmektedir^{5,6}.

Risk sınıflaması, güncel FN yönetiminin temel unsurlarından biridir. Yüksek riskli hastalarda acil hastane yatışı, intravenöz geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve yakın klinik izlem gerekirken; seçilmiş düşük riskli hastalarda oral antibiyotik tedavisi ve erken taburculuk güvenli

bir yaklaşım olarak uygulanabilmektedir^{7,8}. Bu strateji, hasta güvenliğini korurken gereksiz hastane yatışlarını ve antibiyotik maruziyetini azaltmayı amaçlamaktadır^{3,9}.

Bu çalışmanın amacı, akut lösemi tanılı pediatrik hastalarda kemoterapi ile ilişkili FN ataklarında bakteriyemi sıklığını ve etken mikroorganizmaları belirlemek; bakteriyemi gelişimi, tedavi başarısı ve mortalite ile ilişkili klinik özellikleri değerlendirmek ve elde edilen bulguları güncel uluslararası rehberler ışığında yorumlamaktır.

YÖNTEMLER

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde yürütüldü. Çalışma kapsamında, 1 Ocak 2008 – 31 Aralık 2011 tarihleri arasında akut lösemi tanısıyla izlenen ve kemoterapi sırasında febril nötropeni (FN) atağı gelişen 0–18 yaş arası pediatrik hastalar değerlendirildi. Veriler; hasta dosyaları, elektronik hastane kayıtları, laboratuvar sonuçları, mikrobiyoloji raporları ve tedavi çizelgeleri geriye dönük olarak incelenerek elde edildi.

Dahil edilme kriterleri; 0–18 yaş arasında olmak, akut lenfoblastik lösemi (ALL) veya akut miyeloid lösemi (AML) tanısı ile izlenmek, kemoterapi almak ve çalışma döneminde en az bir FN atağı geçirmiş olmaktı. Her FN atağı bağımsız bir klinik olay olarak analiz edildi. ALL tanılı hastalara TR-ALL BFM 2000 protokolü, AML tanılı hastalara ise AML-BFM 93 protokolü uygulandı. Dışlama kriterleri; solid tümör tanısı, dış merkezde takip edilen hematolojik malignite ve temel klinik, mikrobiyolojik veya tedavi verilerinin eksik olması olarak belirlendi.

Febril nötropeni, tek ölçümde vücut sıcaklığının $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ olması veya en az bir saat süreyle $38,0\text{--}38,2^{\circ}\text{C}$ arasında seyretmesi ile birlikte mutlak nötrofil sayısının (absolute neutrophil count, ANC) $<500/\text{mm}^3$ olması ya da 24–48 saat içinde bu düzeyin altına düşmesinin beklenmesi olarak tanımlandı (1,2). Nötropeni şiddeti ANC

düzeyine göre sınıflandırıldı; ANC $<500/\text{mm}^3$ ağır nötropeni, ANC $<100/\text{mm}^3$ ise derin nötropeni olarak kabul edildi (4,5).

FN atakları klinik ve mikrobiyolojik bulgular temel alınarak üç kategoriye ayrıldı. Klinik veya laboratuvar olarak enfeksiyon odağı gösterilemeyen ve mikrobiyolojik etken saptanmayan ataklar “nedeni bilinmeyen ateş” (NBA) olarak tanımlandı. Klinik veya radyolojik olarak enfeksiyon odağı saptanmasına rağmen mikrobiyolojik doğrulama sağlanamayan ataklar “klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon” (KTİ) olarak kabul edildi. Kan kültüründen veya klinik olarak anlamlı bir enfeksiyon odağından etken patojenin izole edildiği ataklar ise “mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon” (MTİ) olarak sınıflandırıldı^{1,4,10}.

Her FN atağının başlangıcında tıbbi öykü, fizik muayene bulguları, vital parametreler ve enfeksiyona ait klinik bulgular değerlendirildi. Başvuru sırasında ateş, mukozit, diyare, hipotansiyon, tifilit, solunum semptomları ve kateter ilişkili enfeksiyon bulguları kaydedildi. Organ disfonksiyonu kardiyovasküler, solunum, renal ve hepatik disfonksiyon olarak ayrı değişkenler halinde değerlendirildi. Kardiyovasküler disfonksiyon hipotansiyon, sıvı resüsitasyonu gereksinimi veya vazoaktif ilaç ihtiyacı; solunum disfonksiyonu ise oksijen tedavisi, noninvaziv ventilasyon veya invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi olarak tanımlandı. Sepsis, enfeksiyona bağlı yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu; septik şok ise sepsise eşlik eden kardiyovasküler disfonksiyon varlığı olarak kabul edildi.

Laboratuvar değerlendirmesi tam kan sayımı, ANC, trombosit sayısı, biyokimyasal parametreler, tam idrar analizi ve mikrobiyolojik kültürleri içeriyordu. Her FN atağında en az iki set kan kültürü alındı. Klinik olarak gerekli görülen durumlarda idrar kültürü ve şüpheli enfeksiyon odaklarından ek kültürler temin edildi. Kan kültürleri otomatik kan kültür sistemi kullanılarak işlendi. Pozitif

kan kültürleri klinik bulgularla birlikte değerlendirilerek gerçek enfeksiyon ile olası kontaminasyon ayrımı yapıldı. İzole edilen mikroorganizmalar Gram-pozitif bakteriler, Gram-negatif bakteriler, mantarlar ve diğer patojenler olarak sınıflandırıldı.

Her FN atağı klinik ve laboratuvar özellikler temel alınarak düşük veya yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. Risk değerlendirmesinde hastalık tipi ve hastalık durumu, nötropeni derinliği, beklenen nötropeni süresi, klinik stabilite, organ disfonksiyonu varlığı, santral venöz kateter veya port kateter varlığı, mukozit ve bakteriyemi açısından öngördürücü olabilecek faktörler dikkate alındı. Başlangıç ampirik antimikrobiyal tedavisi, kullanılan tedavi spektrumuna göre değerlendirildi. Piperasilin-tazobaktam veya sefepim gibi birinci basamak antipsödomonal beta-laktamları içeren rejimler standart spektrumlu ampirik tedavi olarak; karbapenem, aminoglikozid veya dirençli Gram-pozitif patojenlere yönelik glikopeptid içeren rejimler ise genişletilmiş spektrumlu ampirik tedavi olarak kabul edildi^{4,5}.

Kayıt altına alınan değişkenler yaş, cinsiyet, primer lösemi tanısı, risk grubu, atak sırasındaki hastalık evresi, santral venöz kateter veya port kateter varlığı, profilaktik antimikrobiyal kullanımı, başlangıç ampirik tedavisi, tedavi modifikasyonu gereksinimi, mikrobiyolojik kültür sonuçları, ateş süresi, nötropeni süresi, hastanede yatış süresi ve mortalite idi. Birincil sonlanım ölçütü FN atakları sırasında bakteriyemi gelişmesiydi. İkincil sonlanım ölçütleri ise tanımlanmış enfeksiyon varlığı, tedavi modifikasyonu gereksinimi, ateş ve nötropeni süresi, yatış süresi, glikopeptid veya antifungal tedavi eklenmesi ve FN atağı sırasında mortalite olarak belirlendi.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics version 22.0 yazılımı kullanılarak yapıldı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD). Sürekli değişkenler

dağılım özelliklerine göre ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan ve aralık olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. İki grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi veya Fisher kesin testi uygulandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma, yerel Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13 Ocak 2012 tarihinde, 368 sayılı karar ile onaylandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Retrospektif tasarımı nedeniyle bireysel bilgilendirilmiş onam gerekliliği etik kurul tarafından kaldırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya, 2008–2011 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda akut lösemi tanısı ile takip ve tedavi edilen 50 hasta dahil edildi. Bu hastalarda toplam 260 febril nötropeni (FN) atağı retrospektif olarak incelendi. Hastaların 28'i (%56) kız, 22'si (%44) erkekti ve erkek/kız oranı 0,79 olarak hesaplandı. Ortanca yaş 67,0 ay, ortalama yaş ise $71,78 \pm 39,77$ ay idi; yaş aralığı 9–162 ay arasında değişmekteydi.

Tanı dağılımına göre hastaların 20'si (%40) akut lenfoblastik lösemi-mediyan risk grubu (ALL-MRG), 14'ü (%28) ALL-yüksek risk grubu (ALL-HRG), 11'i (%22) ALL-standart risk grubu (ALL-SRG) ve 5'i (%10) akut miyeloblastik lösemi (AML) tanısı taşımaktaydı. FN atakları en sık ALL-HRG grubunda gözlemlendi (%41,2). Hasta başına düşen ortalama FN atağı sayısı $6,71 \pm 3,19$ idi; atak sayısı 1–15 arasında değişmekteydi. Ortalama yatış süresi $17,70 \pm 14,83$ gün, ortalama nötropeni süresi $5,81 \pm 4,62$ gün ve ortalama ateş süresi $2,75 \pm 3,67$ gün olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri ve tanı gruplarına göre FN atak dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve tanı gruplarına göre febril nötropeni ataklarının dağılımı

Değişken	n	%
Cinsiyet		
Kız	28	56,0
Erkek	22	44,0
Yaş (ay), ort ± SS (min–maks)	71,78 ± 39,77 (9–162)	
Primer tanı		
ALL-SRG	11	22,0
ALL-MRG	20	40,0
ALL-HRG	14	28,0
AML	5	10,0
Toplam FN atağı	260	100
FN atağının tanı grubuna göre dağılımı		
ALL-HRG	107	41,2
ALL-MRG	84	32,3
ALL-SRG	48	18,5
AML	21	8,1
Hasta başına ortalama atak sayısı, ort ± SS (min–maks)	6,71 ± 3,19 (1–15)	
Ortalama yatış süresi (gün), ort ± SS (min–maks)	17,70 ± 14,83 (1–91)	
Ortalama nötropeni süresi (gün), ort ± SS (min–maks)	5,81 ± 4,62 (1–26)	
Ortalama ateş süresi (gün), ort ± SS (min–maks)	2,75 ± 3,67 (1–33)	

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi; AML: Akut Miyeloblastik Lösemi; SRG: Standart Risk Grubu; MRG: Medyan Risk Grubu; HRG: Yüksek Risk Grubu; FN: Febril Nötropeni; ort: ortalama; SS: standart sapma; min–maks: minimum–maksimum.

Not: Kategorik değişkenler n (%) olarak, sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur.

Toplam 260 FN atağının 155'inde (%59,6) klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon odağı saptanırken, 105 atak (%40,4) nedeni bilinmeyen ateş (NBA) olarak değerlendirildi. Enfeksiyon kategorilerine göre atakların 50'si (%19,2) mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon (MTİ), 105'i (%40,4) ise klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon (KTİ) olarak sınıflandırıldı. Nötropeni başlangıç paterni atakların %51,2'sinde ani, %42,7'sinde derin ve %6,2'sinde uzun süreli olarak belirlendi. Atakların %45,8'inde başlangıç mutlak nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$ idi. Tedavi başlangıcında atakların %79,2'sinde ateş mevcuttu.

Port kateter kullanımı atakların %43,1'inde

saptandı. Port kateteri olan ataklarda bakteriyemi görülme oranı, port kateteri olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$). Profilaktik antibiyotik ve/veya antifungal kullanımı atakların %83,5'inde mevcuttu; en sık uygulanan profilaksi ko-trimoksazol ve asiklovir kombinasyonuydu (%74,6). Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) atakların %32,7'sinde kullanıldı. KTİ saptanan 105 atakta en sık enfeksiyon odağı solunum sistemi idi (%47,6); bunu gastrointestinal sistem (%21,9) ve genitoüriner sistem (%19,0) enfeksiyonları izledi. FN ataklarının klinik ve mikrobiyolojik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo II: Febril Nötropeni Ataklarının Klinik ve Mikrobiyolojik Özellikleri (n=260)

Özellik	n	%
Enfeksiyon kategorisi		
Mikrobiyolojik tanımlı enfeksiyon (MTİ)	50	19,2
Klinik tanımlı enfeksiyon (KTİ)	105	40,4
Nedeni bilinmeyen ateş (NBA)	105	40,4
Nötropeni başlangıç durumu		
Ani	133	51,2
Derin	111	42,7
Uzun	16	6,2
Başlangıç mutlak nötrofil sayısı (/mm ³)		
< 100	119	45,8
100–500	86	33,1
500–1000	55	21,2
Ateşli başlangıç	206	79,2
Port kateter kullanımı	112	43,1
G-CSF kullanımı	85	32,7
Profilaksi durumu		
Profilaksi alan	217	83,5
Ko-trimoksazol + Asiklovir	194	74,6
Ko-trimoksazol + Asiklovir + Flukonazol	19	7,3
Diğer (antitüberküloz, oseltamivir)	4	1,5
Enfeksiyon odağı (KTİ olan 105 atak)		
Solunum sistemi enfeksiyonu	50	47,6
Gastrointestinal sistem enfeksiyonu	23	21,9
Genitoüriner sistem enfeksiyonu	20	19,0
Sepsis	17	16,2
Kateter tünel enfeksiyonu	11	10,5
Sinopulmoner / dış apsesi	11	10,5
Yumuşak doku enfeksiyonu	8	7,6
Tifilit	2	1,9
Hastalık evresi (atak bazında)		
Remisyon	183	70,4
Yeni tanı	47	18,1
Relaps / Refrakter	30	11,5

MTİ: Mikrobiyolojik tanımlı enfeksiyon; KTİ: Klinik tanımlı enfeksiyon; NBA: Nedeni bilinmeyen ateş; G-CSF: Granülosit-koloni stimüle edici faktör.

Kan kültüründe üreme toplam 50 atakta (%19,2) saptandı. İzole edilen etkenlerin çoğunluğunu

Gram-pozitif bakteriler oluşturdu (%52). En sık izole edilen patojen metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok (MRKNS) idi (%28). Gram-negatif bakteriler 12 atakta (%24) izole edildi ve bu grupta en sık saptanan etken *Escherichia coli* idi (%10). Mantar üremesi 7 atakta (%14) görüldü ve tüm fungal etkenler *Candida* spp. olarak tanımlandı. Kan dolaşımı enfeksiyonu saptanan 50 ataktan yalnızca birinde (%2) vankomisin direnci belirlendi; bu atakta etken linezolide duyarlı *Staphylococcus aureus* idi. Kan kültürü dışındaki diğer kültürlerde, 19 atakta gayta, idrar, port kateter veya balgam örneklerinde üreme saptandı. Kan kültüründen izole edilen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo III: Bakteriyemili Atakların Kan Kültüründen İzole Edilen Mikroorganizmalar (n=50 atak)

Etken	Atak sayısı	%
Gram-pozitif bakteriler (toplam)	26	52,0
Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok	14	28,0
<i>Streptococcus</i> spp.	4	8,0
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	3	6,0
<i>Enterococcus</i> spp.	2	4,0
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	4,0
<i>Bacillus</i> spp.	1	2,0
Gram-negatif bakteriler (toplam)	12	24,0
<i>Escherichia coli</i>	5	10,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	4,0
<i>Salmonella</i> spp.	2	4,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2,0
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	2,0
Mantar (toplam)	7	14,0
<i>Candida</i> spp.	7	14,0
Mikst flora (toplam)	5	10,0
Genel toplam	50	100

Vankomisine direnç yalnızca bir atakta (%2,0) saptanmış olup söz konusu izolat linezolide duyarlı bulunmuştur.

Febril nötropeni tedavisinde atakların %65'inde kombine antibiyotik tedavisi, %35'inde ise monoterapi uygulandı. En sık tercih edilen

başlangıç rejimi karbapenem + aminoglikozid + glikopeptid kombinasyonuydu (%32,7). Bunu karbapenem + aminoglikozid kombinasyonu (%25,4) ve karbapenem monoterapisi (%23,5) izledi. Kombine tedavi kapsamında 164 atakta (%63,1) aminoglikozid, 101 atakta (%38,8) glikopeptid kullanıldı. Beş ila yedi günden uzun süren ateş varlığında 43 atakta (%16,5) antifungal, 18 atakta (%6,9) ise antiviral tedavi eklendi.

Atakların %42,7'sinde en az bir risk faktörü mevcuttu. En sık saptanan risk faktörleri organ fonksiyon bozukluğu (%30,4), mukozit (%30,0),

diyare (%26,2) ve hipotansiyondu (%22,3). Tedavi sonuçları değerlendirildiğinde, atakların %56,5'inde başlangıç ampirik tedavisinin yeterli olduğu, %41,2'sinde tedavi modifikasyonu gerektiği ve %2,3'ünde tedaviye yanıtızsızlık geliştiği saptandı. Tedaviye yanıtızsızlık gelişen 6 atağın tamamı ALL-HRG grubundaydı. Derin nütropeni ile başlayan ataklarda tedavi başarısı, ani ve uzun süreli nütropeni ile başlayan ataklara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p \leq 0,001$). Başlangıç ampirik tedavi seçenekleri, eklenen ajanlar, risk faktörleri ve tedavi sonuçları Tablo 4'te ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo IV: Uygulanan Ampirik Tedaviler, Risk Faktörleri ve Tedavi Sonuçları (n=260)

Parametre	n	%
Başlangıç ampirik tedavi		
Karbapenem + Aminoglikozid + Glikopeptid	85	32,7
Karbapenem + Aminoglikozid	66	25,4
Karbapenem (monoterapi)	61	23,5
3. Kuşak Sefalosporin (monoterapi)	15	5,8
Diğer kombinasyonlar	33	12,7
Tedaviye eklenen ajanlar		
Aminoglikozid eklenen	164	63,1
Glikopeptid eklenen	101	38,8
Antifungal eklenen ($\geq 5-7$. gün ateş)	43	16,5
Antiviral eklenen	18	6,9
Risk faktörleri (en az biri mevcut)	111	42,7
Organ fonksiyon bozukluğu	79	30,4
Mukozit	78	30,0
İshal	68	26,2
Hipotansiyon	58	22,3
Yoğun bakım ihtiyacı	34	12,7
Tedavi sonucu		
Başlangıç ampirik tedavi ile başarılı	147	56,5
Modifikasyonla başarılı	107	41,2
Tedaviye yanıtızsız	6	2,3
Tedavi başarısı: nütropeni başlangıcına göre		
Ani (n=133): başarılı / modif. başarılı / başarısız	92 / 41 / 0	$p \leq 0,001$
Derin (n=111): başarılı / modif. başarılı / başarısız	47 / 58 / 6	
Uzun (n=16): başarılı / modif. başarılı / başarısız	8 / 8 / 0	

p değeri nötropeni başlangıç durumuna göre tedavi başarısı karşılaştırması için verilmiştir (ki-kare analizi).

Klinik parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalı analizi Tablo 5'te verilmiştir. Bakteriyemi saptanan ataklarda yatış süresi, nötropeni süresi ve ateş süresi bakteriyemi saptanmayan ataklara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundu. Bakteriyemili ataklarda ortalama yatış süresi 27,58±18,58 gün iken bakteriyemi olmayan ataklarda 15,34±12,76 gündü. Ortalama

nötropeni süresi sırasıyla 8,68±6,02 gün ve 5,12±3,94 gün; ortalama ateş süresi ise 5,12±6,23 gün ve 2,18±2,44 gün olarak bulundu (tümü için $p \leq 0,001$). Bakteriyemi saptanan atakların görüldüğü hastalarda ortalama yaş, bakteriyemi saptanmayanlara göre daha düşüktü (59,14±36,38 ay ve 74,79±40,04 ay; $p=0,011$).

Tablo V: Seçilmiş Klinik Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırmalı Analizi

5a. Bakteriyemi varlığına ve mortaliteye göre karşılaştırma

Parametre	Bakteriyemi yok (n=210)	Bakteriyemi var (n=50)	Yaşayan (n=254)	Ölen (n=6)
Yatış süresi (gün)	15,34 ± 12,76	27,58 ± 18,58	17,60 ± 14,76	21,83 ± 19,03
Nötropeni süresi (gün)	5,12 ± 3,94	8,68 ± 6,02	5,72 ± 4,60	9,67 ± 4,46
Ateş süresi (gün)	2,18 ± 2,44	5,12 ± 6,23	2,72 ± 3,67	4,00 ± 4,05
Yaş (ay)	74,79 ± 40,04	59,14 ± 36,38	72,15 ± 39,08	55,83 ± 38,57
p değeri	$\leq 0,001$ (yatış, nötropeni, ateş); 0,011 (yaş)		0,027 (nötropeni)	

5b. Enfeksiyon kategorisine göre karşılaştırma

Parametre	MTİ (n=50)	KTİ (n=105)	NBA (n=105)
Yatış süresi (gün)	26,61 ± 18,57	16,01 ± 12,84	15,04 ± 13,05
Nötropeni süresi (gün)	8,53 ± 6,05	5,99 ± 4,53	4,30 ± 3,05
Ateş süresi (gün)	5,14 ± 6,24	2,50 ± 2,91	1,83 ± 1,66
Yaş (ay)	58,53 ± 36,24	71,15 ± 36,55	78,83 ± 43,00
p değeri	MTİ vs. KTİ ve NBA: $\leq 0,001$ (yatış, nötropeni, ateş); 0,014 (yaş)		

5c. Hastalık evresine göre karşılaştırma

Parametre	Yeni tanı (n=47)	Remisyon (n=183)	Relaps/Ref. (n=30)
FN atak sayısı (ort ± SS)	5,57 ± 2,86	6,60 ± 3,06	9,17 ± 3,31
Yatış süresi (gün)	28,19 ± 16,49	15,25 ± 13,40	16,17 ± 13,75
Nötropeni süresi (gün)	7,47 ± 5,76	5,41 ± 4,23	5,63 ± 4,46
Ateş süresi (gün)	3,49 ± 3,53	2,51 ± 3,69	3,00 ± 3,75
p değeri	$\leq 0,001$ (atak sayısı, relaps/ref. > diğerleri); $\leq 0,001$ (yatış, yeni tanı > diğerleri); 0,036 (ateş)		

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. MTİ: Mikrobiyolojik tanımlı enfeksiyon; KTİ: Klinik tanımlı enfeksiyon; NBA: Nedeni bilinmeyen ateş; Ref.: Refrakter; ort: ortalama; SS: standart sapma. İstatistiksel analizler Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile gerçekleştirilmiştir.

Mortalite açısından değerlendirildiğinde, çalışma süresince 6 hasta kaybedildi ve hasta düzeyinde mortalite oranı %12 olarak hesaplandı. Kaybedilen hastaların tamamı ALL-

HRG grubundaydı. Kaybedilen hastalarda mortaliteyi bağımsız olarak açıklayabilecek ek bir komorbid hastalık saptanmadı. Atak düzeyinde değerlendirildiğinde mortalite 6

atakta (%2,3) gözlendi. Kaybedilen hastalarda nötropeni süresi, yaşayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundu (9,67±4,46 gün ve 5,72±4,60 gün; p=0,027). FN atak sayısı, yatış süresi, yaş ve ateş süresi açısından ölen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Enfeksiyon kategorilerine göre yapılan analizde, MTİ grubunda yatış süresi, nötropeni süresi ve ateş süresi KTİ ve NBA gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde daha uzundu (p≤0,001). Hastalık evresi ile klinik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde, relaps/refrakter grupta ortalama FN atak

sayısının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptandı (9,17±3,31). Yeni tanı grubunda ise ortalama yatış süresi en uzun bulundu (28,19±16,49 gün). Her iki karşılaştırmada da fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p≤0,001).

Bireysel hasta düzeyinde yapılan değerlendirmede, kaybedilen hastaların tamamında FN atağının derin nötropeni ile başladığı görüldü. Bu hastaların dördünde NBA, ikisinde ise MTİ mevcuttu. Relaps/refrakter hastalık oranı kaybedilen hastalar arasında yüksekti (%66,6). Mortaliteye ilişkin karşılaştırmalı analiz ve bireysel hasta özellikleri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo VI: Mortalite: Yaşayan-Ölen Karşılaştırması ve Kaybedilen Hastaların Klinik Özeti

6a. Yaşayan ve ölen hastaların klinik parametreler açısından karşılaştırılması

Parametre	Yaşayan (n=254 atak)	Ölen (n=6 atak)	p
FN atak sayısı (ort ± SS)	6,69 ± 3,15	7,50 ± 4,97	0,690
Yatış süresi (gün)	17,60 ± 14,76	21,83 ± 19,03	0,586
Yaş (ay)	72,15 ± 39,08	55,83 ± 38,57	0,341
Nötropeni süresi (gün)	5,72 ± 4,60	9,67 ± 4,46	0,027
Ateş süresi (gün)	2,72 ± 3,67	4,00 ± 4,05	0,396

6b. Kaybedilen hastaların bireysel klinik özeti (n=6)

Olgu	Yaş (ay)	Cin.	Evre	Nötr. süresi / başlangıç	Enf. türü	Etken MO	Tedavi / modifikasyon
1	31	E	Remisyon	6 gün / derin	NBA	—	Meropenem + Amikasin
2	110	K	Relaps/Ref.	15 gün / derin	NBA	—	Sefoperazon + Amikasin → + Vankomisin
3	42	K	Yeni tanı	13 gün / derin	MTİ	Acinetobacter	Meropenem + Amikasin → + Vankomisin + Metronidazol + Antifungal + Antiviral
4	99	K	Relaps/Ref.	3 gün / derin	NBA	—	Meropenem + Amikasin → + Vankomisin
5	19	K	Relaps/Ref.	11 gün / derin	MTİ	MRKNS	Meropenem + Amikasin → modifikasyon
6	34	E	Relaps/Ref.	10 gün / derin	NBA	—	Meropenem + Amikasin → + Vankomisin + Metronidazol + Antifungal

Tüm olgular ALL-HRG tanılı olup tüm ataklar derin nötropeni başlangıçlıdır. E: erkek; K: kız; Cin.: cinsiyet; Nötr.: nötropeni; Enf.: enfeksiyon; MTİ: mikrobiyolojik tanımlı enfeksiyon; NBA: nedeni bilinmeyen ateş; MRKNS: metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok; Ref.: refrakter; MO: mikroorganizma. p değerleri Mann-Whitney U testi ile hesaplanmıştır; anlamlılık düzeyi p < 0,05.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, 2008-2011 yılları arasında takip edilen 50 akut lösemili çocukta toplam 260 FN atağı retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta başına düşen ortalama 6,71 atak ve atakların %41,2'sinin ALL-HRG grubunda saptanması, yoğun kemoterapi protokollerine maruz kalan yüksek riskli hastalarda FN yükünün belirgin biçimde daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır. Türkiye'den yürütülen çok merkezli bir retrospektif çalışmada Erbaş ve ark., akut lösemili çocuklarda 10 yıllık süreçte 450 FN atağını değerlendirmiş; relaps/refrakter hastalığın ağır komplikasyonlar için bağımsız risk faktörü olduğunu ve yüksek riskli grupta atak yükünün belirgin biçimde yüksek seyrettiğini bildirmiştir¹¹. Benzer biçimde, 2025 yılında yayımlanan Japon tek merkez kohort çalışmasında tüm hematolojik maligniteli pediatrik hastalardaki kan kültürü pozitiflik oranı %8,3 olarak saptanmış; lösemili vakaların FN yükünün en fazla olduğu grubu oluşturduğu bildirilmiştir¹².

Çalışmamızda bakteriyemi oranı %19,2 olarak saptanmıştır. Bu oran, pediatrik hematolojik onkoloji literatüründe bildirilen %10-30 aralığıyla uyumludur^{13,14}. Sung ve ark. tarafından yapılan sistematik bir derlemede, pediatrik ALL tanılı hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) insidansının %27, AML'de ise %48 düzeyinde olduğu özetlenmiştir¹³. Çalışmamızdaki görece daha düşük bakteriyemi oranı, hastaların büyük çoğunluğunun (%70,4) remisyon döneminde bulunmasına ve atakların %83,5'inde profilaktik ko-trimoksazol kullanılmış olmasına bağlanabilir. Nitekim 2023 tarihli pediatrik FN kılavuzu, yüksek riskli hastalarda antimikrobiyal profilaksinin uygun koşullarda bakteriyemi riskini azaltabileceğini vurgulamaktadır¹.

Etken mikroorganizma dağılımı incelendiğinde, Gram-pozitif bakterilerin %52 ile baskın olduğu ve en sık saptanan patojenin MRKNS (%28)

olduğu görülmektedir. Bu bulgu, pediatrik onkoloji servislerinde Gram-pozitif organizmaların —özellikle koagülaz negatif stafilokokların— önde gelen kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olmaya devam ettiğini gösteren çok sayıda çalışmayla örtüşmektedir^{12,15}. Almanya'dan Ammann ve ark.nın 1993-2012 yıllarını kapsayan tek merkez kohortunda da Gram-pozitif etkenler (%64), Gram-negatiflere (%36) kıyasla belirgin üstünlük sergilemiştir¹⁵. Gram-negatif grupta E. coli'nin en yaygın etken olması (%10), gastrointestinal mukozal bariyer bütünlüğünün kemoterapiyle bozulduğu hastalarda beklenen bir bulgudur. Tayland'dan Jungrungrueng ve ark., benzer hasta grubunda Gram-negatif bakterilerin dirençli suşlar açısından daha yüksek risk taşıdığını ve ilaç dirençli Gram-negatif enfeksiyonların mortalite ile anlamlı ilişkili olduğunu raporlamıştır¹⁶. Mantar üremesi %14 oranında saptanmış olup tamamı Candida spp. kökenlidir; bu oran, yoğun kemoterapi alan pediatrik lösemi serilerinde bildirilen aralıkla (%10-20) uyumludur^{1,17}.

Çalışmamızda port kateter kullanan grupta bakteriyemi görülme oranının daha yüksek olduğu saptanmış ($p<0,05$) ve en sık izole edilen etkenin MRKNS (%48) olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, santral venöz kateter (SVK) kullanımıyla koagülaz negatif stafilokokların neden olduğu kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu arasındaki köklü ilişkiyi desteklemektedir^{18,19}. Kara ve ark., pediatrik FN'li hastalarda SVK varlığının ve önceki üç ay içinde kateter kültürü pozitifliğinin bakteriyemi riskini artırdığını göstermiştir¹⁹. Öte yandan port kateter kullanımı ile mortalite arasında bu çalışmada istatistiksel anlamlı ilişki saptanmaması, ölüm olaylarının sayıca azlığıyla açıklanabilir; ancak kateter yönetimine ilişkin titiz protokollerin uygulanmasının önemi bu bulguyla da teyit edilmektedir^{18,19}.

Nötropeninin başlangıç durumu, bu çalışmada tedavi başarısı üzerinde belirleyici bir etken

olarak öne çıkmaktadır. Derin başlangıçlı nötropenisi olan atakların yalnızca %42,3'ünde başlangıç ampirik tedaviyle başarı sağlanabilirken ani başlangıçlı grupta bu oran %69,2'ye yükselmiştir ($p \leq 0,001$). 2023 tarihli pediatrik FN kılavuzu, derin ve uzun süreli nötropeninin yüksek riskli klinik bir kategori oluşturduğunu, bu hastalarda geniş spektrumlu ampirik tedavinin gecikmeksizin başlanması gerektiğini ve tedavi yanıtının yakından izlenmesini önermektedir¹. Russo ve ark.nın derleme çalışmasında da derin nötropeni dönemlerinde ampirik tedavi başarısızlık oranının anlamlı biçimde arttığı ve bu hastalarda erken tedavi modifikasyonu ile yoğun bakım desteğine olan gereksinimin yükseldiği vurgulanmıştır¹⁷.

Başlangıç ampirik tedavide karbapenem içeren rejimler baskın olmuştur; atakların %81,6'sı karbapenem bazlı kombinasyonlarla tedavi edilmiştir. Bu yaklaşım, derin nötropeni, yüksek lösemi riski ve bölgesel antimikrobiyal direnç profili göz önünde bulundurulduğunda anlam kazanmaktadır; ancak güncel uluslararası rehberler, hemodinamik açıdan stabil yüksek riskli hastalarda antipseudomonal beta-laktam veya dördüncü kuşak sefalosporin monoterapisini ön planda önermektedir^{1,17}. Karbapenemlerin birinci basamak seçenek olarak tercih edilmesi, gereksiz geniş spektrum kullanımını artırabilmekte ve dirençli organizmaların seçilmesi riskini beraberinde getirmektedir. Nitekim Türkiye gibi Gram-negatif direnç sıklığının yüksek olduğu merkezlerde yürütülen çalışmalar, meropenem içeren kombinasyonların yaygınlığını ve bu uygulamanın bölgesel epidemiyolojik baskıyla doğrudan ilişkisini göstermektedir^{11,17}.

Klinik parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında mikrobiyolojik tanımlı enfeksiyon (MTİ) ataklarında yatış süresinin (26,61 gün), nötropeni süresinin (8,53 gün) ve ateş süresinin (5,14 gün) klinik tanımlı enfeksiyon ile nedeni bilinmeyen ateş

gruplarına kıyasla anlamlı biçimde uzun olduğu saptanmıştır ($p \leq 0,001$). Bu bulgu, doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonlarının klinik ağırlığını ve yatış süresine olan etkisini vurgulayan literatür verileriyle örtüşmektedir^{13,14}. Benzer biçimde, bakteriyemi varlığı yatış, nötropeni ve ateş sürelerinin anlamlı uzamasıyla ilişkili bulunmuştur ($p \leq 0,001$). Daha genç yaştaki hastalarda bakteriyemi oranının daha yüksek olması (59,14 ay'a karşın 74,79 ay, $p=0,011$) olası immün olgunlaşma eksikliğini ve daha yoğun kemoterapi gereksinimi taşıyan erken tanı yaşıyla ilişkili biyolojik duyarlılık farklılıklarını yansıtır olabilir^{1,16}.

Hastalık evresiyle ilgili analizde relaps/refrakter gruptaki hastaların ortalama FN atak sayısının diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu (9,17 atağa karşın remisyona grubunda 6,60, $p \leq 0,001$), yeni tanı grubunda ise ortalama yatış süresinin en uzun seyrettiği (28,19 gün, $p \leq 0,001$) dikkat çekmektedir. Relaps veya refrakter hastalık varlığı, daha yoğun kemoterapi ve kemik iliği rezervinin tükenmesiyle ilişkili olduğundan bu bulgu beklenen bir klinik yansımadır^{1,11}. Benzer şekilde literatürde aktif veya remisyonda olmayan hastalığın FN komplikasyonlarının en güçlü öngördürücülerinden biri olduğunu vurgulamış; bu gruptaki hastalarda septik komplikasyon sıklığının altı kata kadar yükseklediğini aktarılmıştır^{17,20}.

Mortalite oranı %12 olarak saptanmış olup ölen altı hastanın tamamı ALL-HRG tanılıdır ve tüm ataklar derin nötropeni başlangıçlıdır. İstatistiksel analizde yalnızca nötropeni süresinin mortalite ile anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür (9,67 güne karşı 5,72 gün, $p=0,027$). Erbaş ve ark. relaps/refrakter malignite ve yüksek CRP değerinin mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiş; uzamış nötropeniye de ağır komplikasyonlarla ilişkili bir parametre olarak tanımlamıştır¹¹. Bu çalışmada kaybedilen hastalarda relaps/refrakter evre oranının

%66,6 olması söz konusu bulguyu destekler niteliktedir. 2023 tarihli pediatrik FN kılavuzu, klinik açıdan stabil olmayan yüksek riskli hastalarda ampirik antibiyoterapinin ilk saatten itibaren başlanmasını ve yoğun bakım değerlendirmesinin gecikmeksizin yapılmasını önermektedir¹.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Retrospektif tek merkez tasarımı, eksik veri riski ve hasta sayısının görece azlığı başlıca sınırlılıklar arasında sayılabilir. Bunun yanı sıra çalışma dönemi (2008-2011), güncel antimikrobiyal direnç örüntülerini ve günümüz kılavuz önerilerini tam olarak yansıtmamaktadır. Bununla birlikte, kaynakların kısıtlı olduğu yüksek riskli hasta gruplarında gerçek dünya verisi sunması ve uzun bir izlem süresini kapsaması çalışmanın güçlü yönleri arasındadır. Sonuç olarak bu çalışma, pediatrik akut lösemide FN yönetiminde derin nötropeni, port kateter kullanımı ve relaps/refrakter hastalık durumunun olumsuz klinik seyirle ilişkili özellikler olduğunu göstermektedir. Güncel risk temelli yaklaşımların ve antimikrobiyal yönetim ilkelerinin bölgesel epidemiyoloji ile entegre edilerek uygulanması, gereksiz geniş spektrum antibiyotik kullanımını kısıtlamak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek açısından kritik önem taşımaktadır^{1,17}.

SONUÇ

Akut lösemili pediatrik hastalarda FN ataklarının %19,2'sinde bakteriyemi saptanmış ve Gram-pozitif bakteriler baskın etkenler olmuştur. Port kateter kullanımı bakteriyemiyle, derin nötropeni tedavi başarısızlığıyla ve uzamış nötropeni mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, klinik risk değerlendirmesinin ve lokal mikrobiyolojik verilerin ampirik tedavi seçiminde dikkate alınmasının önemini desteklemektedir.

Etik Kurul Kararı: Çalışma, yerel Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13 Ocak 2012 tarihinde, 368 sayılı karar ile onaylandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Retrospektif tasarımı nedeniyle bireysel bilgilendirilmiş onam gerekliliği etik kurul tarafından kaldırıldı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

KAYNAKLAR

1. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1774-85.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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-e93.
3. Cennamo F, Masetti R, Largo P, et al. Update on Febrile Neutropenia in Pediatric Oncological Patients Undergoing Chemotherapy. *Children (Basel).* 2021;8(12):1086.
4. Thursky KA, Singh N, Slavin MA, et al. Australasian Neutropenic Fever Guidelines Steering Committee. Introduction to the 2024 Consensus Guidelines for the Management of Neutropenic Fever in Patients with Cancer: Principles & Practice of Neutropenic Fever. *Intern Med J.* 2025;55(suppl 7):9-19.
5. Haeusler GM, Phillips R, Slavin MA, et al. Re-evaluating and recalibrating predictors of bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. *EClinicalMedicine.* 2020;23:100394.
6. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2938-48.

7. Ammann RA, Simon A, de Bont ES. Low risk episodes of fever and neutropenia in pediatric oncology: Is outpatient oral antibiotic therapy the new gold standard of care? *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(3):244-247.
8. Manji A, Beyene J, Dupuis LL, et al. Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children--a systematic review of prospective trials. *Support Care Cancer*. 2012;20(6):1135-45.
9. Orme LM, Babl FE, Barnes C, et al. Outpatient versus inpatient IV antibiotic management for pediatric oncology patients with low risk febrile neutropenia: a randomised trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(8):1427-33.
10. Sandherr M, Stemler J, Schalk E, et al. 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients with solid tumours and hematological malignancies. *Lancet Reg Health Eur*. 2025;51:101214.
11. Erbaş İC, Çakıl Güzin A, Özdem Alataş Ş, et al. Etiology and Factors Affecting Severe Complications and Mortality of Febrile Neutropenia in Children with Acute Leukemia. *Turk J Haematol*. 2023;40(3):143-53.
12. Kobayashi R, Sano H, Matsushima S, et al. Analysis of bacteremia at first-line antibiotic treatment for febrile neutropenia in children and adolescents: A retrospective, single-center analysis. *J Infect Chemother*. 2024;30(7):642-5.
13. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Gamis AS; AAML0531/PHIS Group. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*. 2012;97(11):1770-3.
14. Matsukawa Y, Matsubayashi J, Sakamoto K, et al. Incidence of Bloodstream Infections in Pediatric Patients with Cancer during Febrile Neutropenia: A Retrospective Study. *JMA J*. 2025;8(2):560-7.
15. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41:436-43.
16. Jungrungrueng T, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, et al. The Pattern of Microorganisms and Drug Susceptibility in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *J Pathog*. 2021;2021:6692827.
17. Boeriu E, Borda A, Vulcanescu DD, et al. Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients-A Systematic Review. *Diagnostics(Basel)*. 2022;12(8):1800.
18. Martynov I, Schoenberger J. Impact of Perioperative Absolute Neutrophil Count on Central Line-Associated Bloodstream Infection in Children With Acute Lymphoblastic and Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2021;11:770698.
19. Kara SS, Tezer H, Polat M, et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turk J Med Sci*. 2019;49(4):1198-1205.
20. Caniza MA, Odio C, Mukkada S, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(5):627-45.