



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**2015-2019 YILLARI ARASINDA KARACİĞER TRANSPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARDA GELİŞEN BAKTERİYEL
ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ İRDELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ESRA SAĞLAM KANDEMİR

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ ADEM KÖSE

MALATYA 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları	3
2.1.1. Tanımlar	3
2.1.1.1. Bakteriüri	3
2.1.1.1.1. Erişkinlerde Bakteriüri	3
2.1.1.1.2. Gebelerde Bakteriüri	4
2.1.1.2. Sistit	4
2.1.1.3. Akut Pyelonefrit	4
2.1.1.4. Komplike Olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonu	4
2.1.1.5. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu	4
2.1.1.6. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Patofizyoloji	6
2.1.4.1. Etkene Ait Faktörler	7
2.1.4.2. Konağa Ait Faktörler	9
2.1.5. Risk Faktörleri	11
2.1.6. Klinik	12
2.1.6.1. Akut Non-komplike Basit Sistit	12
2.1.6.2. Akut Non-komplike Pyelonefrit	12
2.1.6.3. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu	13
2.1.6.4. Asemptomatik Bakteriüri	13
2.1.6.5. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu	13

2.6.1.6. Ürosepsis	13
2.1.7. Tanı.....	15
2.1.8. Tedavi	16
2.1.8.1. Asemptomatik Bakteriüri	16
2.1.8.2. Akut Sistit	17
2.1.8.3. Akut Komplike Olmayan Pyelonefrit.....	18
2.1.8.4. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu.....	18
2.1.8.5. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar	19
2.1.8.5.1. GSBL Sınıflandırması.....	20
2.2. Karaciğer Transplantasyonu.....	21
2.2.1. Karaciğer Transplantasyonu Tarihçesi	21
2.2.2. Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları.....	22
2.2.3. Karaciğer Transplantasyon Kontrendikasyonları	22
2.2.4. Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Görülen Komplikasyonlar	23
2.3. Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Görülen Enfeksiyonlar	23
2.3.1. 0-1 Aylarda (Erken Dönem) Görülen Enfeksiyonlar	24
2.3.1.1. Donör Kaynaklı Enfeksiyonlar	24
2.3.1.2. Rekürren Enfeksiyonlar	25
2.3.1.3. Cerrahi İlişkili Komplikasyonlar	25
2.3.2. 1-6 Aylarda (Ara Dönem) Görülen Enfeksiyonlar	26
2.3.3. >6 Aylarda (Geç Dönem) Görülen Enfeksiyonlar.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması	28
3.2. Tanımlamalar ve Postoperatif Proflaksi Tedavileri	29
3.3. İstatistik Yöntemi	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR.....	61
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez yazım aşamasında değerli tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım başta Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR, Prof. Dr. Mehmet ÖZDEN, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yasemin ERSOY olmak üzere, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Adem KÖSE'ye ve Prof. Dr. Funda MEMİŞOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Sibel ALTUNIŞIK TOPLU'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince karşılaştığım tüm zorluklarda pozitif enerjisiyle varlığını hissettiren Uzm. Dr. Fatmagül ÇIKLADİLMEZ'e, klinikte beraber çalıştığım, kimi zaman sevinçleri kimi zaman üzüntüleri beraber yaşadığımız ve güzel anılar biriktirdiğimiz araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi destekleriyle hep yanımda olan, bugünlere gelmemde ziyadesiyle emekleri olan sevgili anne ve babama, farklı yönleriyle hayatıma renk katan biricik kardeşlerim Büşra, Kerem ve Kübra'ya, her zaman beni motive eden ve yol gösterici olan değerli eşim Uzm. Dr. Mehmet Hanifi KANDEMİR'e teşekkür ederim.

KANDEMİR

Dr. Esra SAĞLAM

Haziran 2021 / MALATYA

ÖZET

Karaciğer Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Gelişen Bakteriyel Üriner Sistem Enfeksiyonlarının İrdelenmesi

Amaç: Bu çalışmada karaciğer transplantasyonu yapılan erişkin hastalarda nakil sonrası ilk bir yılda gelişen bakteriyel üriner sistem enfeksiyonlarının klinik ve mikrobiyolojik açıdan irdelenmesi ve bu enfeksiyonların ortaya çıkmasında rol oynayan bazı risk faktörlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakil Enstitüsü'nde 1 Ocak 2015–30 Haziran 2019 tarihleri arasında karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya karaciğer nakli yapılan 18 yaş üzeri erişkin hastalar dahil edildi. Karaciğer nakli olan erişkin hastalarda nakil sonrası ilk bir yılda gelişen bakteriyel üriner sistem enfeksiyonları klinik ve mikrobiyolojik verilerle ele alındı. Üriner enfeksiyon tanımlaması için Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tanı kriterleri kullanıldı. İdrar kültüründe 10^5 coloni forming-unit (cfu)/ml üreme olan ve semptomlu hastalar enfekte olan hasta grubuna dahil edildi. Bu enfeksiyonların izleminde 0-1 (erken dönem), 1-6 (ara dönem), ve 6-12. (geç dönem) aylar şeklinde dönemler belirlendi. Üriner sistem enfeksiyonunun gelişmesinde rol oynayan risk faktörlerinin belirlenmesi için Binary Lojistik Regresyon analizi uygulandı.

Bulgular: Çalışmamızda 2015-2019 yılları arasında 795 karaciğer nakil hastası incelendi. Enfekte olan grupta karaciğer nakli sonrası birinci yılda bakteriyel üriner sistem enfeksiyon atağı geçiren 190 hasta; ikinci grupta ise enfekte olmayan 605 hasta incelendi. Bu hastaların 548'i (%69) erkek, 247'si (%31) kadın olup yaş ortalaması $48,5 \pm 13,1$ olarak hesaplandı. Merkezimizde nakil nedenleri arasında birinci sırada Hepatit B virüsü (HBV) (%34,9), ikinci sırada ise kriptojenik nedenlere bağlı karaciğer yetmezliği (%25,7) yer almaktaydı. Bu nakil operasyonlarında 702 (%88,3) canlı verici, 93 (%11,7) kadaverik donör kullanıldı. Nakil sonrası ilk bir yılda bakteriyel üriner sistem enfeksiyonu oranı %23 olarak saptandı. Enfeksiyon gelişen 190 hastada toplamda 266 enfeksiyon atağı geliştiği tespit edildi. Bu atakların %38,6'sının nakil sonrası ilk bir ayda, %46,9'unun 1-6. aylar arasında, %14,5'inin ise 6-12. aylar arasında geliştiği görüldü. Etkenler irdelendiğinde en sık *Escherichia coli* (%43,9), ikinci sırada *Klebsiella pneumoniae* (%28,5) saptandı. *Escherichia coli* ve *Klebsiella*

spp. izolatlarında sırasıyla ESBL pozitifliği %45,2 (53/117) ve %55,2 (42/76) olarak bulundu. TMP-SMZ direnci ise %71,6 (73/102) ve %81,8 (44/66) olarak bulundu. İleri yaş, kadın cinsiyet ve hastanede yatış süresinin 21 günden fazla olması üriner sistem enfeksiyonu riskini arttıran risk faktörleri olarak saptandı ($p=0,013$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Sonuç: Karaciğer transplant hastalarında operasyon sonrası üriner sistem enfeksiyonları daha çok nozokomiyal kökenli olup en sık ilk altı ayda görülmektedir. İleri yaş, kadın cinsiyet ve hastanede yatış süresinin 21 günden fazla olması üriner sistem enfeksiyonu riskini arttıran nedenler arasında değerlendirilmelidir. Her merkezde karaciğer nakli hastalarında üriner sistem enfeksiyon etkenleri ve direnç profilleri bilinmeli ve sürekli takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer nakli, karaciğer yetmezliği, mortalite, risk faktörleri, üriner sistem enfeksiyonu

ABSTRACT

An Evaluation of Bacterial Urinary Tract Infections in Patients Following Liver Transplantation

Aim: The aim of the present study was to clinically and microbiologically investigate bacterial urinary tract infections that developed in adult patients with liver transplantations (LT) in the first year after transplantation and to retrospectively evaluate some of the risk factors that contributed to the emergence of these infections.

Material and Method: Patients who underwent liver transplantations between January 1, 2015 and June 30, 2019 at the Inonu University Liver Transplant Institute were retrospectively analyzed.

All adult patients (above 18 years of age) were included in the study. Bacterial urinary tract infections that developed in the first year after transplantation in adult patients with LT were discussed on the basis of clinical and microbiological data. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) diagnostic criteria were used in the definition and diagnosis of urinary tract infections. Patients with 10^5 colony forming-unit (CFU)/ml growth in urine culture analysis were included in the infected patient group. In the evaluation of the patients, infections were evaluated categorically as those occurring between 0-1 (early period) months, 1-6 (intermediate period) months, and 6-12 (late period) months post-transplantation. A 'Binary Logistic Regression' analysis was performed to determine the risk factors affecting the emergence of urinary tract infections.

Results: This study examines 795 liver transplant patients that applied to the Inonu University between 2015 and 2019. While the infected group of patients included 190 patients who developed urinary tract infection attacks during the first year after transplantation, the second group examined 605 uninfected patients. Of these patients, 548 (69%) were male and 247 (31%) were female; the mean age of the patients was determined as 48.5 ± 13.1 /years. Among the causes for transplantation, hepatitis B virus (HBV) was the leading cause (34.9%) and the second was cryptogenic liver failure (25.7%). Of the liver transplantation operations, 702 (88.3%) were performed from living donors and 93 (11.7%) were performed from cadaveric donors. In this study, bacterial urinary tract infection rate was found to be 23% in the first year after

transplantation. A total of 266 episodes of infection developed in 190 patients who developed infections. An assessment of the periods of occurrence of these attacks during the first year showed that attacks were most common between 1-6 months, with a rate of 38.6% between 0-1 months, 46.9% between 1-6 months, and 14.5% between 6-12 months. When the factors causing urinary system infection were examined, *Escherichia coli* (43.9%) was the most common microbiological agent and *Klebsiella pneumoniae* (28.5%) was the second most common. ESBL positivity was found to be 45.2% (53/117) and 55.2% (42/76) in *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates, respectively. TMP-SMX resistance, on the other hand, was found to be 71.6% (73/102) and 81.8% (44/66) in *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates, respectively. Advanced age, female gender and hospitalization for a duration of more than 21 days were found to increase the risk of urinary system infection ($p=0.013$, $p<0.001$, $p<0.001$).

Conclusion: Post-transplant urinary tract infections in liver transplant patients were mostly of nosocomial origin and were most frequently detected during the first six months following transplantation. Advanced age, female gender and hospitalization for a duration of more than 21 days should be considered among the reasons that increase the risk of urinary system infections. Bacterial agents of urinary system infections and their resistance profiles in LT patients should be known and constantly monitored in each centers.

Keywords: Liver transplantation, liver failure, mortality, risk factors, urinary tract infection

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu)
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
CDC	: Centers for Diseases Control and Prevention (Hastalıklar Kontrol ve Önleme Merkezi)
CFU	: <i>Colony forming unit</i> (Koloni oluşturan birim)
CMV	: Sitomegalovirüs
DM	: Diyabetes mellitus
EBV	: <i>Epstein-Barr virüs</i>
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Test Komitesi)
GFR	: Glomerular filtration rate (Glomerüler filtrasyon hızı)
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
HAV	: Hepatit A virüs
HBV	: Hepatit B virüs
HCC	: Hepatoselüler kanser
HCV	: Hepatit C virüs
HDV	: Hepatit D virüs
HT	: Hipertansiyon
IV	: İntravenöz
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği

KOAH	: Kronik obstüktif akciğer hastalığı
KSHV	: Kaposi sarkomu ilişkili herpes virüsü
LT	: Liver transplantation
MRSA	: Metisilin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
PBS	: Primer biliyer siroz
PCP	: <i>Pneumocystis carinii</i> (<i>P.jirovecii</i>) pnömonisi
PIP/TAZO	: Piperasilin/Tazobaktam
PTLD	: Post transplantation lymphoproliferative disease (Posttransplant lenfoproliferatif hastalık)
PSK	: Primer sklerozan kolanjit
PVT	: Portal ven trombozu
RSV	: <i>Respiratory syncytial virus</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
THP	: Tamm-Horsfall proteini
TMP-SMZ	: Trimetoprim-Sulfametoksazol
ÜSE	: Üriner sistem enfeksiyonu
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VRE	: Vankomisin rezistan enterokok
VUR	: Vezikoüreteral reflü
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı.....	32
Şekil 4.2. Hastaların yaş dağılımı.....	33
Şekil 4.3. Hastaların vücut kitle indeksi dağılımları	36
Şekil 4.4. Preoperatif dönemde idrar kültüründe üreyen etkenler	40
Şekil 4.5. Atak-1’de verilen antibiyotikler	43
Şekil 4.6. Atak-2’de verilen antibiyotikler	47



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Solid organ transplantasyonlarında idrar yolu enfeksiyonu için risk faktörleri	12
Tablo 2.2. Sepsis değerlendirme parametreleri.....	14
Tablo 2.3. SOFA kriterleri	14
Tablo 4.1. Komorbid hastalıkların değerlendirilmesi	34
Tablo 4.2. Hastaların karaciğer transplantasyon nedenleri	35
Tablo 4.3. Hastaların demografik ve klinik verileri	38
Tablo 4.4. Üriner sistem enfeksiyonlarına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi.....	39
Tablo 4.5. ÜSE atak sayılarının oranları	40
Tablo 4.6. Nakil sonrası atakların dönemlere göre görülme sıklığı.....	41
Tablo 4.7. Üriner sistem enfeksiyonlarının ataklara göre klinik sınıflandırması ve görülme oranları.....	41
Tablo 4.8. Etkenlerin ataklara göre görülme sıklığı.....	42
Tablo 4.9. Ataklarda idrar kültürü dışındaki örneklerde eşlik eden üremeler	44
Tablo 4.10. Antibiyogram sonuçlarının ataklara göre değerlendirilmesi	45
Tablo 4.11. <i>Escherichia coli</i> 'nin dönemlere göre antibiyogram sonuçları.....	51
Tablo 4.12. <i>Klebsiella</i> 'nın dönemlere göre antibiyogram sonuçları.....	52

1. GİRİŞ

Karaciğer, böbrekten sonra en sık nakli yapılan organdır. Dünya genelinde yapılan karaciğer transplantasyonlarının büyük bir kısmı kadaverik donörlerden yapılmaktadır (1).

Tüm dünyada karaciğer transplantasyonu, son dönem karaciğer hastalıklarını yönetme stratejisinin oldukça önemli bir parçası haline gelmiştir. Kaynak ve yöntemlerdeki fazla çeşitliliğe rağmen, karaciğer donör sayısının yeterli olmaması transplantasyon aktivitesini sınırlayan en önemli faktör olarak ortaya çıkmaktadır (2).

Kadavralardan yapılan karaciğer nakillerinde ilk bir yıl içindeki greft yetmezliği insidansı %9,8 oranındadır. Canlı donör karaciğerinden yapılan nakillerde ise 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık olarak %74,6 olarak belirlenmiştir. Günümüzde dünya geneline bakıldığında hepatoselüler karsinom (HCC) ve kronik Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu en sık karaciğer transplantasyon endikasyonu olarak belirlenmiştir (3).

Nakil sonrasında ortaya çıkan nozokomiyal enfeksiyonlar, cerrahi sonrasında immünkompetan hastalarda görülen enfeksiyonlara benzetilmektedir. Nakil sonrası erken dönemde ortaya çıkan enfeksiyonların yüzde 95'i benzer cerrahi operasyon yapılan hastalarda da görülebilen; solunum sistemi, cerrahi alan, santral ve periferik venöz kateter, üriner sistem, drenaj katater enfeksiyonlarıdır (4).

Üriner sistem enfeksiyonları solid organ nakli yapılan hastalarda yaygın görülen enfeksiyonların başında gelmektedir (5). Solid organ nakli alıcıları arasında yapılan çok merkezli geniş hasta sayısının yer aldığı bir kohort çalışmasında idrar yolu enfeksiyonu erken dönemde üçüncü sıklıkta, geç dönemde ise ikinci sırada görülen enfeksiyonlar arasında yer almıştır (6). Farklı bir kohort verisinde solid organ naklinden altı ay sonra üriner sistem enfeksiyonunun bakteriyel sepsis için primer kaynak olabileceği görülmüştür (7). Karaciğer nakli yapılan hastalarda üriner sistem enfeksiyonu için esas predispozan faktör üriner katater varlığıdır.

Bu çalışmada karaciğer nakli sonrası ilk bir yılda görülen üriner sistem enfeksiyonu insidansını, atak sayılarını, risk faktörlerini, her atakta idrar kültüründe üreyen etkenleri ve etkenlerin antimikrobiyal duyarlılıklarını, ataklarda verilen antibiyotik tedavileri ve sürelerini, aynı zamanda hastaların sağkalım durumlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Böylece bu epidemiyolojik veriler

ışığında őriner sistem enfeksiyonlarının gelişiminde rol oynayan őrnlenebilir risk faktörlerinin belirlenmesine, ampirik olarak uygun antibiyoterapilerin verilmesine ve nakil sonrası morbidite, mortalitenin azaltılmasına katkı sağlanması hedeflendi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Böbrekten üretraya kadar üriner sistemin herhangi bir bölgesine mikroorganizma yerleşmesi sonucu oluşan hastalığa üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) denir. ÜSE toplumdan veya hastaneden kazanılmış enfeksiyonlar arasında ilk sırada bulunmaktadır. Aynı zamanda nozokomiyal enfeksiyonların yaklaşık olarak %40-60'ından sorumlu tutulmaktadır. ÜSE; asemptomatik bakteriüriden, sepsise kadar giden akut piyelonefrit gibi geniş bir yelpazede farklı klinik formlar içermektedir (8).

2.1.1. Tanımlar

2.1.1.1. Bakteriüri

Asemptomatik bakteriüri, ÜSE semptomları olmayan bir kişiden uygun şekilde alınan idrarda bakterilerin bulunması anlamına gelir. Asemptomatik bakteriüri yaygın olarak görülebilir, fakat asemptomatik bakteriürisi olan hastaların herhangi bir şikâyeti yoktur ve antibiyotik tedavisinden de fayda görmezler. Hastalar bazı durumlar dışında asemptomatik bakteriüri açısından taranmamalı veya tedavi edilmemelidir (9).

Gebeler, mukozal kanama riski olan ürolojik girişim yapılacak hastalar, yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda asemptomatik bakteriüri taranmalı ve tedavi edilmelidir (10). Anlamlı bakteriüri diyebilmemiz için, idrarın distal üretradan kontamine olma ihtimalinden dolayı $>10^5$ /mm³ koloni olması gereklidir (11).

2.1.1.1.1. Erişkinlerde Bakteriüri

Gebe olmayan genç kadınlarda bakteriüri görülme sıklığı %1-3'tür. Kadınların %50-80'inde hayatlarının herhangi bir evresinde semptomatik idrar yolu enfeksiyonu gözlenmektedir. Sıkça cinsel temas olması, diyafram kullanılması ve tekrarlayan enfeksiyon hikayesi kadınlarda üriner enfeksiyon için risk oluşturan sebeplerdendir. Erişkin erkeklerde bakteriüri daha az sıklıkta görülmektedir. Erkeklerde bakteriüriye sıklıkla üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel anomalileri eşlik etmektedir. Sıklıkla prostat hipertrofisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (8).

2.1.1.1.2. Gebelerde Bakteriüri

Gebelik sürecinde asemptomatik bakteriüri erken membran rüptürü ve perinatal mortalite riskini artırdığı için hem taranması aynı zamanda tespit edildiği takdirde de tedavi edilmesi gerekmektedir (12).

2.1.1.2. Sistit

Mesanenin semptomatik olarak seyreden enfeksiyöz durumudur. Sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma ve suprapubik hassasiyetle seyreden klinik tabloyu tanımlar. Bu şikâyetler alt üriner sistemin enflamasyonlarında veya üretritlerde de görülebilir (8).

2.1.1.3. Akut Pyelonefrit

Pyelonefrit; ateş, yan ağrısı ve kostovertebral açığı hassasiyeti gibi klinik ve fizik muayene bulgularıyla beraber anlamlı bakteriürinin eşlik ettiği böbreğin akut enfeksiyonudur. Bu belirtilerin yanında alt üriner sistem şikâyetleri de görülebilir. Bu semptomlar renal infarkt veya üriner taş gibi non-enfeksiyöz durumlarda da görülebilmektedir (8).

2.1.1.4. Komplike Olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonu

Anatomik yapı ve nörolojik olarak defekti olmayan sıklıkla genç, gebe olmayan kadınlarda ortaya çıkan enfeksiyonlardır (13,14).

2.1.1.5. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu

Fonksiyonel ya da anatomik yapı bozukluğu olan bireylerde üriner sistemde oluşan enfeksiyondur. Genellikle gebeler, erkekler, çocuklar ve hastanede yatan hastalarda oluşan enfeksiyonlar komplike kabul edilmektedir (13,14).

2.1.1.6. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu

Relaps; tedavi sonlandıktan sonraki iki hafta içerisinde aynı mikroorganizma ile enfeksiyon ortaya çıkmasıdır. Bu durum bakterinin üriner sistemde persistan kalmasıyla oluşur.

Reenfeksiyon; aynı mikroorganizmanın farklı bir suşu veya farklı bir mikroorganizma ile 6 ay içinde iki kez yada bir yılda üç kez üriner sistem enfeksiyonu ortaya çıkmasıdır (13,15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Şikâyeti olmayan bir hastada ardışık alınan iki temiz orta akım idrar kültüründe milimetreküpte 10^5 koloni bakteri üremesi asemptomatik bakteriüri olarak adlandırılır. Asemptomatik bakteriüri semptomatik ÜSE'den daha sıkça karşımıza çıkmaktadır. Prevalans cinsiyet, yaş, cinsel yaşam ve genitoüriner patoloji olup olmamasına göre değişmektedir.

Toplumda görülen asemptomatik bakteriüri prevalansı %3.5'tir ve yaşla korele şekilde seyretmektedir. Genç, gebe olmayan kadınlarda asemptomatik bakteriüri prevalansı %1-3'tür. Gebelerde asemptomatik bakteriüri prevalansı %2-7'dir ve bu gebelerin %25-30'unda semptomatik ÜSE ortaya çıkmaktadır. Tedavi almamış asemptomatik bakteriüri bulunan gebelerde düşük doğum ağırlıklı bebek doğma ihtimali ve erken doğum açısından risk artışı olabileceği bildirilmektedir (16–19).

2.1.3. Etiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonlarında % 95 oranında tek bir bakteri olası etkindir. Akut enfeksiyonlarda *Escherichia coli* en sık saptanan mikroorganizmadır. Üriner sistemde bazı doğumsal anomaliler, tıkaçıcı üropatiler, nörojenik mesane gibi yapısal anomalilerin varlığında hem üriner sistem enfeksiyonlarının tekrarlanma sıklığı hem de *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus* ve *Staphylococcus* gibi bakterilerin görülme sıklığı artmaktadır. Yapısal anomalilerin eşlik etmesi durumunda idrarda çok sayıda etken bulunma ihtimali doğabilmektedir. Bu tip hastalarda üriner kateterizasyon ve sıkça antibiyotik kullanımı nedeniyle dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkabilmektedir (8).

Toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık *Escherichia coli* saptanırken, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* gibi bakteriler hastane kökenli enfeksiyonlarda sıkça tespit edilmektedir (20). Koagülaz negatif stafilokoklar üriner sistem enfeksiyonlarında sık görülen etkenlerden biridir. *Staphylococcus saprophyticus* cinsel açıdan aktif genç kadınlarda enfeksiyona neden olmakta ve akut sistit ataklarının % 5-15'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir (21).

Koagülaz pozitif stafilokoklar genelde hematojen yol ile üriner sisteme geçmekte, intrarenal ve perirenal apselere neden olabilmektedir. *Corynebacterium urealyticum* (*Corynebacterium* grup D2) önemli nozokomiyal etkenlerdendir. Gram-pozitif, yavaş üreyen ve üreaz pozitif olan bu çomak bakteri immün sistemi baskılanmış hastalarda özellikle böbrek nakli alıcılarında etken olarak görülmekte ve bir çok antibiyotiğe dirençli olarak saptanmaktadır (22,23).

Anaerob bakteriler nadiren üriner sistem enfeksiyonuna neden olmaktadır. Kadın ve erkeklerde distal üretra ve deriyi, kadınlarda vajinayı sıkça kolonize eden *Staphylococcus epidermidis*, difteroidler, laktobasiller, *Gardnerella vaginalis* ve birçok anaerob etken idrar yolu enfeksiyonuna yol açmaz. Fungal etkenlerden özellikle *Candida* türleri antibiyotik kullanım öyküsü olan üriner kateterli hastalarda enfeksiyona neden olmaktadır (23). Viral etkenlerden adenovirüsler (özellikle tip II), daha çok erkek çocuklarda ve allojeneik kemik iliği nakli olmuş hastalarda hemorajik sistite neden olmaktadır (22).

2.1.4. Patofizyoloji

Üriner sistem enfeksiyonları, bakterilere ait virulans faktörleri ile konağın genetik, davranışsal ve biyolojik özelliklerinin etkileşmesinin bir sonucudur (21). Normal şartlarda idrar steril gibi kabul edilmekle beraber idrar yolu enfeksiyonlarında mikroorganizmaların üriner sisteme geçişi; başta periüretral çevredeki patojenlerin asendan yolla geçişi olmak üzere toplam üç yolla gerçekleşmektedir (24,25).

Asendan yol: Üriner sistemimizde bakterilerin kolonize olduğu yer üretradır. İdrar üreterovezikal bileşkenin proksimalinde sterildir ve bakteriler asendan şekilde üretra, mesane, üreter ve pelvis renalis aracılığı ile renal parankime ulaşırlar. Üriner sistem enfeksiyonunun insidansının yaş ve cinsiyete göre farklı olması asendan yolun anatomik ve fizyolojik niteliklerinin farklılık göstermesi ile ilgilidir. Erkeklerde üriner sistem enfeksiyonunun kadınlardan daha az görülmesinin nedenleri başlıca şunlardır:

Kadınlarda üretranın erkeklere nispeten kısa ve nemli olması, perianal ve vulvar bölgeye yakın olmasıdır. Bu durumda kontaminasyon riskinde artış görülmektedir. Kadınlarda saptanan ÜSE etkenlerinin vajina ağzı ve üretra çevresinde enfeksiyon saptanmadan önce kolonize olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda cinsel aktivite sırasında üretra masajı bakterilerin mesaneye daha kolay ulaşmasına neden olmaktadır. Kondom

kullanımı travmatik etkiyi artırabilmektedir. Kontraseptif jel içeren diyafram kullanımı kadınlarda enfeksiyona eğilimi artırmaktadır. Spermisidler vajinada patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu artırabilmektedir. Aynı zamanda menapoz sonrası dönemde kadınlarda östrojen azalması tekrarlayan ÜSE açısından risk oluşturmaktadır. Östrojen eksikliği nedeniyle vajinal flora da değişmekte, koruyucu laktobasillerin yerine koliform bakteriler ve diğer olası üropatojenler geçmektedir (21,26,27).

Hematojen yol: Üropatojenlerin kanla böbrek parankimine ulaşması anlamına gelmektedir. Bu şekilde üriner sistem enfeksiyonuna yol açan en sık etken *Staphylococcus aureus*'tur. *Staphylococcus aureus*'un etken olduğu bakteriyemi ve/veya endokarditte hastalarda sıklıkla böbreklerde de abse görülebilmektedir (28). *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida spp.* ve *Salmonella spp.* vücudun herhangi bir yerindeki enfeksiyon odağına sekonder üriner sistem enfeksiyonuna yol açabilmektedir (29). Gram-negatif enterik bakterilerin hematojen yolla yayılarak pyelonefrit tablosu oluşturması nadirdir (28).

Lenfatik yol: Piyelonefritin patogeneğinde böbrek lenfatiklerinin rolü aydınlatılamamıştır (29). Hayvanlarda böbrekler ile üreter arasında lenfatik bağlantı olduğu ve bu nedenle mesanede artan basıncın böbreklere doğru lenfatik akıma yol açabileceği gösterilmiştir (21).

Üriner sistem enfeksiyonlarının patogeneğinde etkene ve konağa ait birçok faktör rol oynamaktadır.

2.1.4.1. Etkene Ait Faktörler

Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık rastlanan etken *Escherichia coli*'dir. *Escherichia coli* üriner sisteme kolonize olma, invazyon yapma ve hastalık etkeni olma gibi virülans faktörlerine sahiptir. *Escherichia coli*'nin belirli türleri fekal floradan seçilmektedir.

Sistit ve piyelonefrite yol açan *Escherichia coli* türleri genetik olarak O, K ve H antijenlerinde farklılığı olan izolatlardır. Yapılmış çalışmalarda belirli O, K ve H serotiplerinin üropatojeniteye ve birden fazla kromozomal virülans faktöre sahip olduğu ortaya konulmuştur (21).

Ortaya konulmuş virülans faktörleri içerisinde vajinal ve üroepitelyal hücrelere karşı artmış adherens, aerobaktinin varlığı sayesinde serumun bakterisidal aktivitesine

karşı direnç, kapsülde yüksek oranda K antijeni (K1, K5 ve K12) olması, hemolizin üretimi ve sitotoksik nekrotizan faktör tip 1 yer almaktadır (28).

İdrar yolu enfeksiyonlarından sorumlu tutulan *Escherichia coli* suşlarında Dr adezin familyasına ait ve hücre yüzeyinde lineer fibriller şeklinde olan DraD proteinlerinin üroepitelyal hücrelerde biyofilm tabakasının oluşumundan sorumlu olduğu ortaya konulmuştur (21).

Fimbrialar adezyondan sorumlu majör yapıdır. İnsan üroepitelyal hücrelerinde ve eritrositlerinde yer alan P kan grubu antijen kompleksinin bir parçası olan reseptöre yapışan fimbrialar P fimbria olarak isimlendirilmektedir. Tip 1 fimbriaların terminal adeziv bölümü FimH, üropatojenin mesanenin epitel hücrelerinin yüzeyinde yer alan üroplakin komplekslerindeki mannoza bağlanmasına yardımcı olmaktadır. P fimbria ise inflamatuvar yolağın başlamasına neden olur. P fimbria ve Tip 1 fimbria dışında G fimbria, S- fimbria, ve M, X adezinler de yer almaktadır (21,30,31).

Virülans faktörleri içerisinde çeşitliliği sağlayan genler, üropatojenlerde bulunmaktadır ve patojenite adaları olarak adlandırılan geniş, multigenik kromozomal segmentlerle bağlantı içerisinde. Normal fekal flora içerisindeki koliformlarda bu genler bulunmamaktadır. Bazı suşlar içerisinde birden fazla patojenite adası yer alabilmektedir. Sistit, pyelonefrit ve kateter ilişkili bakteriyemi etkeni olan *Escherichia coli* suşlarıyla fekal izolatlar mukayese edildiğinde ÜSE etkeni olarak bilinen suşların patojenite adasının daha uzun bir diziye sahip olduğu ortaya konulmuştur. Patojenite ile ilgili adalarda hemolizin, P fimbria, ve demir alımıyla ilgili genler yer alabilir (28).

Hemolizinler sitotoksik etki gösteren polipeptitler olup eritrositlerin lizisine yol açarlar. Piyelonefritte etken *Escherichia coli*'deki alfa hemolizin renal tübüler hücrelerde hasara yol açar, bakterinin üriner sistemde persistan olarak devam etmesinden sorumludur.

Prostatit nedeniyle takipli hastalarda nekrotizan faktör 1 ve alfa hemolizin içeren suşların sistit ve akut piyelonefrit olan hastalara nazaran daha çok saptandığı ve prostatitli hastalardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının daha çok virülan olduğu ortaya konulmuştur (28).

Son yıllarda tanımlanmış proteolitik toksin Sat, *sat* geni ile kodlanmakta olup ve hücre dışı polisakkarit yapısında önemli bir patojenite faktörü olarak ortaya konulmuştur. Mevcut durum konak hücrede hasar oluşturup proteinlerin salınmasını sağlayan ototransporter sistem şeklinde adlandırılmıştır (21).

Escherichia coli'de bulunan diğer virölans genleri üropatojenik özgül protein kodlayan katekol ve usp, sideroforun reseptör homologunu kodlayan *iroN*'dur. Bakteriden sentezlenen guanin, arjinin ve glutamin idrar içindeki optimal üreme için gereklidir (28).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda *Escherichia coli*'nin mesane epiteline invazyonu sonrasında biyofilme benzer intraselüler yapıların oluştuğu gösterilmiştir. *Escherichia coli*'nin K polisakkarit kapsülünün, hücre içi bakteri topluluklarının oluşumunda rolü olduğu ortaya konulmuştur (32).

Birçok üropatojen flagellası ve tip 4 pilusu aracılığıyla hareket eder. Gram negatiflerden salgılanan endotoksinin peristaltizmi azalttığı saptanmıştır. Aynı zamanda endotoksin parankimal inflamatuvar yanıtı da indüklemektedir. Kapsül yapısının oluşumu renal parankimin içinde bakteriyi fagositozdan korumaktadır. *Proteus mirabilis* üreyi parçalayan bir enterik bakteri olmakla beraber aynı zamanda fonksiyonel ve anatomik üriner sistem anomalileri olan hastalarda enfeksiyona sebep olmaktadır. Üreaz enzimi idrarda üreyi parçalayıp amonyum oluşumuna, aynı zamanda idrar pH'sının artmasına ve özellikle mesane, böbrek taşlarının oluşmasına neden olur. *Staphylococcus saprophyticus* üroepitelyal hücrelere çok daha iyi adezyon yaptığı için *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus aureus*'a nispeten ÜSE'ye daha sık sebep olur (21).

2.1.4.2. Konağa Ait Faktörler

Mukozal bariyerler konakla bakteri arasındaki ilk karşılaşma alanıdır. Mukozal yüzeyler dış ortamdaki mikroorganizmalar ile steril olan iç ortamı birbirinden izole etmekte ve mikroorganizmalara karşı ilk savunma basamağı olarak rol almaktadır. Epitel hücreleri mikrobiyal invazyonun ardından konaktaki inflamatuvar yanıtın başlangıcında ve düzenlenmesinde rol almaktadır. Mikroorganizmalara mukozal yanıtın oluşmasında etkili rol alan bu epitel hücrelerinin kemokin ve sitokin oluşturma kapasitesine sahip oldukları çalışmalarda gösterilmiştir. Mukozalardan salgılanan sitokinler, akut enfeksiyon sırasında lokal ve sistemik tepkilerin oluşmasına neden olurken; bir yandan da kemokin üretilmesiyle inflamatuvar hücrelerin toplanmasına neden olurlar. Epitel hücrelerinden salınan antimikrobiyal peptitler patojenleri yok edebilme yeteneğine sahiptir. Bu peptitler immün sistemin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (30,33,34).

Üretra mukozası dışında normal üriner sistem, bakterilerin kolonizasyonuna dirençlidir. Fırsatçı veya non-patojen mikroorganizmalar mesaneye ulaşmadan konak aracılığıyla uzaklaştırılır (21).

İdrar normalde antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Birçok mikroorganizmanın üremesine; düşük pH, yüksek üre yoğunluğu ve osmolalite engel olmaktadır. İdrarın osmolalitesi 800 mOsm/kg üzerinde ve pH 5-7'den düşük ya da yüksek iken mikroorganizmaların üremesi zorlaşır. Gebeler için idrarda üreme pH ve osmolalite değişikliği nedeniyle daha çok kolaylaşır. İdrarda glukoz olması da patojenler için üreme ortamı oluşturur (21,30).

Periüretal alan ve distal üretranın *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.* laktobasiller, *Bacteroides spp.* ve *Streptococcus spp.* gibi mikroaerofilik ve anaerob bakteriler ile kolonize olması normal konak savunmasında majör komponentlerden biridir ve kommensal floranın antibiyotik kullanımı ya da kontrasepsiyon nedeniyle kullanılan spermisid kremlerle bozulması patojen *Escherichia coli*'nin yapışmasına neden olur (21,30).

Bazı konak etkenleri; örneğin üriner kataterizasyon patojen mikroorganizmaların epitele yapışmasını kolaylaştırır. Kadınlarda üretra, üretra çevresi ve vajen bölgesine enterik bakterilerin kolonize olması patogeneizde önemli role sahiptir. Vajina ortamının asidik olması mikroorganizmaların kolonize olmasını azaltan en önemli etkenlerden biridir. Erkek bireylerde prostattan salgılanan sıvıların antibakteriyel etkisi de vardır (21).

İnflamatuvar yanıtta pek çok molekülün rolü ortaya konmuştur. Tamm-Horsfall proteini (THP) idrar içerisinde böbrek kaynaklı en çok yer alan proteindir ve mannoz sensitif *Escherichia coli*'ye bağlanarak epitele yapışmasını engeller. Böylece bakterinin kolonizasyonunu engeller. Fakat üriner sondanın varlığı THP'nin fonksiyonunu tersine çevirebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda THP'nin patojen bakterilere bağlandığı gibi üriner sondanın da yüzeyine yapıştığı gösterilmiştir. Aynı zamanda bu durumun üropatojenlerin sondaya yapışıp biyofilm tabakası oluşmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (21,35).

İdrar yolu enfeksiyonunda hücresel immünitenin rolü ile ilgili yeterli kanıt gösterilememiştir. Konağın humoral immünitesiyle ilgili çalışmalarda mekanizma net anlaşılmamıştır (21). Akut pyelonefritte O antijenine karşı antikor gösterilmiştir (30).

Üriner sistemin bazı anomalileri enfeksiyona zemin hazırlamaktadır. İdrar akışının staza uğraması önemli bir sebeptir. Böbrek dışında üretra veya üreterin stenozu,

valv, band gibi doğuştan anomaliler, taş, üretere bası yapan nedenler ve benign prostat hiperplazisi gibi nedenler staza yol açabilmektedir. Böbreğe ait olarak ürik asit nefropatisi, böbrek taşı, polikistik böbrek hastalığı, hipokalemik nefropati staza neden olabilmektedir (21,36).

Vezikoüreteral reflü (VUR) ile idrar yolu enfeksiyonu arasında ilişki mevcuttur. VUR miksiyondan sonra enfekte idrarın rezidüel kalmasına yol açar. Bu durum küçük çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu oluşumunu ve ardından renal skar gelişimini kolaylaştırmaktadır. Mesanenin mekanik (mesane boynu tıkanıklığı, üretral valv, üretral darlık) veya nörojenik (tabes dorsalis, kord yaralanmaları, poliomyelit) sebeplerle boşalmasında problem olması üriner sistem enfeksiyonuna eğilimi artırmaktadır (26).

2.1.5. Risk Faktörleri

Bazı özel hasta popülasyonlarında üriner sistem enfeksiyonu görülme riski daha fazladır. İnfantlar, gebeler, yaşlılar, multiple skleroz, spinal kord yaralanması, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), diyabetes mellitus (DM), alta yatan ürolojik anomalisi olanlar bu grupta yer almaktadır (37). Aynı zamanda biyolojik, genetik ve davranışsal faktörler de üriner sistem enfeksiyonuna duyarlılığı etkilemektedir. Biyolojik faktörler içinde; üriner tıkanıklık, konjenital üriner anomali yer almaktadır. Östrojen eksikliği özellikle postmenapozal kadınlarda riski artıran durumlardan biridir (38). Premenapozal dönemdeki kadınlarda cinsel ilişki sıklığı, spermid kullanılması, çok partner, ilk ÜSE atağının 15 yaşın altında görülmesi ve annede sık ÜSE öyküsü rekürren idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkili görülmüştür (39). Üriner sistemde oluşan obstrüksiyon enfeksiyon oluşmasına neden olup, konakta taş varlığı bu risklerden birisidir (40).

Erkeklerde yaş arttıkça riskin artmasının sebebi benign prostat hiperplazisi (BPH) nedeniyle obstrüksiyon olması, prostat sekresyonlarının antibakteriyel etkisinin zamanla etkinliğini yitirmesidir. Kadınlarda ise prolapsus nedeniyle mesanenin tam boşaltılamaması, fekal inkontinans sebebiyle perinenin mikroorganizmalarla kontamine olması risk faktörleri arasında sayılabilir. Artmış üriner sonda kullanımı, her iki cinsten artmış nöromusküler hastalıklar yine risk faktörleri arasında yer almaktadır (41,42). Solid organ nakli hastalarında da özellikle böbrek nakli hastaları olmak üzere risk artmaktadır. Bu hasta grubunda ÜSE için başlıca risk faktörleri Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Solid organ transplantasyonlarında idrar yolu enfeksiyonu için risk faktörleri (13).

Solid organ transplantasyonlarında idrar yolu enfeksiyonu için risk faktörleri
Kadın cinsiyet Yaş Mikofenolat mofetil Antitimosit globülin Acil post-transplant diyaliz ihtiyacı >30 gün üreteral stent varlığı DM Kadavra böbrek kullanımı Akut rejeksiyon sayısı Nakil öncesi reflü böbrek hastalığı olması Hastanede yatış süresi Üriner kateterizasyon süresi Post-transplant üriner obstrüksiyon İmmünsüpresyon dozunun artırılması

2.1.6. Klinik

İdrar yolu enfeksiyonları klinik olarak beş ayrı kategoride incelenebilir (42–44);

2.1.6.1. Akut Non-komplike Basit Sistit

En sık karşılaştığımız klinik formdur. Sıklıkla kadınlarda görülür ve bakterinin üriner sistem mukozasını zedelemesine bağlı olarak gelişir. Hastaların anamnezine bakıldığında üriner sistemde komplike edici anatomik ya da fonksiyonel anomali, cerrahi operasyon öyküsü yoktur. Akut başlayan idrarda yanma, hematüri, sık idrara çıkma, inkontinans, pelvik ağrı görülür. Dizüri semptomu tek başına üretrit veya vajinitte de görülebilir. Hastalarda ateş görülmez. Laboratuvar parametrelerinde C-reaktif protein, sedimentasyon hızında da artış genelde görülmez (42–44).

2.6.1.2. Akut Non-komplike Pyelonefrit

Üst üriner sistemin yani daha çok renal pelvis ve parankimin enfeksiyonudur. Üriner sistem anomalisi olmayan ve normal renal fonksiyona sahip hastalarda görülen pyelonefrit non-komplike pyelonefrit olarak adlandırılmaktadır. Genç sağlıklı kadınlarda daha çok görülmekte olup, en sık saptanan patojen *Escherichia coli*’dir. Sistemik bir hastalık olup ateş, bulantı, kusma, yan ağrısı, karın ağrısı, kasık ağrısı

ve/veya kostovertebral aç ı hassasiyeti klinik bulgular arasındadır. Hastaneye başvuran hastaların %15-20'sinde kan kültürü pozitifliği vardır (42,43,45).

2.6.1.3. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu

Yapısal veya nörolojik olarak patolojileri olan bireylerde görülen enfeksiyonlardır. Polikistik böbrek hastalığı, DM, yabancı cisim, renal transplantasyon, nörojenik mesane, prostatit, anatomik anomaliler, obstrüksiyon gibi durumlarda gelişen enfeksiyonlar komplike üriner sistem enfeksiyonu olarak kabul edilmektedir. Genel olarak erkeklerde, gebelerde ve çocuklarda görülmesi komplike edici faktörlerdendir (43,45). Üriner sistemde bozukluk olduğu durumlarda bakterinin persistansı söz konusu olabilmektedir. Aynı zamanda yabancı cisim mevcutsa bu etkenlerin biyofilm tabakasında uzun süre yerleşebilmesi olağandır (42,46).

2.6.1.4. Aseptomatik Bakteriüri

Hastanın aktif lokal veya sistemik şikâyeti olmadan idrardan belirli oranda bakterinin izole edilmesi olarak adlandırılır (38). Sıklıkla kadınlarda ve yaşlılarda karşılaşılmaktadır. Genel olarak selim seyirlidir. Cinsel aktiviteyle ilişkili olarak gençlerde bakteriüri insidansı artmaktadır (47).

Sağlıklı genç erkeklerde daha az görülürken; BPH, obstrüktif üropati gibi akım bozukluğunun geliştiği durumlarda ve ileri yaşta risk artmaktadır (36).

Aseptomatik bakteriüri bazı durumlar hariç tedavisi gerekmeyen bir durumdur. Üriner sisteme invaziv işlem yapılacak hastalarda, gebelerde, renal transplantasyon yapılacaklarda ve çocuklarda bakteriüri tedavi edilmelidir (48).

2.6.1.5. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarının %80'i reenfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkar. Genelde tedavi başarısızlığına bağlı olarak relaps gelişirken, reenfeksiyon ise üriner sistemde yeniden invazyona bağlı olarak gelişir (49).

2.6.1.6. Ürosepsis

Üriner sistem ve/veya genital organlardan kaynaklanan enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtı ile oluşan ve hayatı tehdit eden organ disfonksiyonudur (50). Ürosepsis, sepsis vakalarının %20-30'unu oluşturur ve septik şoka, daha şiddetli bir hastalığa ilerleme olasılığı yüksek olup mortalitesi yüksektir (51). Sepsisi

değerlendirirken SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ve qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) kriterleri kullanılmaktadır.

qSOFA: Bu skorlamada üç değişken mevcuttur. Parametrelerde solunum hızı ≥ 22 /dk, sistolik kan basıncı ≤ 100 mm-Hg ve Glaskow Koma Skalası < 15 birer puan olarak hesaplanır. Klinik değerlendirmede toplamda iki puan olması durumunda mortalite riski yaklaşık %8, üç puan olması durumunda %20 olarak belirlenmiştir (52).

Tablo 2.2. Sepsis değerlendirme parametreleri (53)

qSOFA	SIRS ve SEPSİS
Bilinç değişikliği (GKS<15) (1 puan)	Vücut ısı $> 38^{\circ}\text{C}$ ya da $<36^{\circ}\text{C}$ Nabız > 90 /dk
Solunum hızı ≥ 22 /dk (1 puan)	Solunum hızı > 20 /dk $\text{PaCO}_2 < 32$ mm-Hg
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mm-Hg (1 puan)	Sepsis SIRS + Enfeksiyon odağı olması Hafif sepsis Laktik asidoz Sistolik kan basıncı < 90 mm-Hg Septik Şok Yeterli sıvı replasmanına rağmen hipotansiyon görülmesi

Tablo 2.3. SOFA kriterleri (54).

Organ / Sistem	0	1	2	3	4
Solunum $\text{PO}_2 / \text{FiO}_2$ mm-Hg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7)	< 100 (13,3)
Koagülasyon Platelet $\times 10^3/\text{mm}^3$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Karaciğer Bilirubin mg/dL	$< 1,2$	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0-11,9	> 12
Kardiyovasküler	OAB ≥ 70 mm-Hg	OAB < 70 mm-Hg	Dopamin $< 5^*$ ya da Dobutamin	Dopamin 5,1-15* Adrenalin $\leq 0,1^*$ Noradrenalin $\leq 0,1^*$	Dopamin $> 15^*$ Adrenalin $> 0,1^*$ Noradrenalin $> 0,1^*$
Merkezi Sinir Sistemi Glaskow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Kreatinin mg/dL İdrar miktarı ml/gün	$< 1,2$	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9 < 500	$> 5,0$ < 200

*Katekolamin dozları $\mu\text{g/kg/dk}$ olarak belirtilmiştir. OAB: Ortalama arteriyel basınç

2.1.7. Tanı

Piyüri, santrifüje edilmemiş orta akımla verilen idrarda lökosit kamarası ile yapılan değerlendirmede en az 10 lökosit/mm³ bulunması olarak tanımlanmaktadır (55). Mikroskopta her sahada en az bir lökosit bulunması piyüriyi göstermektedir. Diğer bir yöntem ise idrarın 2000 devirde beş dakika santrifüj edilmesi olup idrarda her sahada 5-10 lökositin bulunması piyüri için anlamlıdır. Fakat bu yöntem daha az güvenilirdir. Santrifüj hızı, süresi ve idrarın hacmi gibi çoklu etkenlerden dolayı bu yöntemde standardizasyon güçtür (56). Piyüri nonspesifik bir bulgu olup enfeksiyon dışı durumlarda da görülebilir. Piyüri inflamasyonu gösteren bir bulgudur ve üriner sistemde taş, neoplazi, renal tüberküloz steril piyüriye sebep olabilir. Ancak, nötropeni durumunda hastanın üriner şikâyetleri olduğu halde piyüriye rastlanmayabilir.

Dipstick lökosit esteraz testi, piyüriyi göstermede yardımcı olan hızlı tarama testidir. Lökosit esterazın duyarlılığı (%88) ve özgüllüğü (%96) mikroskopik incelemeye kıyasla daha düşüktür (56,57).

İdrarda bakteriyi saptamada kullanılan diğer bir test nitrit testidir. Nitrat redüktaz enziminin nitratı nitrite parçalamasıyla oluşur ve daha çok koliformlarda bulunur. Ancak, bu enzim *Staphylococcus saprophyticus* ve enterokoklarda bulunmaz. Sabah idrarında bakılması daha sağlıklı bir sonuç verir (21).

Mikroskopik hematüri ya da gross hematüri genelde üriner sistem enfeksiyonunda görülür. Taş, neoplazi, glomerülonefrit, vaskülit ve böbrek tüberkülozu gibi durumlarda da görülebileceği akılda tutulmalıdır (44,56).

Üriner sistem enfeksiyonlarında proteinüri karşımıza çıkabilecek bir durumdur. Sıklıkla 2 gramdan daha az proteine rastlanmaktadır. Eğer idrarda kaybedilen protein 3 gramı geçerse aklımıza glomerüler hastalıklar gelmelidir (49).

ÜSE tanısı koymak için santrifüje edilmiş ya da gram boyama yöntemi ile bakılmış idrar numunesinde az miktardaki bakteriyi saptamak mümkündür. Santrifüj yapılmamış orta akım idrar örneğini gram boyama ile boyadıktan sonra ışık mikroskopunda 40'lık büyütmede baktığımız zaman her sahada bir bakteriyi görmemiz idrarın mililitresinde 10⁵ kob veya daha fazla bakteri varlığına işaret eder. Bu rakam anlamlı bakteriüri olarak adlandırılır (58).

Hızlı testler daha çok idrardaki mikroorganizmayı boyayıp enzimatik ya da biyoluminesans olarak ortaya koyma esasına dayanmaktadır.

İdrar kültürü: İdrar normal şartlarda mesanede steril olup üretra ve üretra çevresinde kontaminasyon gözlenmektedir. Üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda mesane idrarında en az 10 bakteri/ml saptanabilir. Sistit kliniği olan genç kadınların üçte birinde 10^5 bakteri/ml'den daha az miktarda bakteri mevcuttur (56).

İdrar kültürünün uygun yöntemlerle alınması önemlidir. Orta akım idrarı, kateterizasyon ya da suprapubik aspirasyon gibi yöntemlerde idrar alınabilir. Rutin alınan kültürlerde en sık orta akım idrarı kullanılmaktadır (21,59).

Kadınlarda kontaminasyon riskinin yüksek olması nedeniyle idrar örneği önden arkaya su ve sabunla temizlik yapılarak alınmalıdır. İdrar numunesi alındıktan sonra bekletilmeden hemen ekim yapılmalıdır şayet mümkün değilse örnek 24 saate kadar $+4^{\circ}\text{C}$ 'de kadar bekletilebilmektedir (21).

Yalancı kültür pozitifliği, idrarın bekletildikten sonra ekilmesine ya da kontaminasyona bağlıdır. Bazı durumlarda da yalancı negatiflik görülebilir. Buna neden olan durumlar antibiyoterapi kullanımı sonrası, renal tüberküloz, zor üreyen bakterilerle (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*) enfeksiyon gelişmesi, temizlik yapılırken sabunun uzaklaştırılmaması gibi nedenler sayılabilir (26).

Aseptomatik de olsalar gebelikte ve ürolojik işlem öncesinde hastalardan idrar kültürü alınması önerilmektedir. Birden fazla etkenin saptanması genelde kontaminasyonu gösterir. Sadece %5 oranında çok etkenli enfeksiyona rastlanılabilir (56).

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Aseptomatik Bakteriüri

Aseptomatik bakteriürde normal şartlarda tarama ve tedavi önerilmemektedir. İstisnai durumlar şunlardır; yakın zamanda böbrek nakli yapılan hastalar, gebeler ve mukozal kanamanın beklendiği ürolojik girişim geçiren hastalar. Aseptomatik bakteriüri üriner katateri olan hastalarda sıkça rastlanmaktadır (60). Birkaç çalışmada,

kateterize hastalarda asemptomatik bakteriüri tedavisinin herhangi bir yararı olduğu gösterilememiş. Örneğin; yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) 48 saatten fazla kalıcı üriner kateteri olan ve asemptomatik bakteriürisi olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, kısa süreli antibiyotik tedavisinin sepsis ile üriner sistem enfeksiyonu oranını azaltmadığı görülmüştür (61). Bazı çalışmalarda asemptomatik bakteriüri sonrasında ÜSE geliştiği halde, tedavinin semptomatik enfeksiyon oranını azaltmadığı ve diğer morbiditeleri önlemediği görülmüştür. Uzun vadede kronik böbrek hastalığı veya mortalite artışı gibi sonuçlara yol açmaz. Örneğin; 600'den fazla asemptomatik bakteriüri ve DM tanısı olan kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, altı yıllık takipten sonra hipertansiyon (HT) ya da böbrek fonksiyonunda düşüş bakteriüri ile ilişkilendirilmemiştir (62).

Her ne kadar antibiyotikler başlangıçta birçok hastada idrar kültüründe sterilizasyonu sağlasa da, bakteriüri spontan düzelebilir, tedavi edilen ve edilmeyen bireyler arasındaki karşılaştırma verileri bir yılın sonunda benzer bulunmuştur (63). Asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmesi antibiyotik direncini artırabilmekte ve sonrasında ortaya çıkan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisini daha zor hale getirebilmektedir (63). Asemptomatik bakteriüriyi tedavi etmenin daha sonra ÜSE riskini artırabileceğine dair bazı kanıtlar da mevcuttur. DM olan hastalarda mikroalbüminüri taramasının yapılması rutindir ve idrar bakısında piyüri varlığı tesadüfen görülebilir. Piyüri saptansa bile bu tip hastalarda asemptomatik bakteriüri tedavisi önerilmemektedir (64). Asemptomatik bakteriüri tedavisinin ortadan kaldırılması, gereksiz antibiyotik uygulamasını azaltma çabalarının önemli bir hedefidir. Hamilelik sırasında asemptomatik bakteriüri piyelonefrit riskini artırır ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğması, erken doğum gibi gebelikte olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Verilebilecek tedavi seçenekleri arasında beta-laktamlar, fosfomisin ve nitrofurantoin bulunur. Gebelerde antimikrobiyal ajan seçiminde güvenlik kategorisi dikkate alınmalıdır (17,65,66).

2.1.8.2. Akut Sistit

Akut basit sistitte ampirik tedavide tercih edilen ajanlar nitrofurantoin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ), fosfomisin ve eğer mevcutsa etkileri ve yan etkileri arasındaki denge nedeniyle pivmecillinam'dır (67). TMP-SMZ ile direnç oranının daha yüksek olması ve pivmecillinamin (ve muhtemelen fosfomisin) biraz daha az etkili olması dışında, etkinlik/yan etki oranı açısından birinci basamak ajanların

hiçbiri diğerlerinden açık bir şekilde üstün değildir. Fakat bir bölgedeki optimal antibakteriyel ilaç, direnç görülme oranına bağlı olarak diğer bölgelerden farklılık gösterebilir. Bu nedenle tedavi seçimi hasta koşullarına (alerji, tolere edilebilirlik, tedaviye uyum), yerel direnç oranına, bulunabilirlik, maliyet gibi faktörlere bağlı olarak kişiselleştirilmelidir. Hasta son üç ay içinde ajanlardan birini almışsa, farklı bir ajan tercih edilmelidir.

Çalışmalar minimum direnç artışıyla beş ila yedi günlük bir tedavi sonunda yüzde 79 ila 92 oranında bir klinik başarı olduğunu göstermektedir (67,68). Daha kısa süreli tedavilerde daha yüksek başarısızlık oranları kaydedilmiştir. Aynı zamanda TMP-SMZ 2x160/800 mg üç gün, fosfomisin 3 gr tek doz önerilmektedir (67). Herhangi bir faktör (alerji veya direnç endişesi gibi) yukarıda saydığımız birinci basamak antibiyotiklerin kullanımını engelliyorsa, oral beta-laktamlar (pivmecillinam dışında) uygun seçeneklerdir. Amoksisilin-klavulanat günde iki kez 500 mg, sefpodoksim günde iki kez 100 mg, sefdinir günde iki kez 300 mg ve sefadroksil günde iki kez 500 mg şeklinde 5-7 gün kullanımı mevcuttur (69,70). Beta-laktam ilaçların kullanılmadığı yerlerde kinolonlar tedavide tercih edilebilir (71).

2.1.8.3. Akut Komplike Olmayan Pyelonefrit

Hafif ya da orta şiddette ÜSE olan, oral antibiyoterapiyi tolere edebilecek ve uyum gösterebilecek hastalar ayaktan tedavi edilmelidir. Aynı zamanda tüm hastalardan idrar kültürü alınmalı ve antibiyogram sonucuna göre başlangıç tedavisi revize edilmelidir. Hastaneye yatış gerektirmeyen hastalarda oral siprofloksasin 2x500mg yedi gün önerilmektedir. Antibiyotik başlangıçta ilk doz intravenöz (IV) verilebilir. İntravenöz olarak seftriakson, aminoglikozid veya siprofloksasin tercih edilebilir (46).

2.1.8.4. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu

Akut komplike idrar yolu enfeksiyonunda ampirik tedavi hastalığın ciddiyetine, dirençli patojenler açısından risk faktörlerine ve konakçı faktörlere bağlıdır. İdrar kültürü ve antibiyogram testi tüm hastalarda yapılmalı ve tedavi antibiyogram sonucuna göre düzenlenmelidir (67). Akut komplike ÜSE için çeşitli tedavi rejimlerinin etkinliğini değerlendiren veriler sınırlı sayıdadır (72,73).

Akut komplike ÜSE olan kritik kliniği olan (ağır sepsisli veya YBÜ'ye yatış gerektiren) veya olası üriner obstrüksiyonlarda hastaların ampirik tedavisi için geniş spektrumlu bir antibakteriyel tedavi tercih edilmelidir. Bu tür hastalarda, genişlemiş

spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten bakterilere karşı etkinlik sağlayacak antipsödomonal karbapenem (imipenem+silastatin için 4x500mg IV, meropenem 3x1 g IV) önerilmektedir. Aynı zamanda Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) şüphesi mevcutsa vankomisin veya daptomisin, vankomisin dirençli enterokok (VRE) olasılığı varsa linezolid tedaviye eklenebilir (74). Beta-laktamaz inhibitörleri (seftazidim-avibaktam, seftolozan-tazobaktam, meropenem-vaborbaktam) ile sefalosporin veyahut karbapenem kombinasyonları, aminoglikozidlerden plazomisin ve parenteral fosfomisin de bazı GSBL üreten bakterilere ve çok ilaca dirençli GSBL pozitif *Enterobacteriaceae*'lara karşı etkilidir (75–78). Klinik olarak hafif ve orta şiddette akut komplike ÜSE olan hastalara, oral tablet tedavisini tolere edebilmeleri durumunda ayaktan tedavi düzenlenebilir. Kontrendikasyon ve direnç olmaması halinde, florokinolonlar birçok üropatojene (*Pseudomonas aeruginosa* dahil) karşı geniş bir etki spektrumu sağlar ve idrarda yüksek seviyelere ulaşır. Florokinolon grubundan, siprofloksasin veya levofloksasin en yaygın kullanılan ajanlardır. Bu hastalarda moksifloksasin, diğer florokinolonlara göre idrarda daha düşük seviyelere ulaşır ve bu nedenle tercih edilmemelidir. Tedavi süresi beş ile yedi gün arasında değişmektedir (79). Bununla birlikte florokinolonların kullanılmadığı durumlarda seftriakson, ertapenem veyahut aminoglikozitler kullanılabilir. Parenteral ajanın kullanımının ardından oral olarak TMP-SMZ 7-10 gün veya amoksisilin-klavunat, sefdinir, sefpodoksim 10-14 gün kullanılabilir (80). Ampirik seçilen antimikrobiyal tedavinin revizyonu için idrar kültürü ve antibiyogram testi sonuçları takip edilmelidir.

2.1.8.5. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar

GSBL penisilin, sefalosporin ve monobaktamlardan aztreonam dahil birçok beta laktam grubu antibiyotiklere direnç gelişmesine yol açan enzimlerdir. Toplum kökenli ve hastane kaynaklı GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ailesi dünya genelinde yaygındır (81).

Beta laktamazlar, beta laktam halkasını açan ve antibiyotikleri inaktif hale getiren enzimlerdir. Gram negatif bakterilerdeki ilk plazmit aracılı beta laktamaz enzimi, 1960'lı yıllarda Yunanistan'da ortaya çıkarıldı. İzole edildiği hastadan esinlenerek TEM (Temoniera) adı verilmiştir (82). Başlangıçta TEM-1 ve TEM-2 olmak üzere iki enzim saptanmış olup bunlar penisilin, sefazolin ve sefalotin gibi dar spektrumlu sefalosporinleri hidroliz ederler. Sefepim, seftriakson ve sefotaksim gibi oksiminin yan zincirine sahip yüksek nesil sefalosporinlere etkili değildirler (81).

Avrupa’da sefotaksim klinik kullanıma girdikten kısa süre sonra, Almanya’da oksiiimino-sefalosporinlere (örn. Sefotaksim, seftazidim ve seftriakson) direnç gösteren *Klebsiella pneumoniae* suşları ortaya çıktı. Bu durumdan sorumlu enzim SHV-2 olarak adlandırıldı. TEM ile ilişkilendirilmiş GSBL 1984’te Fransa’da ve 1988 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde keşfedildi (83).

GSBL ailesi heterojen bir spektruma sahiptir. Genelde TEM-1, TEM-2 ve SHV-2 enzimlerinden oluşmaktadır. GSBL enzimleri birçok oksiiimino-beta laktam substratlarına karşı etkinlik açısından farklılık gösterir. Ancak sefamisinlere (sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol) ve karbapenemlere karşı etkili değildirler (84).

GSBL enzimleri *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia* ve *Shigella spp.* gibi gram negatif mikroorganizmalarda saptanmıştır (85).

2.1.8.5.1. GSBL Sınıflandırması

TEM grubu beta laktamazlar: TEM-1 grubu dar spektrumlu olup birçok gram negatif basilde bulunabilir. TEM-1 ve TEM-2 dar spektrumlu sefalosporinleri ve penisilinleri hidrolize eder. Enzimin aktif kısmında bir veya birkaç aminoasidin konfigürasyonunda değişim sonucu seftazidim, seftriakson, sefotaksim gibi 3. kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı da parçalayabilen TEM grubu GSBL oluşmaktadır. Günümüzde 220’den fazla TEM grubu enzim tanımlanmıştır (86).

SHV grubu beta laktamazlar: Enzimin aktif bölgesi etrafında oluşan nokta mutasyonlar sonucu 190’dan fazla SHV bulunmaktadır. Tüm SHV’ler GSBL olarak kabul edilmez. SHV-1 gibi gruplar penisilinleri ve dar spektrumlu beta laktam antibiyotikleri hidrolize eder (87).

CTX-M grubu beta laktamazlar: Bu gruptaki enzimler isminden de anlaşıldığı üzere sefotaksimi daha iyi hidrolize eder. Günümüzde 160’tan fazla CTX-M enzimi tanımlanmıştır. *Salmonella* dahil birçok farklı *Enterobacteriaceae*’de bulunmuş olup, dünyada en yaygın GSBL tipidir (88). CTX-M enzimlerinin çoğalmasının sebebi, CTX-M genlerinin replikonlar arasında yer alması ve hücreden hücreye hızlı yayılması olarak bilinmektedir.

OXA grubu beta laktamazlar: Daha az sıklıkta görülen plazmid aracılı beta laktamaz olan bu grup oksasilin ve antistafilokokal penisilinleri parçalar. OXA enzimlerindeki aminoasit konfigürasyonu nedeniyle ESBL fenotipi oluşabilir. OXA tipi

ESBL suşları başlıca Türkiye ve Fransa’da olmak üzere *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında izole edilmiştir. Karbapenamaz aktivitesine sahip OXA beta laktamazlar da tanımlanmıştır. Bütün OXA grubu enzimler GSBL grubuna dahil olmayıp bazıları oksasilin, antistafilokokal penisilinleri ve bazı dar spektrumlu sefalosporinleri parçalar (86).

Diğerleri: Yukarda bahsedilen gruplar dışında PER, VEB ve GES gibi plazmid aracılı ESBL aileleri tanımlanmıştır, fakat nadir olup esas olarak *Pseudomonas aeruginosa*’da ve sınırlı coğrafik bölgelerde rastlanmıştır (89).

2.2. Karaciğer Transplantasyonu

2.2.1. Karaciğer Transplantasyonu Tarihçesi

Karaciğer, böbrek naklinden sonra en sık transplantasyonu yapılan ikinci organdır. Dünya genelinde yapılan karaciğer transplantasyonlarının büyük bir kısmı (%95) kadavralardan yapılmaktadır (1).

Welch 1955 yılında, karaciğer transplantasyonunu bilimsel anlamda tedavi yöntemi olarak öneren ilk kişiydi. Dünyadaki ilk karaciğer transplantasyonu 1963 yılında, üç yaşında biliyer atrezisi bulunan bir hastaya Thomas Earl Starzl tarafından uygulanmıştır (90) .

Tüm dünyada karaciğer transplantasyonu, son dönem karaciğer hastalıklarını yönetme stratejisinin oldukça önemli parçası haline gelmiştir. Kaynak ve yöntemlerdeki fazla çeşitliliğe rağmen, karaciğer donör sayısının yeterli olmaması transplantasyon aktivitesini sınırlayan en önemli faktör olarak ortaya çıkmaktadır (2).

Kadavralardan yapılan karaciğer nakillerinde bir yıl içindeki greft yetmezliği insidansı %9,8 oranındadır. Canlı donör karaciğerinden yapılan nakillerde ise beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık olarak %74,6 olarak belirlenmiştir. Günümüzde en sık HCC ve kronik HCV enfeksiyonu karaciğer transplantasyonu için etiyolojik sebepler olarak saptanmıştır. Ancak, hem ülkemizde hem merkezimizde kronik HBV ilk sırada yer almaktadır. Aynı zamanda, özellikle 18-50 yaş arasında oldukça etkili antiviral tedavilerin bulunması ve enfeksiyon prevalansının azalmasıyla birlikte kronik HCV enfeksiyonu nedeniyle nakil olan hastaların sayısında keskin bir azalma görülmüştür (91).

2.2.2. Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları

United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network kayıtlarına göre, karaciğer transplantasyonuna yol açan en yaygın sebepler; HCC ve HCV sirozudur (92,93). Fakat sebepler arasında alkolik siroz ve non-alkolik steatohepatit oranı artmış görülmektedir. Şu durumlarda nakil endikasyonları doğmaktadır (3,94);

- Akut karaciğer yetmezliği
- HCC
- Siroz
- Kistik fibrozis
- Hepatopulmoner sendrom
- Portopulmoner hipertansiyon
- Hepatik arter trombozu
- Epiteloid hemanjiyoendotelyoma
- Hemokromatozis, Wilson, Akut intermittant porfiria, Tirozinemi gibi metabolik bozukluklar
- Refrakter asit
- Refrakter varis kanaması
- Refrakter hepatik ensefalopati

2.2.3. Karaciğer Transplantasyon Kontrendikasyonları

Karaciğer transplantasyonu için endikasyon ve kontrendikasyonları genellikle transplantasyon merkezine özgüdür. Çoğu merkez tarafından benimsenen genel kontrendikasyonlar aşağıda sıralanmıştır (3):

- Düzeltilemeyen ve operasyon için engel teşkil eden kardiyopulmoner hastalık
- Tedavi için onkolojik kriterleri karşılamayan karaciğer dışı malignite
- İntrahepatik kolanjiokarsinom
- Kontrol edilemeyen sepsis
- Metastatik HCC
- Hemanjiyosarkom

- AIDS
- Akut karaciğer yetmezliği olup sürekli kafa içi basıncı > 50 mmHg olan veya serebral perfüzyon basıncı < 40 mmHg olan olgular
- Karaciğer nakline engel teşkil edecek anatomik anormallikler
- Postoperatif tıbbi bakıma sürekli uyumsuzluk
- Yetersiz sosyal destek

İleri yaş ve insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu (AIDS değil) kliniğe, coğrafyaya özgü olan ve genellikle duruma göre karar verilen göreceli kontrendikasyon örnekleridir. Karaciğer nakli, komorbiditeler açısından kapsamlı bir değerlendirme yapıldıktan sonra 65 yaşından büyük bireylere de yapılabilir (95).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki birçok transplantasyon merkezi, HIV ile yaşayan hastalar için karaciğer transplantasyonu yapmaktadır (96–100). İlk çalışmalarda, HCV ile koenfekte olmayan hastalar için olumlu sonuçlar gösterilmiştir (101–103). Standart nakil öncesi danışmanlığa ek olarak, 2013'te yürürlüğe giren HIV Organ Politikası Eşitlik Yasasına göre, HIV ile yaşayan hastalar HIV ile enfekte bir donörden organ alma seçeneğine sahip olabilirler (104).

2.2.4. Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Görülen Komplikasyonlar

Postoperatif erken süreçte yoğun bakımlarda immünsüpresif tedavi alan hastanın erken dönem greft fonksiyonelliğinin, kanamasının, asit baz dengesinin, T tüpten safra akımının gerçekleşip gerçekleşmediğinin izlenmesi gerekli olup; vasküler anastomozların açıklığının yeterli olup olmadığı doppler ultrasonografiyle kontrol edilmelidir (105).

2.3. Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Görülen Enfeksiyonlar

Solid organ nakli alıcılarında bazı durumlarda enfeksiyonların erken tanısı ve yönetimi önemlidir (106).

- İmmünsüpresyon olması halinde enfeksiyonun belirtileri ve bulguları daha silik olabilmektedir.
- Olası etkenlerin çeşitliliği oldukça fazladır. Olası etkenler nakil sonrasında geçen süreye göre değişkenlik göstermektedir.

- İmmünsüpresyon için kullanılan ajanlarla enfeksiyon tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlar arasında etkileşim olabilmektedir.
- İmmünsüprese olan konakta enfeksiyon daha hızlı ve şiddetli ilerleyebilir.

Tüm bu nedenlerden dolayı, aşı ve profilaksi de dahil olmak üzere hastalıktan korunma stratejileri olmalıdır. Çeşitli enfeksiyonlar için bu yaklaşım risk sınıflandırması yapmayı gerektirir.

2.3.1. 0-1 Aylarda (Erken Dönem) Görülen Enfeksiyonlar

Nakil sonrasında ortaya çıkan enfeksiyonlar, cerrahi sonrasında immünkompetan hastalarda görülen enfeksiyonlara benzetilmektedir (4). Nakil sonrası için erken dönemde ortaya çıkan enfeksiyonların %95'i benzer cerrahi operasyon yapılan hastalarda da görülebilen; solunum sistemi, cerrahi alan, vasküler katater, üriner sistem, drenaj katater enfeksiyonları gibi çoğunlukla nozokomiyal enfeksiyonlardır. Nakil sonrasında ilk ay fırsatçı enfeksiyonlara nadir rastlanmaktadır çünkü immünsüpresyonun etkisi henüz tam olarak ortaya çıkmamıştır. Erken dönemde karşılaşılan enfeksiyonların önemli bir kısmı cerrahi komplikasyon ya da cerrahi tekniğe bağlı olarak gelişen enfeksiyonlardır (107).

2.3.1.1. Donör Kaynaklı Enfeksiyonlar

Vankomisine dirençli enterokoklar, metisiline dirençli stafilokoklar, karbapenem ve çoklu ilaca dirençli gram negatif bakteriler ve flukonazole dirençli *Candida* türleri dahil olmak üzere birçok antibiyotik dirençli suşların bulaşmasıyla donör kaynaklı bakteri ve mantar enfeksiyonlarının tanınması artmıştır (108,109). Greftle ilişkili viral enfeksiyonlar (lenfositik koriomenenjit virüsü, Batı Nil virüsü, kuduz, HIV) ve parazitik enfeksiyonlar (Tokso plazmoz, Chagas hastalığı, *Balamuthia mandrillaris* enfeksiyonu) nadirdir ancak yine de bağışıklığı baskılanmış konakta görülebilmektedir. Endemik enfeksiyonlar (histoplazmoz veya tüberküloz) veya olağandışı klinik sendromlar (ensefalit, hepatit) transplantasyon sonrası enfeksiyonların ayırıcı tanısında dikkate alınmalıdır (110).

2.3.1.2. Rekürren Enfeksiyonlar

Transplantasyondan önce verici organda veya alıcıda enfeksiyon mevcut olabilir. Bu durumda nakil öncesi değerlendirmede, mümkünse bu tür enfeksiyonları tanımak ve tedavi etmek gerekir. Bazı yaygın viral enfeksiyonlar (HBV, HCV) transplantasyondan sonra erken dönemde yeniden ortaya çıkabilirler. Alıcı kaynaklı tüberküloz, tüberküloz dışı mikobakteriler, histoplazmoz veya toksoplazmoz, transplantasyondan bir ay sonra ortaya çıkma eğilimindedir (111). Strongiloidozun yeniden aktivasyonuna gram negatif bakteriyel sepsis, menenjit veya pnömoniler eşlik edebilir (112).

2.3.1.3. Cerrahi İlişkili Komplikasyonlar

Solid organ nakli alıcılarında postoperatif dönemde; cerrahi alan (yara) enfeksiyonları, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, pulmoner emboli veya idrar yolu enfeksiyonu gibi birçok yaygın komplikasyonlar gelişebilir (113).

Bu hastalar ayrıca iskemik veya hasar görmüş greft dokularının (anastomotik sütur hatları) ya da sıvı koleksiyonlarının (hematomlar, lenfoseller, plevral efüzyonlar, biliyoma ve ürinomlar) süperenfeksiyonu açısından risk altındadır. Nakil alıcılarında kalıcı kateterler, idrar kateterleri ve cerrahi drenler ile ilişkili enfeksiyonlar açısından da artmış risk bulunmaktadır.

Bu tür postoperatif komplikasyonlardan sorumlu organizmalar, genelde nakil öncesinde alıcı veya vericide kolonize olmuş (kistik fibrozda akciğerler ve/veya sinüsler vb.) ya da hastanenin yerel florasında olan bakteri ve mantarlardır (114). Bu nedenle direnç paternleri ve enfeksiyon etkenleri; yapılan organ naklinin tipine, hastaneye ve hastalara göre değişkenlik göstermektedir (4). Yoğun anitibiyotik kullanımı olan hastalar *C.difficile* koliti açısından risk altındadır.

Uzun süreli mekanik ventilasyon desteği, persistan assit, idrar yolu veya safra kanalında stent, intravasküler pıhtı, iskemik greft dokusu olan nakil hastalarında nozokomiyal enfeksiyon riski yüksek olmaktadır (4). Aynı zamanda gecikmiş greft işlevi olan veya erken re-eksplorasyon ya da re-transplantasyon gerektiren hastalarda antibiyotik dirençli bakteri veya mantar enfeksiyonlarının riskinde artış olmuştur (115).

2.3.2. 1-6 Aylarda (Ara Dönem) Görülen Enfeksiyonlar

Bu dönemde immünsüpresif ilaçların etkisi genellikle maksimum düzeydedir ve bu nedenle hastalar fırsatçı enfeksiyonların gelişimi açısından büyük risk altındadır. Nakil sonrası ilk altı ayda fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkmasında coğrafi olarak ve klinikler arasında önemli farklılıklar gözlenmektedir. Bu durum yerel epidemiyolojiyi, değişen immünsüpresif ilaç protokollerini ve transplantasyon sonrası dönemde kullanılan spesifik antimikrobiyal profilaksiyi yansıtır. Bu dönemde görülen yaygın enfeksiyonların önlenmesi, profilaktik antimikrobiyal tedavi stratejilerinin hedefinde bulunmaktadır. Profilakside kullanılan ilaçlar, profilaksinin kesilmesini takip eden aylarda oluşabilecek enfeksiyon riskini geciktirir ancak ortadan kaldırmaz.

Fırsatçı patojenlere bağlı başlıca enfeksiyonlar şunlardır:

- *Pneumocystis jirovecii* (*P.carinii*) pnömonisi (PCP)
- Viral patojenler, özellikle Sitomegalovirus (CMV) ve diğer herpes virüsleri (*Epstein-Barr virüsü* (EBV), Human Herpes Virüsü (HHV-6,7,8) ve Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs (KSHV)). Tedavi edilmediği takdirde HBV ve HCV enfeksiyonları ortaya çıkabilir. BK polyomavirüs ise özellikle böbrek alıcılarında önemlidir. Toplumdan kazanılan solunum virüsleri bu popülasyonda önemlidir (Influenza, parainfluenza, respiratuar sinsityal virüs (RSV), adenovirüs, metapnömovirüs).
- Latent enfeksiyonlar, strongyloidiasis, toksoplazmoz, Chagas hastalığı ve daha az sıklıkla leishmaniasis gibi protozoal hastalıklar (116–118).
- *Histoplasma*, *Coccidioides* spp., *Paracoccidioides* spp. ve nadiren *Cryptococcus* spp. veya *Blastomyces dermatitidis*'in yol açtığı coğrafi veya endemik mantar enfeksiyonları
- Tüberküloz ve giderek artan tüberküloz dışı mikobakteriler (119).

Gastrointestinal parazitler (*Cryptosporidium* ve *Microsporidium*) ve virüsler (CMV, norovirüs) kalıcı ishal ile ilişkilendirilebilir (120).

2.3.3. >6 Aylarda (Geç Dönem) Görülen Enfeksiyonlar

Transplantasyondan bir yıl sonra, çoğu hasta stabil duruma ulaşmakta ve düşük seviyelerde immünsüpresif tedavi almaktadır. Bu hastalar, solunum yolu virüsleri,

pnömokok, *Legionella* veya diğer yaygın patojenlere bağlı olarak meydana gelen toplum kökenli pnömonilerle ve üriner sistem enfeksiyonlarıyla karşı karşıya kalmaktadırlar (4).

İlk üç ila altı ayda antimikrobiyal profilaksi alan hastalarda geç CMV enfeksiyonu ortaya çıkabilir (121–123). CMV enfeksiyonu, greft rejeksiyonu gelişen hastalarda da ortaya çıkabilir (124,125).

Yeterli greft fonksiyonuna ulaşılamayan hastalarda, immünsüpresif tedavinin dozu artırılabilir. Bu durumda PCP, kriptokokoz ve nokardiyoz dahil fırsatçı enfeksiyonlar açısından risk artışı olmaktadır. Bu hastalar ayrıca toplum kaynaklı influenza veya *Listeria monocytogenes* gibi patojenler açısından da ciddi risk altındadırlar. Bu hasta grubu için uzun süreli antimikrobiyal ilaç profilaksisi endike olabilir. Bu hasta grubu atipik klinik bulgularla ortaya çıkan, geç transplant döneminde daha az sıklıkla görülen enfeksiyonlarla da karşı karşıya kalabilir. Bu enfeksiyonlar arasında küfler, *Nocardia* türleri, nadir virüsler (*JC virüsü* ile ilişkili progresif multifokal ensefalopati), transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluk (PTLD) veya deri-anogenital bölgenin skuamöz hücre kanserleri yer almaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması

İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakil Enstitüsü'nde 01.01.2015-30.06.2019 tarihleri arasında karaciğer transplantasyonu yapılan 795 hasta dosyası Helsinki Deklerasyonu kararları, hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak, retrospektif olarak incelendi (Onay numarası: 2019/450).

Hastaların hastane kayıtları üzerinden alıcı yaşı ve cinsiyeti, donör yaşı ve cinsiyeti, eşlik eden komorbid hastalıklar, transplantasyon türü, transplantasyon nedeni, vücut kitle indeksi, reoperasyon varlığı, preoperatif kreatinin ve albümin düzeyleri, postoperatif hastanede yatış süresi, hastaların sağkalımları, preoperatif idrar kültürleri, postoperatif ilk bir yılda geçirilen üriner sistem enfeksiyonu atak sayısı, atakların postoperatif geliştiği zaman dilimi, gelişen atağın klinik sınıflaması, idrar kültüründe üreyen etkenler, idrar kültüründe üreyen etkenlerde GSBL oranları, üreyen etkenlerin antibiyogram sonuçları, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* için dönemlere göre antibiyogram sonuçları, hastalara verilen antibiyoterapiler, antibiyotik tedavilerinin süresi, tedavinin verildiği üniteler, tedavi sonrası alınan yanıtlar, eşlik eden farklı alanlardaki kültür pozitiflikleri tarandı. Kliniğimizde 18 yaş üstü karaciğer nakli olan

tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Birinci grupta karaciğer nakil operasyonu sonrası ilk yılda bakteriyel üriner sistem enfeksiyon atakları geçiren hastalar; ikinci grupta ise bunların dışında kalan hastalar olmak üzere iki grup halinde incelendi. Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup, hastalara müdahale edilmedi.

3.2. Tanımlamalar ve Postoperatif Profilaksi Tedavileri

Çalışmamıza poliklinikten başvuran hastalar ve hastaneye yatış yapılan tüm karaciğer nakil hastaları dahil edildi. Üriner enfeksiyon tanımlaması için Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından yapılan tanım göz önünde bulunduruldu. İdrar kültüründe 10^5 coloni forming-unit (cfu)/ml ve üzerinde üreme olan hastalar alındı. Çalışmamızda bakteriyel semptomatik üriner sistem enfeksiyonu ve asemptomatik bakteriürisi olan hastalar ÜSE grubuna alındı. Hastalardan operasyon öncesi merkezimiz protokolü gereği mümkün olduğunca idrar kültürü alındı.

Mikroorganizmaların identifikasyonları ve kültürleri standardize edilmiş prosedürlere göre, etken suşların antibiyotik duyarlılık sonuçları ise Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST)'ne göre verildi. Ayrıca izole edilen mikroorganizmalardan GSBL salgılayan etkenler direnç profili açısından "GSBL" olarak belirtildi.

Hastaların geçirdiği her bir üriner sistem enfeksiyonu kliniği, bir enfeksiyon atağı olarak belirlendi.

Hastalarda karaciğer nakli sonrası gelişen üriner sistem enfeksiyonları üç dönemde kategorize edilip değerlendirildi. İlk dönem (0-1 ay); nakil sonrası ilk ayda ortaya çıkan enfeksiyonlar, ikinci dönem (1-6 ay); ilk aydan sonra ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı ayda gelişen enfeksiyonlar, üçüncü dönem (6-12 ay); yedinci ay ile bir yıl arası gelişen enfeksiyonlar olarak değerlendirildi.

Hastalara karaciğer nakil sonrası rejeksiyonu önlemek için immünsüpresif baskılayıcı tedaviler başlandı. Merkezimizde bu hastalara nakilden sonra metilprednizolon indüksiyon tedavisinin ardından takrolimus, mikofenolat mofetil ve kortikosteroid gibi çoklu ilaç rejimleriyle idame olarak immünsüpresif tedaviye devam edildi.

Kliniğimizde nakil sonrası hastalara güncel rehberler göz önünde bulundurularak CMV, HSV, PCP ve mantar enfeksiyonları açısından profilaksi tedavileri verildi. Hastalara *P.jirovecii*’ye karşı koruma amaçlı günde bir kez altı ay boyunca TMP-SMZ tedavisi verildi. Mantar enfeksiyonu açısından riskli olan hastalar (reoperasyon, fulminan karaciğer yetmezliği vs.) flukonazol ya da ekinokandin tedavisi 2-4 hafta kadar aldı. Yine CMV profilaksisi için nakil sonrası ilk 10 günde başlanacak şekilde 100 gün boyunca valgansiklovir 900 mg/gün dozunda verildi.

3.3. İstatistik Yöntemi

Analizlerde IBM SPSS Statistics 26.0 programı kullanıldı.

Çalışmada kullanılan veriler ortalama±standart sapma ve sayı (%) şeklinde özetlendi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler açısından grup kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı bağımsız örneklemelerde t-testi ve Mann Whitney U testi ile incelendi.

Nitel değişkenlerin kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığını incelemek için Pearson ki-kare testi, Continuity correction ve Fisher’in kesin testlerinden uygun olanı kullanıldı. Alıcı yaşı ve cinsiyeti, preoperatif kreatinin ve albümin değerleri, donör tipi, vücut kitle indeksi, reoperasyon ve postoperatif hastanede yatış süresi için belirlenen eşik değerlere göre kategorize edilerek lojistik regresyon modellemesine dahil edildi. Lojistik regresyon modellemesinin anlamlılığı Hosmer-Lemeshow testi ile incelendi. Katsayıların anlamlılığı Walt testi ile incelendi. Duyarlı/dirençli gruplarda üç zaman dilimine göre oranların karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Zaman dilimlerinin ikişerli oran karşılaştırmaları (post-hoc) Bonferroni düzeltmeli z testi ile yapıldı.

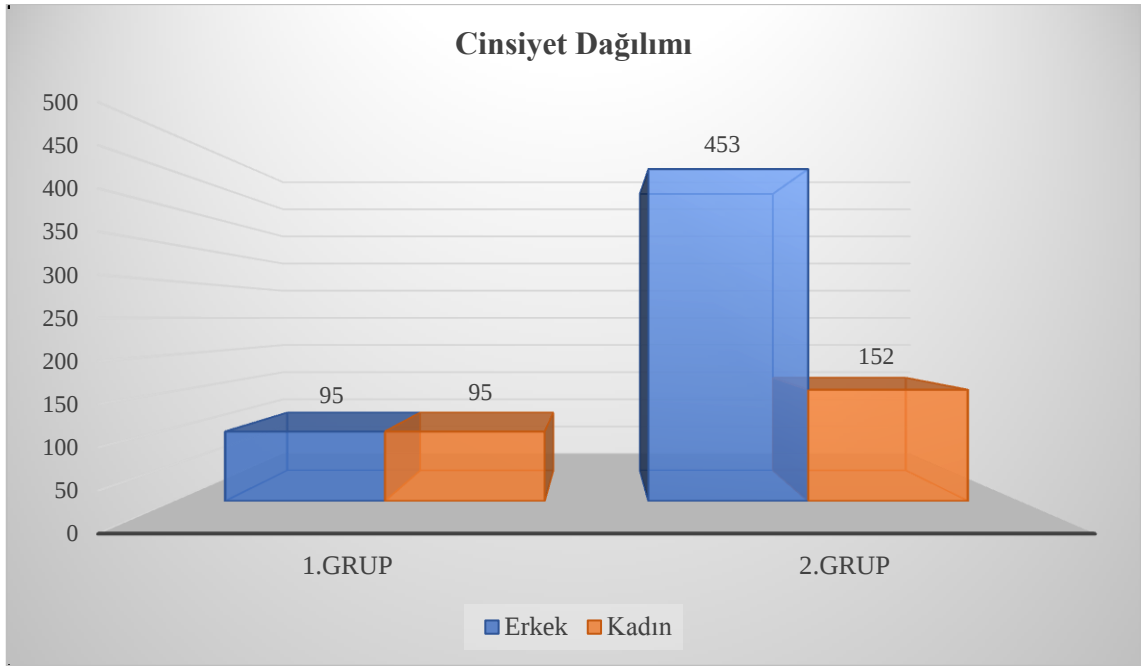
İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 548'i (%69) erkek, 247'si (%31) kadın olmak üzere toplam 795 hasta alındı.

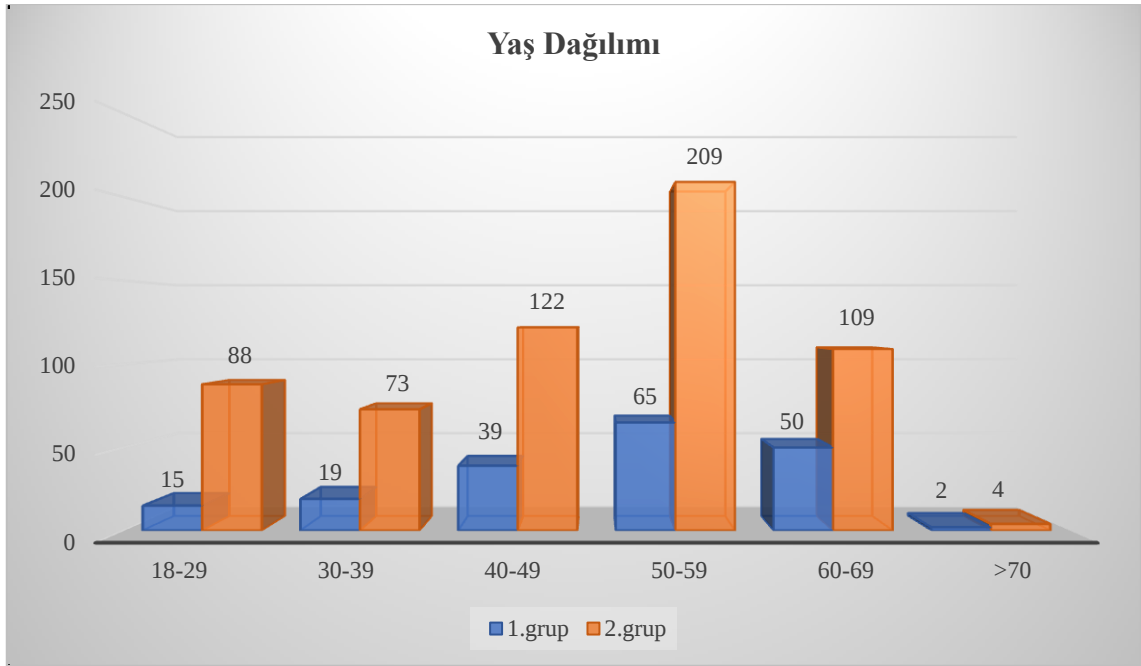
Postoperatif birinci yılda üriner sistem enfeksiyon atakları geçiren 1.grupta 190 hasta tespit edilirken, idrar yolu enfeksiyonu geçirmeyen 2.grupta ise 605 hasta saptandı.

Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 1.grupta 95 (%50) hasta erkek, 95 (%50) hasta kadın iken; 2.grupta 453 (%74,9) hasta erkek, 152 (%25,1) hasta kadındı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı

Tüm hastaların yaşları 18-75/yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş $48,5 \pm 13,1$ /yıl olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımı 1.grupta yaş ortalaması $50,6 \pm 12,6$ /yıl olup; 18-29 yaş arası 15 (%7,9), 30-39 yaş arası 19 (%10), 40-49 yaş arası 39 (%20,5), 50-59 yaş arası 65 (%34,2), 60-69 yaş arası 50 (%26,3) ve >70 yaş 2 (%1,1) olarak gözlenirken, 2.grupta yaş ortalaması $47,9 \pm 13,3$ /yıl olup; 18-29 yaş arası 88 (%14,5), 30-39 yaş arası 73 (%12,1), 40-49 yaş arası 122 (%20,2), 50-59 yaş arası 209 (%34,5), 60-69 yaş arası 109 (%18) ve >70 yaş 4 (%0,7) olarak saptandı. Yaş ortalamaları kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Yaş arttıkça ÜSE görülme sıklığının arttığı tespit edildi ($p=0,013$) (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Hastaların yaş dağılımı

Çalışmamızda donör olan kişilerin yaş ortalaması enfeksiyonun olduğu grup 1’de $31,4 \pm 11,1$ /yıl iken, enfeksiyon olmayan grup 2’de ise $31,5 \pm 12,7$ /yıl olarak bulundu. İstatistiksel olarak gruplar arasında donör yaşı açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Çalışmamızda nakil alıcı donörlerinin cinsiyetleri değerlendirildiğinde enfeksiyon olan 1. grupta 68 (%35,8) kadın, 122 (%64,2) erkek; enfeksiyon olmayan ikinci grupta ise 221 (%36,5) kadın, 384 (%63,5) erkek mevcuttu. İstatistiksel olarak gruplar arasında donör cinsiyeti bakımından fark yoktu ($p > 0,05$).

Çalışmaya alınan hastaların 1.grupta 176’sı (%92,6) canlı verili karaciğer nakli, 14’ü (%7,4) kadaverik nakil yapılmışken; 2.grupta 526’sı (%86,9) canlı vericili karaciğer nakli, 79’u (%13,1) kadaverik nakil olmuştu. Donör tipine göre kıyaslama yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ($p = 0,046$).

Hastaların eşlik eden komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde 1.grupta 34 (%17,8) hastada DM, 2 (%1,05) hastada ABY/KBY(Akut böbrek yetmezliği/Kronik böbrek yetmezliği), 2 (%1,05) hastada malignite, 1(%0,5) hastada KAH/HT(Koroner arter hastalığı/Hipertansiyon) saptanmış olup, 150 (%78,9) hastada herhangi bir komorbid hastalığa rastlanmadı. İkinci grupta 118 (%19,5) hastada diyabetes mellitus, 2(%0,3) hastada ABY/KBY, 5 (%0,8) hastada malignite, 7 (%1,2) hastada Astım/KOAH, 33 (%5,5) hastada KAH/HT, 14 (%2,3) hastada belirtilen kronik hastalıklar dışında komorbid hastalıklar saptanırken 426 (%70,4) hastada herhangi bir

komorbid hastalığa rastlanmadı. Eşlik eden hastalıklar mukayese edildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$). İstatistiksel olarak bu anlamlı farklılığı oluşturan komorbiditenin KAH/HT olduğu gözlemlendi. ÜSE olmayan grupta KAH/HT görülme oranı daha fazlaydı ($p=0,003$).

Tablo 4.1. Komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

Komorbid Hastalıklar	İYE olan n (%) (1.grup)	İYE olmayan n (%) (2.grup)	p değeri
DM	34 (17,8)	118 (19,5)	0,62
ABY/KBY	2 (1,05)	2 (0,3)	0,22
Malignite (HCC dışı)	2 (1,05)	5 (0,8)	0,77
Astım/KOAH	0 (0)	7 (1,2)	0,14
KAH/HT	1 (0,5)	33 (5,5)	0,003
Komorbidite yok	150 (78,9)	426 (70,4)	0,02
Diğer	1 (0,5)	14 (2,3)	0,11
Toplam	190	605	

Hastaların transplantasyon nedenleri irdelendiğinde; 1.grupta 62 (%32,6) hastanın kriptojenik karaciğer yetmezliği, 48 (%25,3) hastanın HBV, 14 (%7,4) hastanın HCV, 18 (%9,5) hastanın HCC, 9 (%4,7) hastanın otoimmün hepatit, 10 (%5,3) hastanın Budd-Chiari, 1 (%0,5) hastanın alkolik hepatit, 4 (%2,1) hastanın toksik hepatit, 7 (%3,7) hastanın Wilson, 2 (%1,1) hastanın kist hidatik, 9 (%4,7) hastanın PSK/PBS (Primer skerozan kolanjit/Primer biliyer siroz), 4 (%2,1) hastanın HDV (Hepatit D virüsü) süper/ko-infeksiyon, 2 (%1,1) hastanın HAV (Hepatit A virüsü) nedeniyle karaciğer nakli olduğu saptandı.

İkinci grupta 143 (%23,6) hastanın kriptojenik karaciğer yetmezliği, 230 (%38,0) hastanın HBV, 35 (%5,8) hastanın HCV, 12 (%2,0) hastanın HCC, 16 (%2,6) hastanın otoimmün hepatit, 34 (%5,6) hastanın Budd-Chiari, 31 (%5,1) hastanın alkolik hepatit, 14 (%2,3) hastanın toksik hepatit, 2 (%0,3) hastanın NASH (Non-alkolik steatohepatoz) 14 (%2,3) hastanın Wilson, 7 (%1,2) hastanın kist hidatik, 15 (%2,5) hastanın PSK/PBS, 25 (%4,1) hastanın HDV süper/ko-infeksiyon, 3 (%0,5) hastanın HAV, 1

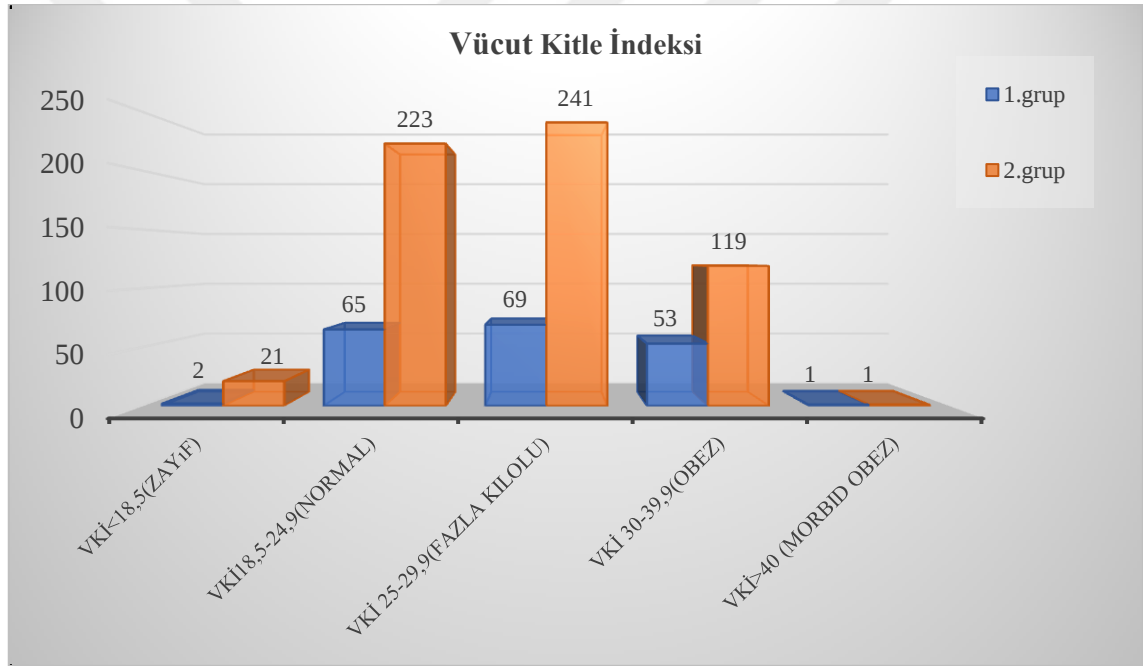
(%0,2) hastanın PVT (Portal ven trombozu) ve 23 (%3,8) hastanın ise bu nedenler dışında kalan endikasyonlar nedeniyle karaciğer nakli olduğu saptandı. Karaciğer nakil nedenleri mukayese edildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılığı oluşturan hastalıklar HBV ($p=0,0013$), HCC ($p<0,001$), alkolik hepatit ($p=0,005$) ve kriptojenik karaciğer yetmezliği ($p=0,013$).

Tablo 4.2. Hastaların karaciğer transplantasyon nedenleri

Transplantasyon Nedeni	İYE olan n (%) (1.grup)	İYE olmayan n (%) (2.grup)	p değeri
Kriptojenik	62 (32,6)	143 (23,6)	0,013
HBV	48 (25,3)	230 (38,0)	0,0013
HCV	14 (7,4)	35 (5,8)	0,43
HCC	18 (9,5)	12 (2,0)	<0,001
Otoimmün hepatit	9 (4,7)	16 (2,6)	0,15
Budd-Chiari	10 (5,3)	34 (5,6)	0,85
Alkolik hepatit	1 (0,5)	31 (5,1)	0,005
Toksik hepatit	4 (2,1)	14 (2,3)	0,87
NASH	-	2 (0,3)	0,43
Wilson hastalığı	7 (3,7)	14 (2,3)	0,30
Kist hidatik	2 (1,1)	7 (1,2)	0,91
PSK/PBS	9 (4,7)	15 (2,5)	0,11
HDV süper/ko-infeksiyon	4 (2,1)	25 (4,1)	0,19
HAV	2 (1,1)	3 (0,5)	0,40
PVT	-	1 (0,2)	0,57
Diğer	-	23 (3,8)	0,006
Toplam	190	605	

Hastaların takiplerinde devam eden süreçte 1.grupta yedi (%3,7), ikinci grupta ise 24 (%4,0) hastada retransplantasyon gerçekleşti. Gruplar arasında retransplantasyon açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar vücut kitle indekslerine göre sınıflandırıldığında; birinci grupta ortalama VKİ (Vücut Kitle İndeksi) $27,2\pm4,7$ kg/m^2 olup hastaların ikisi (%1,1) zayıf, 65'i (%34,2) normal, 69'u (%36,3) fazla kilolu, 53'ü (%27,9) obez, biri (%0,5) ise morbid obezdi. İkinci grupta ortalama VKİ $26,2\pm4,5$ kg/m^2 olup; hastaların 21'i (%3,5) zayıf, 223'ü (%36,9) normal, 241'i (%39,8) fazla kilolu, 119'u (%19,7) obez, biri (%0,2) ise morbid obezdi. Gruplar arasında VKİ'ye göre kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. VKİ arttıkça ÜSE gelişme riskinin arttığı saptandı ($p=0,009$) (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Hastaların vücut kitle indeksi dağılımları

Hastaların nakil öncesi kreatinin değerlerine bakıldığında birinci grupta ortalama $0,92\pm0,98$ (0-14) mg/dl, ikinci grupta ise $0,90\pm0,42$ (0-5) mg/dl olarak bulundu. Gruplar arasında preoperatif kreatinin düzeyleri açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışmadaki hastaların preoperatif albümin değerlerine bakıldığında birinci grupta $2,36\pm0,63$ (0-4) g/dl, ikinci grupta ise $2,37\pm0,59$ (1-5) g/dl olarak saptandı.

Gruplar arasında preoperatif albümin değerleri açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Karaciğer nakli sonrası hastanedeki toplam yatış süreleri değerlendirildiğinde birinci grupta $36,8\pm28,3$ (3-223) gün, ikinci gruptaysa $22,9\pm14,4$ (1-150) gün olarak bulundu. Nakil sonrası hastanede yatış süreleri açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,001$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların sağkalımlarına bakıldığında 1.grupta 139 (%73,2) hasta yaşarken, 51 (%26,8) hasta vefat etmişti. 2.grupta 460 (%76,0) hasta yaşarken, 145 (%24,0) hasta vefat etmişti Gruplar arasında sağkalım açısından değerlendirilme yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).



Tablo 4.3. Hastaların demografik ve klinik verileri

	Enfekte grup n(%)	Enfekte olmayan grup n(%)	p değeri
Yaş (ortalama±SS)	50,6±12,6	47,9±13,3	0,013
Cinsiyet erkek/kadın	95 (50)/95 (50)	453(74,9)/152(25,1)	<0,001
Donör tipi			
Canlı	176 (92,6)	526 (86,9)	0,046
Kadavra	14 (7,4)	79 (13,1)	
Donör yaşı	31,4±11,1	31,5±12,7	0,1
Donör cinsiyeti erkek/kadın	121(63,6)/69(36,4)	384(63,5)/221(36,5)	0,85
Preoperatif Diyabetes Mellitus varlığı	34 (22,4)	118 (%77,6)	0,62
Preoperatif KAH/HT varlığı	1 (2,9)	33 (97,1)	0,003
VKİ (ortalama±SS)	27,2±4,7	26,2±4,5	0,009
Nakil sonrası hastanede yatış süresi / gün	36,8±28,3	22,9±14,4	<0,001
Preoperatif kreatinin	0,92±0,98	2,37±0,59	0,70
Preoperatif albümin	2,36±0,63	2,37±0,59	0,76
Retransplantasyon	7 (3,7)	24 (4,0)	1,00
Mortalite	51 (26,8)	145 (24,0)	0,42

SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi

Hosmer-Lemeshow Testi

Step	Chi-square	df	p
1	8,597	8	0,377

Yukarıdaki tablo LR modelinin anlamlılığını gösteren tablodur. $p>0,05$ ise model anlamlıdır.

Tablo 4.4. Üriner sistem enfeksiyonlarına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

	Odd ratio	%95 CI	p değeri
Yaş	1,022	1,007-1,037	0,003
Cinsiyet	0,324	0,226-0,464	<0,001
Preoperatif kreatinin ($\geq 1,3$ mg/dL)	1,040	0,601-1,800	0,88
Preoperatif albümin seviyesi ($< 2,8$ g/dL)	1,038	0,684-1,575	0,86
Donör türü (Canlı/Kadaverik)	1,668	0,867-3,209	0,12
VKİ (≥ 30 kg/m ²)	1,215	0,808-1,827	0,35
Retransplantasyon	0,726	0,277-1,907	0,51
Nakil sonrası hastanede yatış süresi / gün (> 21 gün)	3,204	2,162-4,747	<0,001

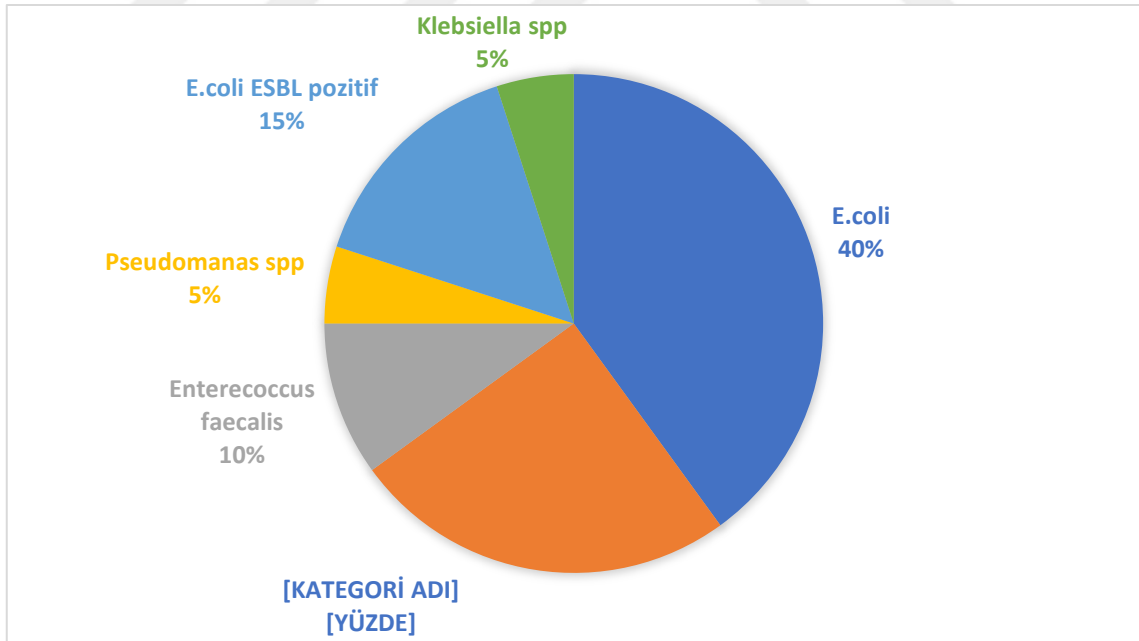
VKİ: Vücut kitle indeksi

Hastaların postoperatif bir yılda üriner enfeksiyon atak sayılarına bakıldığında toplam 795 hastanın 190'ında (%23,8) bakteriyel üriner sistem enfeksiyonu gelişmiş olup bu hastalarda 266 atak meydana gelmiştir. Ataklar incelendiğinde 138 (%71,6) hastada tek atak, 32 (%17,9) hastada iki atak, 16 (%2,1) hastada üç atak ve dört (%2,1) hastada dört atak görüldü (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. ÜSE atak sayılarının oranları

ÜSE atak sayısı	Sayı(n)	Yüzde(%)
Tek atak	138	51,87
İki atak	32	24,06
Üç atak	16	18,04
Dört atak	4	6,03
Toplam	190	100

Üriner sistem infeksiyonu geçiren 190 hastanın preoperatif olarak alınan rutin idrar kültürü sonuçlarına baktığımızda dördünden idrar kültürü alınmamıştı. Hastaların 20'sinde üreme olup, 166'sında üreme saptanmadı. Hastalarda preoperatif dönemde üreyen etkenlere bakıldığında sekizinde (%40) *Escherichia coli*, beşinde (%25) *Enterococcus faecium*, üçünde (%15) ESBL pozitif *Escherichia coli*, ikisinde (%10) *Enterococcus faecalis*, birinde (%5) *Klebsiella* spp. ve birinde (%5) *Pseudomonas* spp. üremesi vardı (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Preoperatif dönemde idrar kültüründe üreyen etkenler

Preoperatif dönemde ÜSE geçiren bir hastaya (%5) seftriakson, dört hastaya (%20) ertapenem, üç hastaya (%15) meropenem, beş hastaya (%25) piperasilin-

tazobaktam, altı hastaya (%30) teikoplanin tedavileri uygulandı. Klinik olarak değerlendirilerek operasyona alındı.

Birinci üriner sistem enfeksiyon atağının gerçekleşme zamanlarına baktığımızda; postoperatif 0-1. aylar arasında 100 hastada (%52,6); 1-6. aylar arasında 71 hastada (%37,4); 6-12. aylar arasında 19 hastada (%10) görüldüğü tespit edildi (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Nakil sonrası atakların dönemlere göre görülme sıklığı

	0-1 ay n (%)	1-6 ay n (%)	6-12 ay n (%)
Atak-1	100 (52,6)	71 (37,4)	19 (10)
Atak-2	2 (3,9)	38 (74,5)	10 (19,6)
Atak-3	-	13 (65)	7 (35)
Atak-4	-	2 (50)	2 (50)
TOPLAM	102 (38,6)	124 (46,9)	38 (14,5)

Birinci ÜSE atağında klinik sınıflamaya baktığımız zaman beş hastada (%2,6) sistit, 112 hastada (%58,9) pyelonefrit, 41 hastada (%21,6) ürosepsis, 32 hastada (%16,8) asemptomatik bakteriüri görüldü (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Üriner sistem enfeksiyonlarının ataklara göre klinik sınıflandırması ve görülme oranları

	Sistit n (%)	Pyelonefrit n (%)	Ürosepsis n (%)	Asemptomatik Bakteriüri n (%)
Atak-1	5 (2,6)	112 (58,9)	41 (21,6)	32 (16,8)
Atak-2	2 (4)	30 (60)	8 (16)	10 (20)
Atak-3	-	12 (60)	7 (35)	1 (5)
Atak-4	-	1 (25)	1 (25)	2 (50)
Toplam	7 (2,65)	155 (58,72)	57 (21,59)	45 (17,04)

Birinci atakta idrar kültüründe üreyen etkenler değerlendirildiğinde 88 hastada (%46,3) *Escherichia coli*, 50 hastada (%26,3) *Klebsiella pneumoniae*, 25 hastada

(%13,2) *Enterococcus faecium*, dört hastada (%2,1) *Pseudomonas* spp., yedi hastada (%3,7) *Enterobacter* spp., altı hastada (%3,2) *Acinetobacter* spp., iki hastada (%1,1) *Citrobacter*, bir hastada (%0,5) *Streptococcus* spp., bir hastada (%0,5) *Morganella*, dört hastada (%2,1) *Proteus mirabilis*, bir hastada (%0,5) *Staphylococcus aureus*, bir hastada (%0,5) *Providencia* üremesi oldu (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Etkenlerin ataklara göre görülme sıklığı

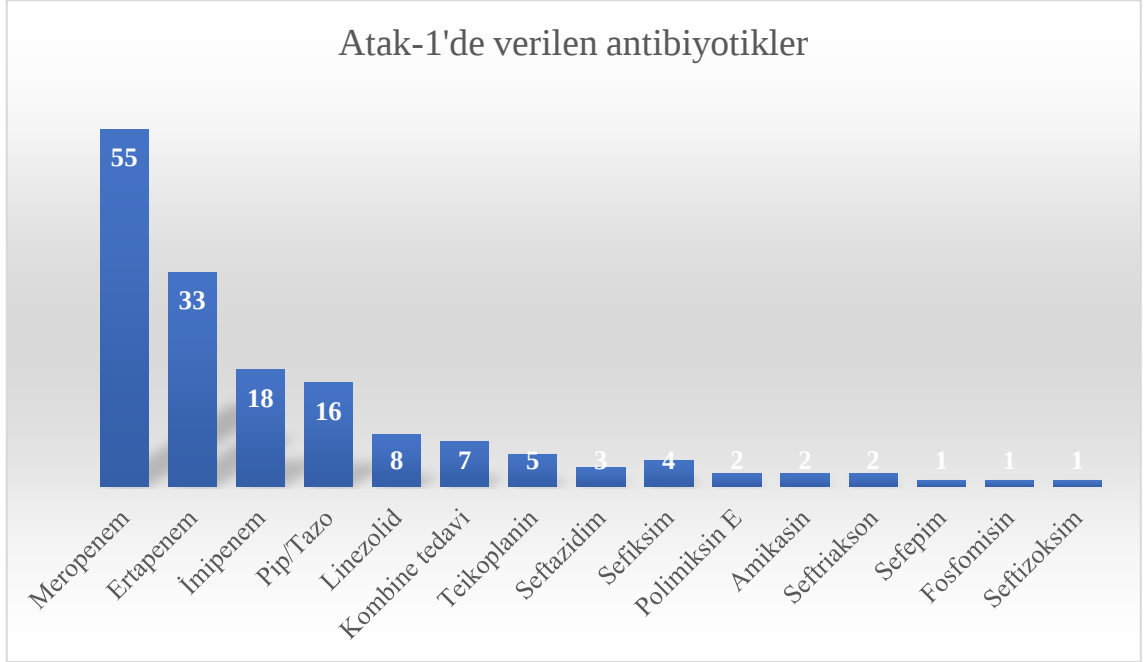
Etkenler	1.Atak n (%)	2.Atak n (%)	3.Atak n (%)	4.Atak n (%)	Toplam
<i>Escherichia coli</i>	88 (46,3)	22 (43,1)	7 (35)	-	117 (43,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50 (26,3)	15 (29,4)	8 (40)	3 (75)	76 (28,5)
<i>Enterococcus faecium</i>	25 (13,2)	5 (9,8)	1(5)	-	31 (11,6)
<i>Pseudomonas</i> spp.	4 (2,1)	-	-	1 (25)	5 (1,8)
<i>Enterobacter</i> spp.	7 (3,7)	1 (2)	1 (5)	-	9 (3,3)
<i>Acinetobacter</i> spp.	6 (3,2)	5 (9,8)	-	-	11 (4,1)
<i>Citrobacter</i>	2 (1,1)	1 (2)	-	-	3 (1,1)
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (2,1)	-	2 (10)	-	6 (2,2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (0,5)	-	-	-	1 (0,3)
<i>Providencia</i>	1 (0,5)	-	-	-	1 (0,3)
<i>Morganella</i>	1 (0,5)	-	-	-	1 (0,3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	1 (2)	1 (5)	-	2 (0,7)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	1 (2)	-	-	1 (0,3)
<i>Streptococcus</i> spp.	1 (0,5)	-	-	-	1 (0,3)

Birinci atakta hastaların beşine (%3,1) poliklinikte antibiyotik tedavisi reçete edilmiş. Hastaların 111'i (%69,8) karaciğer nakil servisinde, 38'i (%23,9) YBÜ'de, beşi (%3,1) ise servis ve YBÜ'de antibiyotik tedavisi almıştı.

Birinci atakta uygulanan antibiyotik tedavisinin süresi 10±3,11 (2-18) gün olarak bulundu.

Birinci atakta hastaların 55'i (%34,8) meropenem, 33'ü (%20,9) ertapenem, 18'i (%11,4) imipenem+silastatin, 16'sı (%10,1) piperasilin-tazobaktam, beşi (%3,2)

teikoplanin, sekizi (%5,1) linezolid, yedisi (%4,4) kombine tedavi, üçü (%1,9) seftazidim, dördü (%2,5) sefiksim, ikisi (%1,3) kolistin, ikisi (%1,3) amikasin, ikisi (%1,3) seftriakson, biri (%0,6) sefepim, biri (%0,6) fosfomisin, biri (%0,6) seftizoksım tedavisi almıştı (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Atak-1’de verilen antibiyotikler

Hastaların tedavi sonrasında mikrobiyolojik yanıtları değerlendirildiğinde 139’u (%88) başarılı, 17’si (%10,8) başarısız olarak değerlendirildi. Bu hastaların ikisinde (%1,3) ise tedavi yanıtı değerlendirilemedi.

Birinci atak geçiren hastaların eş zamanlı vücut sıvıları ya da diğer materyallerdeki üreme varlığına bakıldığında 41 (%21,6) hastada kan kültüründe, dört (%2,1) hastada balgam/trakeal aspirat kültüründe, altı (%3,2) hastada dren sıvısında, üç (%1,6) hastada kan ve balgamda, bir (%0,5) hastada yara kültüründe eş zamanlı üreme olup, 135 (%71,1) hastada ise eş zamanlı üreme yoktu (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Ataklarda idrar kültürü dışındaki örneklerde eşlik eden üremeler

	Atak-1'de eş zamanlı üreme n (%)	Atak-2'de eş zamanlı üreme n (%)	Atak-3'te eş zamanlı üreme n (%)	Atak-4'te eş zamanlı üreme n (%)
Kan	41 (21,6)	13 (29,5)	7 (38,9)	-
Dren sıvısı	6 (3,2)	-	-	1 (25)
Balgam/TAK	4 (2,1)	2 (4,5)	1 (5,6)	-
Kan+Balgam	3 (1,6)	1 (2,3)	1 (5,6))	-
Yara	1 (0,5)	-	-	-
Üreme yok	135 (71,1)	28 (63,6)	9 (50)	3 (75)

Birinci atakta gram negatif ve gram pozitif tüm etkenler için çalışılan antibiyotik disklerine göre sırası ile duyarlılık oranları meropenem için %89,7 duyarlı (130/145), ertapenem için %81,7 duyarlı (103/126), imipenem+silastatin için %92,5 duyarlı (148/160), piperasilin/tazobaktam için %71,7 duyarlı (104/145), seftriakson için %47,5 duyarlı (48/101), sefoksitin için %82 duyarlı (82/100), kolistin için %89,7 duyarlı (26/29), sefepim için %52,6 duyarlı (72/137), seftazidim için %46,8 duyarlı (66/141), ampisilin için %11,9 duyarlı (14/118), tigesiklin için %93,9 duyarlı (31/33), siprofloksasin için %61,2 duyarlı (71/116), TMP-SMZ için %27,1 duyarlı (38/140), linezolid için %100 duyarlı (23/23), teikoplanin için %88 duyarlı (22/25) olarak saptandı (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Antibiyogram sonuçlarının ataklara göre değerlendirilmesi

	Atak-1		Atak-2		Atak-3		Atak-4	
	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Ertapenem	103(81,7)	23(18,3)	26(70,3)	11(29,7)	12(80)	3(20)	3(75)	1(25)
İmipenem	148(92,5)	12(7,5)	37(82,2)	8(17,8)	14(87,5)	2(12,5)	4(100)	-
Meropenem	130(89,7)	15(10,3)	33(82,5)	7(17,5)	14(87,5)	2(12,5)	3(75)	1(25)
Seftriakson	48(47,5)	53(52,5)	12(40)	18(60)	7(58,3)	5(41,7)	1(50)	1(50)
Kolistin	26(89,7)	3(10,3)	7(87,5)	1(12,5)	2(100)	-	1(100)	-
Pip/Tazo	104(71,7)	41(28,3)	23(57,5)	17(42,5)	12(70,6)	5(29,4)	1(25)	3(75)
Sefoksitin	82(82)	18(18)	23(92)	2(8)	7(77,8)	2(22,2)	1(50)	1(50)
Ampisilin	14(11,9)	104(88,1)	28(100)	-	12(100)	-	1(100)	-
Sefepim	72(52,6)	65(47,4)	17(50)	17(50)	10(66,7)	5(33,3)	1(25)	3(75)
Seftazidim	66(46,8)	75(53,2)	17(40,5)	25(59,5)	13(76,5)	4(23,5)	1(25)	3(75)
Siprofloksasin	71(61,2)	45(38,8)	19(51,4)	18(48,6)	9(60)	6(40)	1(50)	1(50)
TMP-SMZ	38(27,1)	102(72,9)	8(19,5)	33(80,5)	5(31,3)	11(68,8)	3(100)	-
Teikoplanin	22(88)	3(12)	7(100)	-	1(100)	-	-	-
Linezolid	23(100)	-	6(100)	-	1(100)	-	-	-
Tigesiklin	31(93,9)	2(6,1)	6(75)	2(25)	2(66,7)	1(33,3)	1(50)	1(50)

Hastaların ikinci üriner sistem enfeksiyon atağının gerçekleştiği zamana bakıldığında postoperatif 0-1. aylar arasında iki hastada (%3,9), 1-6. aylar arasında 38 hastada (%74,5), 6-12. aylar arasında 10 hastada (%19,6) saptandı (Tablo 4.6.).

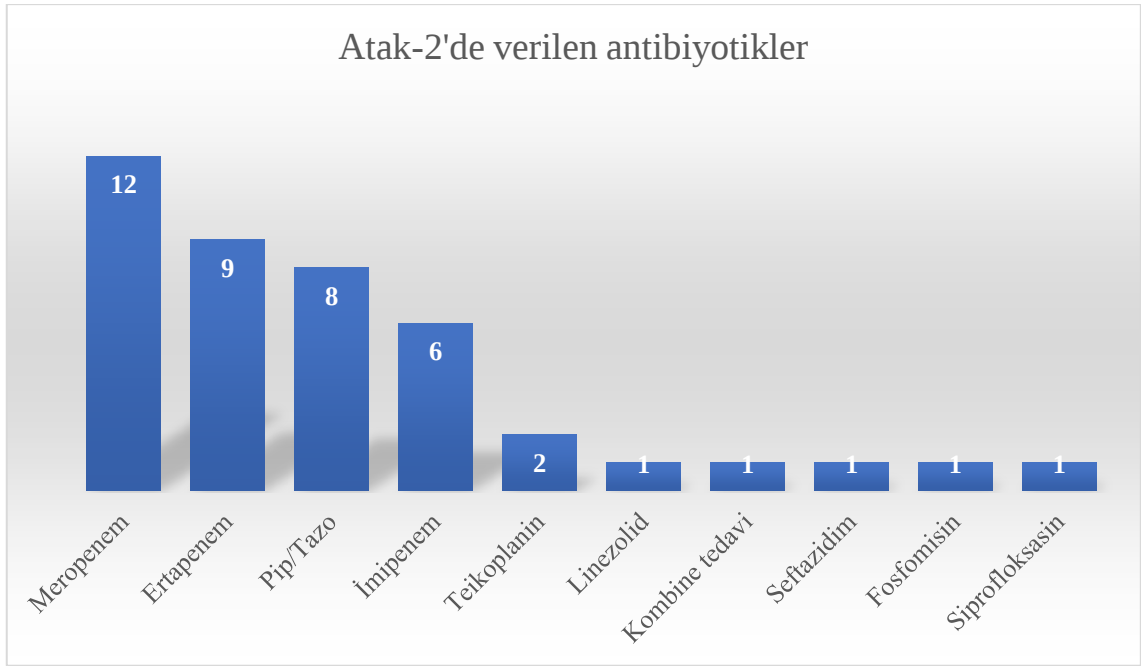
İkinci atak açısından değerlendirildiğinde iki hastada (%4) sistit, 30 hastada (%60) pyelonefrit, sekiz hastada (%16) ürosepsis, 10 hastada (%20) asemptomatik bakteriüri görüldü (Tablo 4.7.).

İkinci atakta idrar kültüründe üreyen etkenler değerlendirildiğinde 22 hastada (%43,1) *Escherichia coli*, beş hastada (%9,8) *Enterococcus faecium*, 15 hastada (%29,4) *Klebsiella pneumoniae*, bir hastada (%2) *Enterobacter* spp., beş hastada (%9,8) *Acinetobacter* spp., bir hastada (%2) *Citrobacter*, bir hastada (%2) *Staphylococcus epidermidis*, bir hastada (%2) *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi oldu (Tablo 4.8.).

İkinci atakta hastaların ikisine (%5) poliklinikte antibiyotik tedavisi reçete edildi. Hastaların 32'si (%80) karaciğer nakil servisinde, altısı (%15) YBÜ'de antibiyotik tedavisi almıştı.

İkinci atakta uygulanan antibiyotik tedavi süresi $9,75 \pm 3,1$ (2-14) gün olarak hesaplandı.

İkinci atakta hastaların aldığı tedavilere bakıldığında 12'si (%28,6) meropenem, dokuzu (%21,4) ertapenem, altısı (%14,3) imipenem+silastatin, sekizi (%19) piperasilin-tazobaktam, ikisi (%4,8) teikoplanin, biri (%2,4) linezolid, biri (%2,4) kombine tedavi, biri (%2,4) seftazidim, biri (%2,4) fosfomisin, biri (%2,4) siprofloksasin tedavisi almıştı (Şekil 4.6.).



Şekil 4.6. Atak-2’de verilen antibiyotikler

Hastaların tedavi sonrası mikrobiyolojik yanıtlarına bakıldığında 35’i (%87,5) başarılı, 5’i (%12,5) başarısız olarak değerlendirildi.

İkinci atakta hastaların eş zamanlı vücut sıvıları ya da diğer örneklerdeki üreme varlığına bakıldığında 13 (%29,5) hastada kan, iki (%4,5) hastada balgam/trakeal aspirat kültüründe, bir (%2,3) hastada kan ve balgamda eş zamanlı üreme olup, 28 (%63,6) hastada ise eş zamanlı üreme yoktu (Tablo 4.9.).

İkinci atakta gram negatif ve gram pozitif etkenler için çalışılan antibiyotik disklerine göre sırası ile duyarlılık oranları meropenem için %82,5 duyarlı (33/40), ertapenem için %70,3 duyarlı (26/37), imipenem+silastatin için %82,2 duyarlı (37/45), piperasilin/tazobaktam için %57,5 duyarlı (23/40), seftriakson için %40 duyarlı (12/30), sefoksitin için %92 duyarlı (23/25), kolistin için %87,5 duyarlı (7/8), sefepim için %50 duyarlı (17/34), seftazidim için %40,5 duyarlı (17/42), ampisilin için %100 duyarlı (28/28;), tigesiklin için %75 duyarlı (6/8), siprofloksasin için %51,4 duyarlı (19/37), TMP-SMZ için %19,5 duyarlı (8/41), linezolid için %100 duyarlı (6/6), teikoplanin için %100 duyarlı (7/7) olarak saptandı (Tablo 4.10.).

Postoperatif 1-6. aylar arasında 13 hastada (%65), 6-12. aylar arasında yedi hastada (%35) üçüncü ÜSE atağı saptandı (Tablo 4.6.).

Üçüncü ÜSE atağı gelişen 12 hastada (%60) pyelonefrit, yedi hastada (%35) ürosepsis, bir hastada (%5) asemptomatik bakteriüri görüldü (Tablo 4.7.).

Üçüncü atakta idrar kültüründe üreyen etkenler değerlendirildiğinde yedi hastada (%35) *Escherichia coli*, bir hastada (%5) *Enterococcus faecium*, sekiz hastada (%40) *Klebsiella pneumoniae*, bir hastada (%5) *Enterobacter* spp., iki hastada (%10) *Proteus mirabilis*, bir hastada (%5) *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi oldu (Tablo 4.8.).

Üçüncü atakta hastaların 12'si (%63,2) karaciğer nakil servisinde, yedisi (%36,8) YBÜ'de antibiyotik tedavisi almış olduğu saptandı.

Üçüncü atakta antibiyotik tedavi süresi ortalama $10,53 \pm 3,7$ (2-14) gün olarak bulundu.

Üçüncü atakta hastaların aldığı tedavilere bakıldığında zaman sekizi (%42,1) meropenem, üçü (%15,8) ertapenem, ikisi (%10,5) imipenem+silastatin, ikisi (%10,5) piperasilin-tazobaktam, biri (%5,3) teikoplanin, biri (%5,3) TMP-SMZ, ikisi (%10,5) kombine antibiyotik tedavisi almıştı.

Hastaların tedavi sonrasındaki mikrobiyolojik yanıtları değerlendirildiğinde 15'i (%83,3) başarılı, 3'ü (%16,7) başarısız olarak değerlendirildi.

Üçüncü atak geçiren hastaların eş zamanlı vücut sıvıları ya da diğer örneklerdeki üreme varlığına bakıldığında yedi (%38,9) hastada kan, bir (%5,6) hastada balgam/trakeal aspirat kültüründe, bir (%5,6) hastada kan ve balgamda eş zamanlı üreme olup, dokuz (%50) hastada ise eş zamanlı üreme yoktu (Tablo 4.9.).

Üçüncü atakta gram negatif ve gram pozitif etkenler için çalışılan antibiyotik disklerine göre sırası ile duyarlılık oranları meropenem için %87,5 duyarlı (14/16), ertapenem için %80 duyarlı (12/15), imipenem+silastatin için %87,5 duyarlı (14/16), piperasilin/tazobaktam için %70,6 duyarlı (12/17), seftriakson için %58,3 duyarlı (7/12), sefoksitin için %77,8 duyarlı (7/9), kolistin için %100 duyarlı (2/2), sefepim için %66,7 duyarlı (10/15), seftazidim için %76,5 duyarlı (13/17), ampisilin için %100 duyarlı (12/12), tigesiklin için %66,7 duyarlı (2/3), siprofloksasin için %60 duyarlı (9/15), TMP-SMZ için %31,3 duyarlı (5/16), linezolid için %100 duyarlı (1/1), teikoplanin için %100 duyarlı (1/1) olarak saptandı (Tablo 4.10.).

Dördüncü üriner sistem enfeksiyon atağının gerçekleşme zamanlarına baktığımızda postoperatif 1-6. aylar arasında iki hastada (%50), 6-12. aylar arasında iki hastada (%50) görüldü (Tablo 4.6.).

Dördüncü ÜSE atağında klinik sınıflamaya baktığımız zaman bir hastada (%25) pyelonefrit, bir hastada (%25) ürosepsis, iki hastada (%50) asemptomatik bakteriüri görüldü (Tablo 4.7.).

Dördüncü atakta idrar kültüründe üreyen etkenler değerlendirildiğinde bir hastada (%25) *Pseudomonas spp.*, üç hastada (%75) *Klebsiella pneumoniae* üremesi oldu (Tablo 4.8.).

Dördüncü atakta hastaların birine (%50) karaciğer nakil servisinde, birine (%50) yoğun bakım ünitesinde antibiyotik tedavisi uygulandı.

Dördüncü atakta antibiyotik tedavi süresi ortalama $9,5 \pm 4,94$ (6-13) gün olarak hesaplandı.

Dördüncü atakta hastaların aldığı tedavilere bakıldığında zaman biri (%50) meropenem, biri (%50) imipenem+silastatin tedavisi almıştı.

Hastaların tedavi sonrası mikrobiyolojik yanıtları değerlendirildiğinde ikisi (%100) de başarılı olarak değerlendirildi.

Dördüncü atak geçiren hastaların eş zamanlı vücut sıvıları ya da diğer örneklerdeki üreme varlığına bakıldığında bir (%25) hastada dren sıvısında eş zamanlı üreme olup, üç (%75) hastada ise eş zamanlı üreme yoktu (Tablo 4.9.).

Dördüncü atakta hastaların idrar kültürlerinde çalışılan antibiyotik disklerine göre sırası ile duyarlılık oranları meropenem için %75 duyarlı (3/4), ertapenem için %75 duyarlı (3/4), imipenem+silastatin için %100 duyarlı (4/4), piperasilin/tazobaktam için %25 duyarlı (1/4), seftriakson için %50 duyarlı (1/2), sefoksitin için %50 duyarlı (1/2), kolistin için %100 duyarlı (1/1), sefepim için %25 duyarlı (1/4) seftazidim için %25 duyarlı (1/4), ampisilin için %100 duyarlı (1/1), tigesiklin için %50 duyarlı (1/2), siprofloksasin için %50 duyarlı (1/2) TMP-SMZ için %100 duyarlı (3/3) olarak saptandı (Tablo 4.10.).

Karaciğer nakil sonrası dönemlere göre üriner sistem ataklarının görülme sıklığı değerlendirildiğinde 0-1. ayda 102 (%38,6), 1-6. ayda 124 (%46,9), 6-12. ayda 38

<i>Escherichia coli</i>	0-1 ay	1-6 ay	6-12 ay	p
-------------------------	--------	--------	---------	---

(%14,5) atak saptandı (Tablo 4.6.).

Escherichia coli'nin dönemlere göre antibiyogram sonuçlarında antibiyotik duyarlılık çalışılma sayılarına bakıldığında ertapenem için (91/96, %94,7 duyarlı), imipenem+silastatin için (104/104, %100), meropenem için (101/102, %99,8), seftriakson için (36/71, %50,7), kolistin için (11/11, %100), piperasilin/tazobaktam için (83/101, %82,1), sefoksitin için (67/73, %91,7), sefepim için (55/100, %55), ampisilin için (6/71, %8,4), tigesiklin için (12/13, %92,3), seftazidim için (52/103, %50,9) siprofloksasin için (53/85, %62,3), TMP-SMZ için (29/102, %28,4) olarak saptandı.

Escherichia coli izolatlarında siprofloksasin direnci %37,6 (n=32) TMP-SMZ direnci ise %71,6 (n=73) bulundu. Yine *Escherichia coli* suşlarında ESBL pozitifliği %45,2 (53/117) oranında saptandı.

TMP-SMZ için duyarlılık/direnç paterni açısından dönemlere göre kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,02). Yani *Escherichia coli* için TMP-SMZ duyarlılık/direnç paterni bakıldığında 1-6. ay ile 6-12. aylar arasında anlamlı fark mevcut olup duyarlılığın geç dönem enfeksiyonlarda arttığı görüldü (Tablo 4.11.).

	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	
Ertapenem	42 (93.3%)	3 (6.7%)	39 (95.1%)	2 (4.9%)	10 (100.0%)	0 (0.0%)	0.6865
İmipenem	45 (100.0%)	0 (0.0%)	47 (100.0%)	0 (0.0%)	12 (100.0%)	0 (0.0%)	-
Meropenem	42 (97.7%)	1 (2.3%)	45 (100.0%)	0 (0.0%)	14 (100.0%)	0 (0.0%)	0.5002
Seftriakson	15 (46.9%)	17 (53.1%)	15 (50.0%)	15 (50.0%)	6 (66.7%)	3 (33.3%)	0.5737
Kolistin	3 (100.0%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	-
Pip/Tazo	41 (83.7%)	8 (16.3%)	32 (80.0%)	8 (20.0%)	10 (83.3%)	2 (16.7%)	0.8979
Sefoksitin	29 (85.3%)	5 (14.7%)	30 (96.8%)	1 (3.2%)	8 (100.0%)	0 (0.0%)	0.1622
Sefepim	24 (53.3%)	21 (46.7%)	23 (56.1%)	18 (43.9%)	8 (57.1%)	6 (42.9%)	0.9529
Ampisilin	3 (9.1%)	30 (90.9%)	2 (6.3%)	30 (93.8%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	0.6903
Tigesiklin	5 (83.3%)	1 (16.7%)	5 (100.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0.5316
Siprofloksasin	23 (60.5%)	15 (39.5%)	22 (62.9%)	13 (37.1%)	8 (66.7%)	4 (33.3%)	0.9264
Seftazidim	21 (46.7%)	24 (53.3%)	22 (50.0%)	22 (50.0%)	9 (64.3%)	5 (35.7%)	0.5134
TMP-SMZ	14 (29.8%)	33 (70.2%)	8 ^b (18.6%)	35 ^b (81.4%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)	0.02527

a: 1-6 aya göre farklıdır, b: 6-12 aya göre farklıdır.

Tablo 4.11. *Escherichia coli*'nin dönemlere göre antibiyogram sonuçları

Klebsiella pneumoniae'nin dönemlere göre antibiyogram sonuçlarında antibiyotik duyarlılık çalışılma sayılarına bakıldığında ertapenem için (39/63; %61,9

duyarlı), imipenem+silastatin için (63/72, %87,5), meropenem için (53/64, %82,8), seftriakson için (19/46, %41,3), kolistin için (11/16, %68,8), piperasilin/tazobaktam için (33/69, %47,8), sefoksitin için (37/47, %78,7), sefepim için (22/60, %36,7), ampisilin için (2/41, %4,9), tigesiklin için (19/22, %86,4), seftazidim için (27/66, %40,9), siprofloksasin için (28/49, %57,1), TMP-SMZ için (12/66, %18,2) olarak saptandı.

Klebsiella pneumoniae suşları için ESBL pozitifliği %55,2 (42/76) oranında saptandı. TMP-SMZ, imipenem+silastatin ve kolistin için duyarlılık/direnç paterni açısından dönemlere göre kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,005$, $p=0,03$, $p=0,01$). *Klebsiella pneumoniae* için TMP-SMZ duyarlılık/direnç paterni bakıldığında 0-1. ile 1-6. ay, 1-6. ay ile 6-12. aylar arasında anlamlı fark mevcut olup en yüksek direncin 1-6 aylık dönemde olduğu tespit edildi (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. *Klebsiella*'nın dönemlere göre antibiyogram sonuçları

Klebsiella	0-1 ay		1-6 ay		6-12 ay		p
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	
Ertapenem	12 (70.6%)	5 (29.4%)	21 (63.6%)	12 (36.4%)	6 (46.2%)	7 (53.8%)	0.3766
İmipenem	20 ^b (100.0%)	0 ^b (0.0%)	34 (87.2%)	5 (12.8%)	9 (69.2%)	4 (30.8%)	0.03291
Meropenem	19 (95.0%)	1 (5.0%)	26 (78.8%)	7 (21.2%)	8 (72.7%)	3 (27.3%)	0.197
Seftriakson	7 (53.8%)	6 (46.2%)	10 (43.5%)	13 (56.5%)	2 (20.0%)	8 (80.0%)	0.2515
Kolistin	5 ^b (100.0%)	0 ^b (0.0%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	3 (100.0%)	0.01101
Pip/Tazo	7 (41.2%)	10 (58.8%)	22 (53.7%)	19 (46.3%)	4 (36.4%)	7 (63.6%)	0.4869
Sefoksitin	8 (72.7%)	3 (27.3%)	24 (88.9%)	3 (11.1%)	5 (55.6%)	4 (44.4%)	0.09136
Sefepim	9 (60.0%)	6 (40.0%)	11 (33.3%)	22 (66.7%)	2 (16.7%)	10 (83.3%)	0.05665
Ampisilin	0 (0.0%)	14 (100.0%)	2 (9.1%)	20 (90.9%)	0 (0.0%)	5 (100.0%)	0.4034
Tigesiklin	5 (100.0%)	0 (0.0%)	11 (84.6%)	2 (15.4%)	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0.5321
Siprofloksasin	7 (70.0%)	3 (30.0%)	15 (51.7%)	14 (48.3%)	6 (60.0%)	4 (40.0%)	0.5898
Seftazidim	11 (57.9%)	8 (42.1%)	14 (38.9%)	22 (61.1%)	2 (18.2%)	9 (81.8%)	0.09638
TMP-SMZ	6 ^a (33.3%)	12 ^a (66.7%)	2 ^b (5.3%)	36 ^b (94.7%)	4 (40.0%)	6 (60.0%)	0.005973

a: 1-6 aya göre farklıdır, b: 6-12 aya göre farklıdır.

5. TARTIŞMA

Günümüzde karaciğer nakli irreversibl akut ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastalar için kesin ve tek tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Tecrübeli merkezlerde bir yıllık sağ kalım oranı çok yüksek olup %90'lara kadar ulaşmaktadır. Nakildeki amaç primer hastalığa bağlı mortalitenin azaltılmasıyla beraber nakil sonrası yaşam kalitesini en iyi seviyede tutmaktır. Karaciğer nakil operasyonu majör bir cerrahi olup nakil sonrasında komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (126). Postoperatif enfeksiyonlar mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri olup bu komplikasyonların başında yer alırlar (127). Enfeksiyonların görülme sıklığı merkezden merkeze değişkenlik gösterebilmektedir. Literatürde bu değişkenlik, gelişmiş cerrahi teknikler, karaciğer nakil alıcılarının preoperatif uygulamaları, immünsüpresyon, tedavi ve postoperatif takip gibi durumlardan kaynaklanabilir (128,129).

Üriner sistem enfeksiyonları solid organ nakli yapılan hastalarda yaygın görülen enfeksiyonların başında gelmektedir (5). Solid organ nakli alıcıları arasında yapılan çok merkezli geniş bir kohort çalışmasında üriner sistem enfeksiyonu; erken dönemde üçüncü sırada, geç dönemde ise ikinci sırada görülen enfeksiyonlar arasında yer almıştır (6). Farklı bir kohort verisinde solid organ naklinden altı ay sonra ÜSE'nin bakteriyel enfeksiyonlar için primer kaynak olabileceği bildirilmiştir (7). Karaciğer nakli yapılan hastalarda üriner sistem enfeksiyonu için esas predispozan faktör üriner kataterizasyondur. Çalışmaların çoğu karaciğer nakil alıcıları arasında ÜSE oranının %8 ile %30 arasında değişmekte olduğunu rapor etmiştir (130). Çalışmamızda 2015-2019 yılları arasında 795 karaciğer nakil hastası incelenmiş olup 190 hastada nakil sonrası ilk bir yılda semptomatik idrar yolu enfeksiyonu ve/veya asemptomatik bakteriüri kliniği mevcuttu. Nakil sonrası ilk bir yılda bakteriyel üriner sistem enfeksiyonu oranı %23 olarak saptandı. Pouladfar ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu oran %16,2 olarak bulunmuştur (5). Soong ve ark.'nın yaptığı çalışmada %14,1, Vera ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %15,7 oranında saptanmıştır (129,131). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri bölümünde 2011-2015 yılları arasında 167 karaciğer nakil hastası ile yapılan bir tez çalışmasında nakil sonrası ilk bir yılda üriner sistem enfeksiyon oranı bizim çalışmamızla benzer olarak %21 bulunmuştur (132).

Günümüzde karaciğer nakil alanındaki gelişmelerin artmasıyla, Amerika ve Avrupa'da son 15 yılda karaciğer nakli alıcılarında yaş ortalamasında yükselme görülmüştür (133). Çalışmamızda tüm hastaların yaş ortalaması 48,5/yıl olarak

bulunmuş olup, enfeksiyon gelişen grup ile enfeksiyon olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0,003$). Kim ve ark.'nın 2013 yılında yaptığı bir çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 50/yıl olarak saptanmıştır (134). Baskın ve ark.'nın 2007 yılında yaptığı bir çalışmada yaş parametresi üriner sistem enfeksiyonu için bizim çalışmamıza benzer olarak risk faktörü olduğu gözlemlenmiştir (135). Widal ve ark.'nın 2012 yılında yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 50/yıl olup yaş faktörünün bakteriyel ÜSE gelişmesine etki ettiği saptanmıştır. Bu durum hastaların belirli immünolojik özellikleriyle ve postoperatif yaşlı hastaların yönetiminin daha komplike olmasıyla ilişkilendirilebilir (7,136).

Çalışmamızda iki hasta grubu arasında donör yaşı açısından anlamlı bir fark yoktu. Lida ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada da benzer şekilde donör yaşı bakımından iki grup arasında fark bulunmamıştır (137).

Çalışmamıza alınan hastaların cinsiyetlerine bakıldığında 548'i (%68,9) erkek, 247'si (%31,1) ise kadındı. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren grup ile geçirmeyen grup kıyaslandığında kadın cinsiyet risk faktörü olarak bulundu ($p<0,001$). Literatüre bakıldığında benzer sonuçlar bildirilmiştir (5,136,138,139).

Karaciğer naklinde donör seçimine bakıldığında batı ülkelerinde genelde kadaverik donörler kullanılırken, Japonya ve Güney Kore gibi uzak doğu ülkelerinde ise çoğunlukla canlı donörler kullanılmaktadır. Ülkemizde ise sıklıkla canlı donörler ön planda olup, hem canlı hem kadaverik donörler kullanılmaktadır. Bu durum ülkemizde bilgilendirme ve farkındalık eksikliğinden dolayı organ bağışının beklenen seviyede olmaması ile açıklanabilir. Çalışmamızda 702 (%88,3) hastaya canlı donörden, 93 (%11,7) hastaya ise kadaverik donörden nakil yapılmıştı. Donör tipine bakıldığında enfeksiyon olan grup ile olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (OR:1,66, $p=0,12$). Canlı ya da kadaverik donör ile nakil yapılması hastalarda idrar yolu enfeksiyonu gelişiminde risk faktörü olarak saptanmadı. Heldman ve ark.'nın 2019 yılında yaptığı kohort çalışmasında transplantasyon sonrası tüm enfeksiyonlara baktıklarında donör tipinin etkisiz faktör olduğu ortaya konulmuştur (115). Avkan-Oğuz ve ark.'nın yaptığı çalışmada da yaptığımız çalışmayla benzer olarak canlı ve kadaverik donör kaynaklı alıcılarda üriner sistem enfeksiyonları açısından kıyaslama yapıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (140). Buna karşın Saner ve ark.'nın yaptığı çalışmada sebebi tam olarak açıklanamasa da canlı donör alıcıları arasında enfeksiyon oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (141).

Çalışmamızda hastalara eşlik eden komorbid hastalıklar tümel olarak incelendiğinde enfeksiyon olan grup ile enfeksiyon olmayan grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p=0,003$). Gruplar arasında bu farklılığı oluşturan komorbid hastalık KAH/HT idi. Çalışmamızda bilinenin aksine ÜSE olmayan grupta KAH/HT daha fazla görüldü. Enfeksiyon olan grup ile olmayan grup kıyaslandığında DM'nin eşlik edip etmemesi istatistiksel olarak fark oluşturmadi. Literatüre bakıldığında Heldman ve ark.'nın, Avkan-Oğuz ve ark.'nın, Pouladfar ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda da DM varlığı istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadiğı belirtilmiştir (5,115,140).

Karaciğer nakil endikasyonları irdelendiğinde ülkeler arası farklılık görülebilmektedir. Literatüre bakıldığında ülkemizde HBV sık görülen nakil endikasyonları arasında yer alırken, Avrupa da HCV, Amerika da ise NASH ve alkolik siroz daha ön planda görülmektedir (142). Nakil endikasyonu doğuran birincil hastalıklar da enfeksiyon riski ile ilişkili olabilmektedir. Nakil operasyonun tekniğini zorlaştıran ve palyatif cerrahi gereksinimi oluşturan hastalıklar enfeksiyon riskini artırabilmektedir (143). Çalışmamızda tüm hastaların nakil nedenleri irdelendiğinde HBV ilk sırada, kriptojenik karaciğer yetmezliği ikinci sırada yer almaktaydı. Kawecki ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada viral hepatitler birinci sırada, kriptojenik karaciğer yetmezliği ikinci sırada yer almaktaydı (144). Sganga ve ark.'nın 2013 yılında 151 hasta ile yaptığı tek merkezli bir çalışmada karaciğer transplantasyon nedenleri arasında en sık HCV, ikinci sırada alkolik hepatit bulunmaktaydı (145). Benzer şekilde Heldman ve ark.'nın 174 hasta ile yaptığı tek merkezli çalışmada en sık HCV, ikinci sırada alkolik hepatit endikasyonu ile karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir (115). İtalya da Laici ve ark.'nın 2017 yılında 280 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada en sık viral hepatitler, ikinci sırada HCC nedeniyle hastalara karaciğer nakil operasyonu yapılmıştır (146).

Çalışmamızda tüm hastalara bakıldığında retransplantasyon sayısı 31 (%3) idi. Sganga ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu oran %4,6 idi (145). Enfeksiyon olan grup ile olmayan grup kıyaslandığında retransplantasyon risk faktörü olarak bulunmadı. Kim ve ark.'nın nakil sonrası enfeksiyonları irdelemek için yaptığı çalışmada da benzer şekilde retransplantasyon risk faktörü olarak saptanmamıştır (134).

Çalışmamızda üriner sistem enfeksiyonu olan ile enfeksiyon olmayan grup kıyaslandığında VKİ>30kg/m² olması risk faktörü olarak saptanmadı. Benzer şekilde Avkan-Oğuz ve ark.'nın yaptığı tek merkezli çalışmada VKİ açısından enfeksiyon olan grup ile olmayan grup kıyaslandığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (140).

Karaciğer sirozu gelişen hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu görülme sıklığı yüksektir ve bu durum kötü prognoz ile ilişkilendirilebilir. Çeşitli kısıtlılıklarına rağmen siroz ile seyreden hastalarda akut böbrek hasarının öngörülmesinde ve GFR (Glomerüler filtrasyon hızı) değerinin tahmin edilmesinde en sık kullanılan marker hala serumdaki kreatinin düzeyidir (147). Çalışmamızda karaciğer nakil hastalarında nakil öncesi kreatinin $\geq 1,3$ mg/dl olması üriner sistem enfeksiyonu açısından risk faktörü olarak saptanmadı. Elde ettiğimiz verilere benzer olarak literatürde Chuan ve ark.'nın 207 hasta ile yaptığı bir derlemede nakil öncesi serum kreatinin değerinin 1,5 mg/dl'nin üzerinde olması renal disfonksiyon olarak tanımlanmış olup renal disfonksiyonun nakil sonrası enfeksiyon gelişimi üzerine etkisi olmadığı ifade edilmiştir (148). Pouladfar ve ark.'nın yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (5).

Son dönem karaciğer yetmezliği hastalarında karaciğerde albümin sentezi azaldığı için serumda albümin düzeyi düşük beklenmektedir. Çalışmamızda ele alınan karaciğer nakil hastalarında serumda albümin düzeyi $< 2,8$ gr/dl olması üriner sistem enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanmadı. Baskın ve ark.'nın yaptığı çalışmada üriner sistem enfeksiyonu olan grup ile olmayan grup kıyaslandığında serum albümin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (135). Karaciğer naklinden sonra kan dolaşımı enfeksiyonları için risk faktörlerinin ele alındığı bir çalışmada serum albümin düzeyinin düşük olması risk faktörü olarak bulunmamıştır (149).

Çalışmamızda hastaların nakil sonrası hastanede yatış süresinin 21 günden uzun olması üriner sistem enfeksiyonu riskini 3,2 kat artırmıştır ($p < 0,001$, OR:3,204). Hastaların klinik durumu ve intraoperatif şartlar dışında, YBÜ'de uzun süre kalmaları ve postoperatif hastanede yatış sürelerinin uzun olmasının enfeksiyon gelişimi üzerinde rol oynadığı bilinmektedir (129,148,150,151). Benzer şekilde Avkan-Oğuz ve ark.'nın 367 hasta ile yaptığı çalışmada postoperatif yatış süresinin 21 günü aşması üriner sistem enfeksiyonu riskini 3,5 kat artırmıştır (140). Bu durum hastane kökenli patojenlere aşırı maruziyet ile ilişkilendirilebilir. Bu risk faktörleri nakil sonrası dönemde dikkatli bakım sağlanması, cerrahi ve anestezi ilaç protokollerinin revizyonu ile bir miktar azaltılabilir. Gagliotti ve ark.'nın karaciğer nakil hastalarındaki enfeksiyonlar ile ilgili yaptıkları kohort çalışmasında nakil sonrası uzun süre hastanede yatış mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir (152).

Çalışmamızda üriner enfeksiyon atak sayılarına baktığımızda 138 (%71,6) hastada tek atak, 32 (%17,9) hastada iki atak, 16 (%2,1) hastada üç atak, 4 (%2,1)

hastada ise dört atak olduğu saptandı. Abott ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastaların %62,9'unun tek atak, %18,8'inin iki atak, %7,5'inin üç atak, %10,8'nin ise dört veya daha fazla atak geçirdiği görülmüştür (153). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdir.

Karaciğer nakli sonrası görülen üriner sistem enfeksiyonlarının literatürde sıklıkla ilk altı ayda daha çok ortaya çıktığı ve altı aydan sonra daha az sıklıkta görüldüğü bilinmektedir (128,139). Çalışmamızda üriner sistem enfeksiyonlarının nakil sonrası ilk bir yılda görülme dönemlerini irdelediğimizde 0-1 ay arası %38,6, 1-6 ay arası %46,9, 6-12 ay arası %14,5 oranında olmak üzere ataklar en sık 1-6 ay arası görülmüştür. Vidal ve ark.'nın 1507 karaciğer nakil hastası ile yaptığı RESITRA kohort çalışmasında üriner enfeksiyonlar sıklıkla ilk altı ayda görülmüş olup, altı aydan sonra daha nadir görülmüştür (136). Çalışmamızdaki sonuçlar literatürle benzer şekilde uyumlu bulundu. ÜSE'nin nakil sonrası ilk aylarda sık görülmesi üriner kataterizasyon, yoğun bakımda yatış öyküsü ve yoğun immünsüpresif tedaviden kaynaklanmaktadır.

Üriner sistem enfeksiyonları en sık *Escherichia coli* olmak üzere *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus saprophyticus* gibi patojenlerden kaynaklanmaktadır (154–156). Çalışmamızda karaciğer nakli sonrası ilk bir yılda üriner sistem enfeksiyonuna neden olan etkenler irdelendiğinde en sık *Escherichia coli* (%43,9), ikinci sırada *Klebsiella pneumoniae* (%28,5) bulunmuş olup devamında *Enterococcus* spp. (%11,6), *Acinetobacter* spp. (%4,1) diğer saptanan patojenler arasında yer almaktaydı. İzole edilen etkenlere bakıldığında 34 (%12,7)'ü Gram pozitif bakterilerden oluşuyordu. Gram pozitifler arasında en sık *Enterococcus* spp. saptandı. Literatüre bakıldığında çalışmamızla benzer sonuçlar mevcuttu (157,158). George ve ark.'nın Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptığı bir çalışmada da Gram negatif bakteriler en sık izole edilen ajanlardı (159).

Klinik merkezlerde hastalara ampirik tedavi başlanırken ünitelerdeki direnç oranlarının bilinmesi ve göz önünde bulundurulması önemlidir. Örnek verilecek olursa kinolon grubu antibiyotikler üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik tedavide sıkça kullanılan tedavi seçeneklerindendir ancak literatüre bakıldığında bazı çalışmalarda direnç oranı %20'nin üzerinde saptanmıştır (160). Bu durumda ampirik tedavi seçeneği bu merkezlerde değiştirilmelidir. Özellikle ESBL üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarında tedavide ilk tercih karbapenemler olmalıdır (161). Çalışmamızda *Escherichia coli* suşlarında ESBL pozitifliği %45,2 olarak saptanmıştır. Vidal ve ark.'nın yaptığı RESITRA kohort çalışmasında ESBL pozitif *Escherichia coli* suşları %23 oranında saptanmıştır (136).

Çalışmamızda en sık saptanan etken olan *Escherichia coli* ve *Klebsiella*'nın karaciğer nakil sonrası görüldüğü dönemlere göre antibiyotik duyarlılıkları incelendi. TMP-SMZ için duyarlılık/direnç paterni açısından dönemlere göre kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,02$). Yani *Escherichia coli* için TMP-SMZ duyarlılık/direnç paterni bakıldığında 1-6. ay ile 6-12. aylar arasında anlamlı fark mevcut olup direnç artışı söz konusuydu. Aynı şekilde *Klebsiella pneumoniae* için dönemlere göre antibiyogram sonuçlarına bakıldı. TMP-SMZ için duyarlılık/direnç paterni açısından dönemlere göre kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,005$). *Klebsiella pneumoniae* için TMP-SMZ duyarlılık/direnç paterni bakıldığında 0-1 ile 1-6 ay, 1-6 ay ile 6-12 aylar arasında anlamlı fark mevcuttu. Bu sonuçlar TMP-SMZ için giderek artan bir direnç söz konusu olduğunu gösteriyor. Birçok merkezde karaciğer nakil hastalarına operasyon sonrası PCP ve idrar yolu enfeksiyonlarını önlemek için profilaksi olarak TMP-SMZ tedavisi başlanılmaktadır. Fakat artan direnç oranı ve profilaksi tedavisinin düşük doz olması nedeniyle bu antibiyotiğin bakteriyel üriner sistem enfeksiyonlarında beklenilenden daha az oranda bir koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (136,138). Çalışmamızdaki sonuçlar da literatürle uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmanın sınırlayıcı yönü retrospektif olmasıdır. Geriye dönük bazı tıbbi kayıtlara ulaşmada zorluk yaşanması nedeniyle bu durum verilerimizin kısıtlanmasına sebep olmuştur.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Günümüzde karaciğer nakli irreversibl akut ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastalar için kesin ve tek tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Tecrübeli merkezlerde bir yıllık sağ kalım oranı çok yüksek olup %90'lara kadar ulaşmaktadır. Nakildeki amaç primer hastalığa bağlı mortalitenin azaltılmasıyla beraber nakil sonrası yaşam kalitesini en iyi seviyede tutmaktır. Nakil sonrası enfeksiyonlar mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biridir. Üriner sistem enfeksiyonları solid organ nakli yapılan hastalarda yaygın görülen enfeksiyonların başında gelmektedir. Enfeksiyonların görülme sıklığı merkezden merkeze değişkenlik gösterebilmektedir. Literatürde bu değişkenlik, gelişmiş cerrahi teknikler, karaciğer nakli alıcılarının preoperatif uygulamaları, immünsüpresyon ve postoperatif takip gibi durumlardan kaynaklanabilmektedir.

Çalışmamızda hastalarda karaciğer nakil sonrası üriner sistem enfeksiyonu en sık ilk altı ayda görüldü. Çalışmamızda nakil sonrası üriner sistem enfeksiyonlarına etki eden risk faktörleri irdelendiğinde; ileri yaş, kadın cinsiyet ve nakil sonrası hastanede yatış süresinin uzun olması üriner sistem enfeksiyon riskini arttıran etkenler olarak saptandı. Yatış süresinin uzaması hastaları ruhsal açıdan etkilerken tedavinin maliyetini de artırmaktadır.

Bununla birlikte klinik merkezlerde hastalara ampirik tedavi başlanırken ünitelerdeki direnç profilinin ve yerel epidemiyolojik verilerin bilinmesi ve göz önünde bulundurulması önemlidir.

Sonuç olarak günümüzde karaciğer naklinin standart tedaviler arasında yer bulmaya başladığı düşünüldüğünde yaşam süresinin artmasına paralel olarak yaşam konforunun artırılması ile ilgili çalışmalar devam etmelidir. Mortalite ve morbidite oranlarına etki eden enfeksiyonlar ve risk faktörleri belirlendikten sonra her merkezin risk faktörlerini göz önünde bulundurarak birtakım koruyucu önlemler alması gereklidir. Hastaların nakil öncesi ve sonrası özelliklerinin, enfeksiyonun ortaya çıkışı üzerine etkilerini inceleyen prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Meirelles Júnior RF erreir., Salvalaggio P, Rezende MB run. de, Evangelista AS, Guardia BD ell., Matielo CE duard. L, Neves DB asto., Pandullo FL ui., Felga GE duard. G, Alves JA ndr. da S, Curvelo LA mori., Diaz LG ustav. G, Rusi MB alb., Viveiros M de M, Almeida MD ia. de, Pedroso PT un., Rocco RA ndre., Meira Filho SP. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13:149–52.
2. Volume T. Liver Transplantation Around the World Prioritization for Transplant. 2016;1059–61.
3. Martin P, Dimartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59:1144–65.
4. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2007;357:2601–14.
5. Pouladfar G, Jafarpour Z, Firoozifar M, Hosseini SAM, Rasekh R, Khosravifard L, Janghorban P. Urinary tract infections among hospitalized adults in the early post-liver transplant period: Prevalence, risk factors, causative agents, and microbial susceptibility. *Exp Clin Transplant*. 2017;15:190–3.
6. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, Gavalda J, Montejo M, Moreno A, Gurguá M, Torre-Cisneros J. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: Data from the RESITRA Study Group. *Am J Transplant*. 2007;7:964–71.
7. Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Ángeles Marcos M, Sanclemente G, Hoyo I, Cofán F, Ricart MJ, Pérez-Villa F, Navasa M, Pumarola T, Moreno A. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2011;13:598–607.
8. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia:

Churchill Livingstone; 2005; 875-905. In.

9. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. Vol. 31, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 673–88.
10. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. Vol. 38, European Journal of Clinical Investigation. Eur J Clin Invest; 2008. p. 50–7.
11. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. Vol. 27, Current Opinion in Infectious Diseases. Curr Opin Infect Dis; 2014. p. 90–6.
12. Gupta K, Trautner BW. Urinary tract infections, pyelonephritis, and prostatitis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. The McGraw-Hill Companies, 2012 2387-2399.
13. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Armiñanzas C, Carratalá J, Cisneros JM, Fariñas MC, López-Medrano F, Moreno A, Muñoz P, Origüen J, Sabé N, Valerio M, Torre-Cisneros J. Executive summary. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microb. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:680–7.
14. İnan D. İdrar yolu enfeksiyonları. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2017; 1351-1360.
15. SOGC Clinical Practice Guideline: Recurrent Urinary Tract Infection. JOGC November 2010.
16. Cai T, Koves B, Johansen TEB. Asymptomatic bacteriuria, to screen or not to screen - And when to treat? Vol. 27, Current Opinion in Urology. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 107–11.
17. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd;

2019.

18. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. Vol. 42, Urologic Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015. p. 547–60.
19. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Disease Essentials. 2017.
20. Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis - Ursache, diagnose und therapie. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112:837–47.
21. Kolaylı F. Üriner sistem enfeksiyonlarında etken patogeneze ve mikrobiyolojik tanı. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2010;3(3):8-18.
22. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infection. U: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005.
23. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 2002;113(1):14-9.
24. Sobel JD., Kaye D. Urinary tract infections in Principles and practice of infections diseases. Mandell GL., Bennett GL., Dolin R. Churchill Livingstone Elsevier; 2010 (69): 957-83.
25. Wilke Topcu A, Söyletir G, Doğanay M, 2008, İdrar yolu enfeksiyonları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi, 3. Baskı 2008. Nobel tıp kitabevleri İstanbul ,110, 1488-1499.
26. Mamıkoğlu L, inan D. idrar yolu enfeksiyonları. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds) enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2008:1487- 1506.
27. Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *Am J Med.* 2002;113:1–4.
28. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Elsevier Inc. USA. Philadelphia; 2005:882-4.
29. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections; an update. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(1): 1-7.

30. Lee JBL, Neild GH. Urinary tract infection. *Medicine* 2007;35(8): 423-28.
31. Lin LY, Tiemann KM, Li Y, Pinkner JS, Walker JN, Hultgren SJ, et al. Synthetic Polymer Nanoparticles Conjugated with FimHA from *E. coli* Pili to Emulate the Bacterial Mode of Epithelial internalization. 2012;134(9):3938-41.
32. Goller CC, Seed PC. Revisiting the *Escherichia coli* polysaccharide capsule as a virulence factor during urinary tract infection. Contribution to intracellular biofilm development. *Virulence* 2010;1(4): 333-7.
33. Fidan I, Yeşilyurt E, Yolbakan S, Erdal B. Üriner sistem epitel hücrelerinin bakterisidal aktivitesi, sitokin ve kemokin yanıtı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006;36(4):179-83.
34. Basset C, Holton J, O'Mahony R, Roitt I. Innate immunity and pathogen-host interaction. *Vaccine* 2003; 21:12-23.
35. Raffi HS, Bates JM, Flournoy DJ, Kumar S. Tamm-Horsfall protein facilitates catheter associated urinary tract infection. *BMC Research Notes* 2012;5(532):1-4.
36. Storme O, Tirán Saucedo J, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber KG. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther Adv Urol*. 2019;11:175628721881438.
37. Gołębiewska J, Dębska-Ślizień A, Komarnicka J, Samet A, Rutkowski B. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2011;43:2985–90.
38. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003;49(2):53-70.
39. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;182:1177–82.
40. Ramzan M, Bakhsh S, Salam A, Khan GM, Ghulam M. Risk factors in urinary tract infection. *Gomal Journal of Medical Sciences* 2004;2(1):1-4.
41. 26. Caljouw MA, den Elzen WP, Cools HJ, Gussekloo J. Predictive factors of

- urinary tract infections among the oldest old in the general population. A population-based prospective follow-up study. *BMC Medicine* 2011 16;9:57.
42. Lee JH, Lee YM, Cho JH. Risk factors of septic shock in bacteremic acute pyelonephritis patients admitted to an ER. *J Infect Chemother* 2012;18:130–3.
 43. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* 2016;4.
 44. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. 2002. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 287:2701–2710.
 45. Tokgöz H. Akut Piyelonefrit, Kronik Piyelonefrit, Renal Abse ve Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(11):18-25.
 46. Johnson JR, Russo TA. Acute pyelonephritis in adults. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2018;378:48–59.
 47. AZAK DE, GÜNDEŞ DSG. Asemptomatik Bakteriüri. *Türkiye Klin Üroloji - Özel Konular.* 2010;3:27–33.
 48. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, Tambyah PA, Naber KG. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 31(Suppl. 1): S68-78.
 49. Najjar MS, Saldanha CL, Banday KA. Approach to urinary tract infections. *Indian Journal of Nephrology* 2009;19(4):129-39.
 50.] Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. Guidelines on urological infections. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2018.
 51. 2] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304–77.
 52.] Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Poveda P. A comparison of the quickSOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2018;153:646–55.

53. Bonkat G, Cai T, Veeratterapillay R, Bruyère F, Bartoletti R, Pilatz A, Köves B, Geerlings SE, Pradere B, Pickard R, Wagenlehner FME. Management of Urosepsis in 2018. *Eur Urol Focus*. 2019;5:5–9.
54. Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19:117–25.
55. Han CS, Kim S, Radadia KD, Zhao PT, Elsamra SE, Olweny EO, Weiss RE. Comparison of Urinary Tract Infection Rates Associated with Transurethral Catheterization, Suprapubic Tube and Clean Intermittent Catheterization in the Postoperative Setting: A Network Meta-Analysis. *J Urol*. 2017;198:1353–8.
56. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Elsevier Inc.; 2014. p. 886-913.
57. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. Diagnose des harnwegsinfekts: Eine systematische übersicht. *Dtsch Arztebl*. 2010;107:361–7.
58. Matthews SJ, Lancaster JW. Urinary tract infections in the elderly population. Vol. 9, *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*. Excerpta Medica Inc.; 2011. p. 286–309.
59. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. Vol. 219, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2018. p. 40–51.
60. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, Eckert LO, Geerlings SE, Köves B, Hooton TM, Juthani-Mehta M, Knight SL, Saint S, Schaeffer AJ, Trautner B, Wullt B, Siemieniuk R. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. Vol. 68, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2019. p. E83–E75.
61. Leone M, Perrin AS, Granier I, Visintini P, Blasco V, Antonini F, Albanèse J, Martin C. A randomized trial of catheter change and short course of antibiotics for asymptomatic bacteriuria in catheterized ICU patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:726–9.

62. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AIM. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: Effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2006;166:2222–7.
63. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28 Suppl 1:S42-8.
64. Karunajeewa H, McGeachie D, Stuccio G, Stingemore N, Davis WA, Davis TME. Asymptomatic bacteriuria as a predictor of subsequent hospitalisation with urinary tract infection in diabetic adults: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2005;48:1288–91.
65. Millar LK, DeBuque L, Wing DA. Uterine contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent risk of preterm birth. *J Perinat Med*. 2003;31:41–6.
66. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11:593–608.
67. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52.
68. Mckinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:480–8.
69. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: A randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2005;293:949–55.
70. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T, Poulakou G, Hatzipapas A, Koratzanis G. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute

- cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:897–900.
71. Richard GA, Mathew CP, Kirstein JM, Orchard D, Yang JY. Single-dose fluoroquinolone therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in women: Results from a randomized, double-blind, multicenter trial comparing single-dose to 3-day fluoroquinolone regimens. *Urology*. 2002;59:334–9.
 72. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: A systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect Dis*. 2015;15.
 73. Singh KP, Li G, Mitrani-Gold FS, Kurtinecz M, Wetherington J, Tomayko JF, Mundy LM. Systematic review and meta-analysis of antimicrobial treatment effect estimation in complicated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:5284–90.
 74. Swaminathan S, Alangaden GJ. Treatment of resistant enterococcal urinary tract infections. Vol. 12, Current Infectious Disease Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2010. p. 455–64.
 75. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, Bleasdale SC, Sagan OS, Stus V, Vazquez J, Zaitsev V, Bidair M, Chorvat E, Dragoescu PO, Fedosiuk E, Horcajada JP, Murta C, Sarychev Y, Stoev V, Morgan E, Fusaro K, Griffith D, Lomovskaya O, Alexander EL, Loutit J, Dudley MN, Giamarellos-Bourboulis EJ. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-Tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319:788–99.
 76. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, Keepers TR, Connolly LE, Miller LG, Friedland I, Dwyer JP. Re: Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. Vol. 202, Journal of Urology. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 641–2.
 77. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a

- randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:661–73.
78. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, Huntington JA, Miller B, Bliss CA, Steenbergen JN, Hershberger E, Umeh O, Kaye KS. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:268–72.
79. Sanchez M, Collvinent B, Miró Ò, Horcajada JP, Moreno A, Marco F, Mensa J, Millá J. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2002;19:19–22.
80. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med*. 2012;366:1028–37.
81. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Caibo ES, Azap ÖK, Arpin C, Pascual A, Livermore DM, Garau J, Carmeli Y. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49:682–90.
82. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Vol. 14, Clinical Microbiology Reviews. Clin Microbiol Rev; 2001. p. 933–51.
83. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28:302–7.
84. Karaiskos I, Giamarellou H. Carbapenem-sparing strategies for ESBL producers: When and how. Vol. 9, Antibiotics. MDPI AG; 2020.
85. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update. Vol. 18, Clinical Microbiology Reviews. Clin Microbiol Rev; 2005. p. 657–86.
86. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The New β -Lactamases. *N Engl J Med*.

2005;352:380–91.

87. Castanheira M, Farrell SE, Deshpande LM, Mendes RE, Jones RN. Prevalence of β -lactamase-encoding genes among Enterobacteriaceae bacteremia isolates collected in 26 U.S. Hospitals: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2010). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:3012–20.
88. Cantón R, Coque TM. The CTX-M β -lactamase pandemic. Vol. 9, Current Opinion in Microbiology. *Curr Opin Microbiol*; 2006. p. 466–75.
89. Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, Amicosante G, Rossolini GM, Toniolo AQ. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: Risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-I extended-spectrum beta-lactamase. *BMC Infect Dis*. 2006;6.
90. Rawal N, Yazigi N. Pediatric Liver Transplantation. Vol. 64, Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 677–84.
91. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, Wainright JL, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2018;18:172–253.
92. Yang JD, Larson JJ, Watt KD, Allen AM, Wiesner RH, Gores GJ, Roberts LR, Heimbach JA, Leise MD. Hepatocellular Carcinoma Is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:767-775.e3.
93. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, Ahmed A, Racila A, Henry L. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;
94. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schioødt F V., Larson A, Davern TJ, Han SHB, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM, Santyanarayana R, Caldwell C, Shick L, Bass N, Rouillard S, Atillasoy E, Flamm S, Benner KG, Rosen HR, Martin P, Stribling R, Schiff ER, Torres MB, Navarro V, McGuire B, Chung R, Abraczinskas D, Dienstag J. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137:947–54.

95. Cross TJS, Antoniadou CG, Muiesan P, Al-Chalabi T, Aluvihare V, Agarwal K, Portmann BC, Rela M, Heaton ND, O'Grady JG, Heneghan MA. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: An evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transplant*. 2007;13:1382–8.
96. Stock PG, Roland ME, Carlson L, Freise CE, Roberts JP, Hirose R, Terrault NA, Frassetto LA, Palefsky JM, Tomlanovich SJ, Ascher NL. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: A pilot safety and efficacy study. In: *Transplantation*. Transplantation; 2003. p. 370–5.
97. Stock P, Roland M, Carlson L, Freise C, Hirose R, Terrault N, Frassetto L, Coates T, Roberts J, Ascher N. Solid organ transplantation in HIV-positive patients. *Transplant Proc*. 2001;33:3646–8.
98. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, Srinivasan P, Muiesan P, Wendon J, Cramp M, Williams R, O'Grady J, Rela M, Heaton ND. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV. *Transplantation*. 2001;72:1684–8.
99. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, Srinivasan P, Muiesan P, Wendon J, Cramp M, Williams R, O'Grady J, Rela M, Heaton ND, Wreghitt T. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV. *Transplantation* 2001; 72: 1684. Vol. 72, *Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 1594–5.
100. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff ER, Shakil O, Fung JJ. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transplant*. 2003;9:239–47.
101. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poordad F, Ragni M V., Barin B, Simon D, Olthoff KM, Johnson L, Stosor V, Jayaweera D, Fung J, Sherman KE, Subramanian A, Millis JM, Slakey D, Berg CL, Carlson L, Ferrell L, Stablein DM, Odum J, Fox L, Stock PG. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transplant*. 2012;18:716–26.
102. Cooper C, Kanters S, Klein M, Chaudhury P, Marotta P, Wong P, Kneteman N, Mills EJ. Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. *AIDS*. 2011;25:777–86.

103. Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: Analysis of united network for organ sharing database. *Transplantation*. 2008;85:359–68.
104. Malani P. HIV and transplantation: New reasons for HOPE. Vol. 316, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2016. p. 136–8.
105. Postoperative care: immediate, in: Maddrey, Sorrell (eds.), *Transplantation of the Liver*, vol. 19, Appleton Lange, New York, NY, pp. 180–188.
106. Jadowiec CC, Taner T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol*. 2016;22:4438–45.
107. Fishman JA. Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: Essentials. *Liver Transplant*. 2011;17.
108. Green M, Covington S, Taranto S, Wolfe C, Bell W, Biggins SW, Conti D, DeStefano GD, Dominguez E, Ennis D, Gross T, Klassen-Fischer M, Kotton C, Lapointe-Rudow D, Law Y, Ludrosky K, Menegus M, Morris MI, Nalesnik MA, Pavlakis M, Pruett T, Sifri C, Kaul D. Donor-derived transmission events in 2013: A report of the organ procurement transplant network Ad Hoc disease transmission advisory committee. *Transplantation*. 2015;99:282–7.
109. Snyderman D, Fishman JA, Greenwald MA, Grossi PA. Transmission of infection with human allografts: Essential considerations in donor screening. *Clin Infect Dis*. 2012;55:720–7.
110. Chong PP, Razonable RR. Diagnostic and management strategies for donor-derived infections. Vol. 27, *Infectious Disease Clinics of North America*. Infect Dis Clin North Am; 2013. p. 253–70.
111. Flume PA. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15:139–40.
112. Roxby. AC, Gottlieb. GS, Limaye AP. Strongyloidiasis in transplant patients. Vol. 49, *Clinical Infectious Diseases*. Clin Infect Dis; 2009. p. 1411–23.
113. Talbot TR, Hatcher J, Davis SF, Pierson RN, Barton R, Dummer S.

- Scedosporium apiospermum pneumonia and sternal wound infection in a heart transplant recipient. *Transplantation*. 2002;74:1645–7.
114. Fishman JA. Vancomycin-resistant Enterococcus in liver transplantation: What have we left behind? Vol. 5, Transplant Infectious Disease. *Transpl Infect Dis*; 2003. p. 109–11.
 115. Heldman MR, Ngo S, Dorschner PB, Helfrich M, Ison MG. Pre- and post-transplant bacterial infections in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2019;21.
 116. Fernández-Sabé N, Cervera C, Fariñas MC, Bodro M, Muñoz P, Gurguí M, Torre-Cisneros J, Martín-Dávila P, Noblejas A, Len Ó, García-Reyne A, Del Pozo JL, Carratalà J. Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: A matched case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:355–61.
 117. Chagas disease after organ transplantation--Los Angeles, California, 2006 - PubMed [Internet]. [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16874295/>
 118. Fishman JA. Prevention of Infection due to *Pneumocystis carinii*. Vol. 42, Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology; 1998. p. 995–1004.
 119. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. Vol. 38, Clinical Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*; 2004. p. 1428–39.
 120. Schorn R, Höhne M, Meerbach A, Bossart W, Wüthrich RP, Schreier E, Müller NJ, Fehr T. Chronic norovirus infection after kidney transplantation: Molecular evidence for immune-driven viral evolution. *Clin Infect Dis*. 2010;51:307–14.
 121. Legendre C, Pascual M. Improving outcomes for solid-organ transplant recipients at risk from cytomegalovirus infection: Late-onset disease and indirect consequences. Vol. 46, Clinical Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*; 2008. p. 732–40.
 122. Muheim C, Vogel G, Seydoux C, Gillet M, Mosimann F, Von Segesser L, Sahli

- R, Estrade C, Van Melle G, Meylan PRA. Determinants of protracted cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Transplantation*. 2002;74:226–36.
123. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, Abramowicz D, Jardine AG, Voulgari AT, Ives J, Hauser IA, Peeters P. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1228–37.
124. Kumar D, Chernenko S, Moussa G, Cobos I, Manuel O, Preiksaitis J, Venkataraman S, Humar A. Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:1214–22.
125. Mian M, Natori Y, Ferreira V, Selzner N, Husain S, Singer L, Kim SJ, Humar A, Kumar D. Evaluation of a Novel Global Immunity Assay to Predict Infection in Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1392–7.
126. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: Results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*. 2010;10:1420–7.
127. Nanchal RS, Ahmad S. Infections in Liver Disease. Vol. 32, Critical Care Clinics. W.B. Saunders; 2016. p. 411–24.
128. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. Vol. 3, World Journal of Hepatology. Baishideng Publishing Group Inc; 2011. p. 83–92.
129. Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: Single-center experience at the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. *Transpl Infect Dis*. 2011;13:608–15.
130. Kawecki D, Pacholczyk M, Łagiewska B, Adadyński L, Lisik W, Sawicka-Grzelak A, Durlík M, Paczek L, Chmura A, Młynarczyk G, Rowinski W, Luczak M. Urinary tract infections in the early posttransplant period after liver transplantation: Etiologic agents and their susceptibility. In: Transplantation Proceedings. Transplant Proc; 2011. p. 3052–4.
131. Soong RS, Chan KM, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, Wu TH, Lee WC. The risk

- factors for early infection in adult living donor liver transplantation recipients. *Transplant Proc.* 2012;44:784–6.
132. Kaya S. “Çocuklarda Karaciğer Nakli Sonrası Saptanan Enfeksiyon Etkenleri ve Risk Faktörleri” [Internet]. [cited 2021 May 9]. Available from: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>
 133. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. Vol. 70, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 745–58.
 134. Kim SI, Kim YJ, Choi JY, Yoon SK, Choi HJ, Na GH, You YK, Kim DG, Kang MW. Strategies to reduce infectious complication using epidemiologic data analysis in liver transplant recipients. In: *Transplantation Proceedings*. Elsevier; 2013. p. 3061–4.
 135. Baskin E, Özçay F, Sakalli H, Agras PI, Karakayali H, Canan O, Haberal M. Frequency of urinary tract infection in pediatric liver transplantation candidates. *Pediatr Transplant.* 2007;11:402–7.
 136. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, Len O, Carratalá J, Cordero E, Bou G, Muñoz P, Ramos A, Gurguí M, Borrell N, Fortún J. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis.* 2012;14:595–603.
 137. Iida T, Kaido T, Yagi S, Yoshizawa A, Hata K, Mizumoto M, Mori A, Ogura Y, Oike F, Uemoto S. Posttransplant bacteremia in adult living donor liver transplant recipients. *Liver Transplant.* 2010;16:1379–85.
 138. Rice JC, Safdar N. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. Vol. 9, *American Journal of Transplantation*. Am J Transplant; 2009.
 139. Kim S Il. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6211–20.
 140. Avkan-Oguz V, Ozkardesler S, Unek T, Ozbilgin M, Akan M, Firuzan E, Kose H, Astarcioglu I, Karademir S. Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation. In: *Transplantation Proceedings*. Transplant Proc; 2013. p. 993–7.

141. Saner FH, Damink SWMO, Pavlakovic G, Van Den Broek MAJ, Rath PM, Sotiropoulos GC, Radtke A, Canbay A, Paul A, Nadalin S, Malagó M, Broelsch CE. Pulmonary and blood stream infections in adult living donor and cadaveric liver transplant patients. *Transplantation*. 2008;85:1564–8.
142. Cholanckeril G, Ahmed A. Alcoholic Liver Disease Replaces Hepatitis C Virus Infection as the Leading Indication for Liver Transplantation in the United States. Vol. 16, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2018. p. 1356–8.
143. Halasa N, Green M. Immunizations and infectious diseases in pediatric liver transplantation. Vol. 14, *Liver Transplantation*. Liver Transpl; 2008. p. 1389–99.
144. Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M, Łagiewska B, Adadynski L, Wasiak D, Malkowski P, Rokosz A, Sawicka-Grzelak A, Szymanowska A, Swoboda-Kopec E, Wroblewska M, Rowinski W, Durlik M, Luczak M. Etiological Agents of Bacteremia in the Early Period After Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39:2816–21.
145. Sganga G, Bianco G, Fiori B, Nure E, Spanu T, Lirosi MC, Frongillo F, Agnes S. Surveillance of bacterial and fungal infections in the postoperative period following liver transplantation: A series from 2005-2011. In: *Transplantation Proceedings*. Transplant Proc; 2013. p. 2718–21.
146. Laici C, Gamberini L, Bardi T, Siniscalchi A, Reggiani MLB, Faenza S. Early infections in the intensive care unit after liver transplantation-etiology and risk factors: A single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2018;20.
147. Piano S, Brocca A, Angeli P. Renal Function in Cirrhosis: A Critical Review of Available Tools. Vol. 38, *Seminars in Liver Disease*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2018. p. 230–41.
148. Li C, Wen TF, Mi K, Wang C, Yan LN, Li B. Analysis of infections in the first 3-month after living donor liver transplantation. Vol. 18, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2012. p. 1975–80.
149. He Q, Liu P, Li X, Su K, Peng D, Zhang Z, Xu W, Qin Z, Chen S, Li Y, Qiu J. Risk factors of bloodstream infections in recipients after liver transplantation: a meta-analysis. *Infection*. 2019;47:77–85.

150. Ikegami T, Shirabe K, Matono R, Yoshizumi T, Soejima Y, Uchiyama H, Kayashima H, Morita K, Maehara Y. Etiologies, risk factors, and outcomes of bacterial pneumonia after living donor liver transplantation. *Liver Transplant*. 2012;18:1060–8.
151. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Armiñanzas C, Carratalá J, Cisneros JM, Fariñas MC, López-Medrano F, Moreno A, Muñoz P, Origüen J, Sabé N, Valerio M, Torre-Cisneros J. Executive summary. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:680–7.
152. Gagliotti C, Morsillo F, Moro ML, Masiero L, Procaccio F, Vespasiano F, Pantosti A, Monaco M, Errico G, Ricci A, Grossi P, Costa AN, Adorno D, Ambretti S, Amoroso A, Arghittu M, Berloco P, Bertani A, Bonizzoli M, Cambieri P, Canzonieri M, Caprio M, Carrara E, Carrinola R, Cibelli E, Cillo U, Colledan M, Colombo R, Coluccio E, Conaldi PG, Cusi M, D'Armini AM, Da Riva A, D'Auria B, De Carlis L, De Cillia C, De Gasperi A, Di Caro A, Di Ciaccio P, Dondossola D, Farina C, Feltrin G, Finarelli AC, Fossati L, Gaibani P, Fernandez AG, Gesu G, Giacometti R, Gona F, Gridelli B, De Angelis LH, Landini MP, Maldarelli F, Mancini C, Marone P, Mularoni A, Paglialunga G, Paladini P, Palù G, Parisi S, Peris A, Pinna AD, Platto M, Pugliese F, Puoti F, Rago C, Ravini M, Rea F, Rinaldi M, Rossi G, Rossi L, Rossi M, Salizzoni M, Sangiorgi G, Santambrogio L, Spada M, Sparacino V, Stella F, Torelli R, Torresani E, Tosi D, Vailati F, Valeri M, Venuta F, Vesconi S, Viale P, Vismara C. Infections in liver and lung transplant recipients: A national prospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:399–407.
153. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohen EM, Agodoa LY, Peters TG, Barbour G, Lipnick R, Cruess DF. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:353–62.
154. Sorto R, Irizar SS, Delgadillo G, Alberú J, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Risk Factors for Urinary Tract Infections During the First Year After Kidney

- Transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:280–1.
155. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of Urinary Infections in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2006;38:2414–5.
 156. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Vol. 13, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 269–84.
 157. Garbino J, Romand JA, Pittet D, Giostra E, Mentha G, Suter P. Infection and rejection in liver transplant patients: A 10-year Swiss single-centre experience. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:587–93.
 158. Kawecki D, Pacholczyk M, Lagiewska B, Sawicka-Grzelak A, Durlík M, Młynarczyk G, Chmura A. Bacterial and fungal infections in the early post-transplantation period after liver transplantation: Etiologic agents and their susceptibility. In: *Transplantation Proceedings*. Elsevier USA; 2014. p. 2777–81.
 159. George DL, Arnow PM, Fox AS, Baker AL, Thistlethwaite JR, Emond JC, Whittington PF, Broelsch CE. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: Epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis.* 1991;13:387–96.
 160. Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andrés A, Otero JR, Morales JM, Aguado JM. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2010;78:774–81.
 161. Linares L, Cervera C, Hoyo I, Sanclemente G, Marco F, Cofán F, Ricart MJ, Navasa M, Moreno A. *Klebsiella pneumoniae* infection in solid organ transplant recipients: Epidemiology and antibiotic resistance. *Transplant Proc.* 2010;42:2941–3.

