



Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü

Uzm. Dr. Ahmet Emre Cinislioğlu

Uzm. Dr. Nazan Cinislioğlu

Prof. Dr. Taylan Oksay

Prof. Dr. Metin İshak Öztürk

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü” kitapçığı meslektaşlarımız ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü” kitapçığı, Uzm. Dr. Ahmet Emre Cinislioğlu, Uzm. Dr. Nazan Cinislioğlu, Prof. Dr. Taylan Oksay, Prof. Dr. Metin İshak Öztürk ve Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonlarında oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

Dr. Ateş Kadioğlu

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. İsa Özbey

Türk Üroloji Derneği Başkanı

Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü

Ahmet Emre Cinisliođlu¹, Nazan Cinisliođlu², Taylan Oksay³, Metin İshak Öztürk⁴, Ateş Kadiođlu⁵

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, Erzurum¹

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Erzurum²

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Isparta³

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniđi, İstanbul⁴

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul⁵

Komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonları (KOAÜSE), sağlıklı, premenopozal, gebe olmayan, yapısal ve fonksiyonel olarak normal üriner sisteme sahip kadınlarda görülmektedir [1]. Özellikle 18 ila 24 yaşları arasındaki cinsel olarak aktif genç kadınlar arasında yaygın olup, kadınların %50'si yaşamları boyunca en az bir kez KOAÜSE geçirmektedir [2]. KOAÜSE yönetiminin en büyük zorluklarından birisi hastalığın tekrarlama eğilimi olup, ilk hastalığı takiben 6 ay içerisinde tekrarlama riski % 24,5, yılda 3 veya daha fazla atak oranı ise % 5 oranındadır [3, 4].

KOAÜSE'nin yönetimi karmaşık olmasa da, antibiyotiklerin yanlış doz ve sürede kullanımı, gereksiz profilaksi uygulamaları gibi hatalı yaklaşımlar, dirençli mikroorganizmaların gelişimine yol açarak tedaviyi zorlaştırmaktadır [2]. Son on yılda çoklu ilaç direnci ve üropatojenlerin küresel olarak ortaya çıkışı, idrar yolu enfeksiyonlarına (İYE) karşı antibiyotik olmayan tamamlayıcı tıp ürünlerinin terapötik ve önleyici stratejilerinin daha çok gündeme gelmesine neden olmuştur [5].

Bu derleme, kanıta dayalı tıp zemininde etkinlik ve güvenilirliği klinik ve/veya prelinik çalışmalarla ortaya konulmuş; aşılardan, fonksiyonel gıda ürünlerinin, probiyotiklerin ve tamamlayıcı tıp ürünlerinin, KOAÜSE'nin önlenmesi ve tedavisi üzerine etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

I. Besin Destekleri (Nutrasötikler)

Nutrasötik terimi ilk olarak Stephen DeFelice tarafından 1989 yılında, beslenme ve farmasötik kelimelerinin birleştirilmesi sonucu ortaya konulmuştur. Nutrasötikler, sağlığı korumak veya tedavi amacıyla bir besinde bulunan etkili olduğu kabul edilen

bileşeni, gıda olmayan bir taşıyıcı içerisinde besindeki miktarından çok daha yüksek miktarlarda taşıyan tablet, kapsül, sıvı şekillerde ürünler olarak tanımlanmaktadır [2].

1. Turna Yemişi (Cranberry) (*Vaccinium macrocarpon* Aiton)

Kuzey Amerika'da yetişen turna yemişi, son yıllarda, tekrarlayan İYE'nin profilaktik yaklaşımında kullanımı giderek artmıştır [6] (Resim 1).



Resim 1. Cranberry Bitkisi

Yapılan çalışmalarda turna yemişinin içerisinde bulunun proantosiyanidin (PAC), E.coli'nin Tip 1 fimbriyasıyla üroepitelyal hücrelere tutunmasını engellediği gösterilmiştir [7, 8]. Bazı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, turna yemişinin bakterilerin hücrelere yapışmasını azalttığı bildirilmiştir [9-11]. Chan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, turna yemişinin, P. aeruginosa ve P. mirabilis'in kümelenmesini engellediği tespit edilmiştir [12]. Ulrey ve ark.'nın ve Wojnicz ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda ise turna yemişinin, E. faecalis, P. aeruginosa ve E. coli'nin biyofilm tabakasının oluşumunu engellediği gösterilmiştir [13, 14].

Literatürde bazı çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, turna yemişi kullanımı, İYE'nin görülme sıklığında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. 4473 katılımcı ve 24 çalışmayı içeren meta-analizde, turna yemişi ürünlerinin, tekrarlayan İYE'nin nüks sıklığını azaltmadığı ve İYE'yi önlemede etkili olmadığı sonucuna varılmıştır [15]. Bu meta-analize rağmen, Maki ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, yakın zamanda İYE geçirmiş kadınlarda, turna yemişi tüketiminin, İYE geçirme sıklığını azalttığı gösterilmiştir [16]. Takahashi ve ark.'nın yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmada, turna yemişi tüketiminin İYE'yi önleme açısından plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir [17]. Ancak bu üstünlük yalnızca 50 yaşın üzerindeki 55 kadın hastada izlenilmiştir.

Turna yemişinin etkinliğini artırmak için, yaban mersini ve propolis gibi antimikrobiyal özelliklere sahip diğer doğal ürünlerin kombinasyonları kullanılabilir. Propo-

lis, antimikrobiyal, anti-inflamatuar, anti-tümöral, immünmodülatör ve antioksidan aktivitelere sahip, bitkilerden arılar tarafından toplandıktan sonra balmumu ve arı enzimleriyle karıştırılan reçineli bir üründür [2]. *In vitro* çalışmalarda, propolisin yaban mersini proantosiyandinlerinin, UPEC'in yapışma, hareketlilik (kümelenme ve yüzme), biyofilm oluşumu, demir metabolizması üzerindeki etkisini güçlendirdiği gösterilmiştir [18-20]. Tekrarlayan İYE'si olan 85 kadın üzerinde yakın zamanda yapılan randomize kontrollü çalışmada, plaseboya karşı, propolis ve yaban mersini grubunda ilk üç ayda sistit ataklarının sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, ilk sistit epizodunun başlangıcına kadar geçen ortalama süre, propolis + yaban mersini grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha uzun olduğu (sırasıyla; 69.9±45.8, 43.3±45.9), tedaviye toleransın ise her iki grupta benzer olduğu bildirilmiştir [21].

Yapılan çalışmalar, turna yemişinin, KOAÜS'nin tedavisinde bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak Liska ve ark.'nın turna yemişi ve İYE ile ilgili yaptıkları meta-analizde, KOAÜS'nin tedavisinde ve önlenmesinde turna yemişi ilgili ek araştırmaların tamamlanması gerektiği belirtilmiştir [22].

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) 2020 Kılavuzu'nda literatürde bazı çalışmalar turna yemişinin kadınlarda üriner enfeksiyon oranını düşürdüğünü bildirilmiştir. Bu etkinin kanıta dayalı zeminde turna yemişi ürünlerinin üriner enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı konusunda kuvvetli öneride bulunmak için geniş serili çalışmalarla gösterilmesi gerekir [23].

2. D-mannoz

Konakçı üroepitelyal reseptörleri taklit eden bileşikler, bakteriyel yüzey ligandlarına kompetitif bir şekilde bağlanabilir ve mukozaya bağlanan bakteri sayısını azaltabilir [24, 25]. D-mannoz tip 1 bakteri fimbrialarının üroepitelyuma yapışmasını önleyebilen bir monosakkarittir [26]. Oral uygulamadan sonra hızla emilir ve idrar yoluyla atılır [27]. D-mannoz, ayrıca *in vitro* biyofilm oluşumunun güçlü inhibitörüdür. Fare modellerinde, D-mannozun oral alımından sonra bakterilerin mesane kolonizasyonunda anlamlı düzeyde azalma olduğu ve İYE'nin tekrarlamasını önlediği gösterilmiştir [28, 29]. D-mannozun dışardan alınımı, bakteriyel fimbrialar ile konakçı hücreler arasındaki etkileşimi rekabetçi bir şekilde bloke etmektedir [29]. Randomize kontrollü bir çalışmada, günlük nitrofurantoin alan bir grup hasta ile günlük D-mannoz tozu ile tedavi edilen bir grup hasta arasında İYE'nin rekürrensi karşılaştırılmış, nüks sıklığı, gruplar arasında benzer olmasına rağmen, D-mannoz alan hastalarda yan etkilerde (ishal, mide bulantısı, baş ağrısı, döküntü) istatistiksel olarak anlamlı azalma

olduğu tespit edilmiştir [24]. Ek olarak, D-mannozun idrar seviyelerinin koruyucu olabileceği ve oral yoldan verilmesinin, üreticiler tarafından tavsiye edilen dozlarda bu düzeylere ulaşım ulaşamayacağı bilinmemektedir [2].

EAU 2020 Kılavuzu'nda, D-mannozun günümüzde yalnızca klinik araştırmalarda kullanılabileceği bildirilmiştir [23]. KOAÜSE'nin önlenmesinde etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

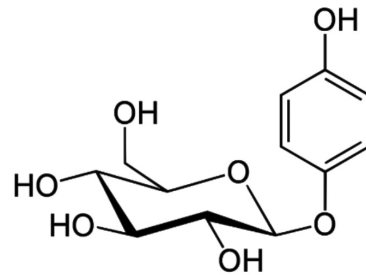
3. Çoklu Bileşen İçeren Nutrasötikler

Bakteriler ürogenital sisteme assendan, hematojen veya lenfatik yolla ulaşabilmektedirler. Adhezyon ile mesane mukozasına tutunan bakteriler burada çoğalmaya başlamakta ve çoğalan bakteriler kolonize olarak enfeksiyona sebebiyet vermektedirler [30].

Arbutin, Arctostaphylos uva-ursi cinsindeki yabanmersini bitkisinin kurutulmuş yapraklarından ve Ericaceae familyasındaki diğer bitkilerden elde edilir ve vücutta metabolize olarak kuvvetli bir üriner sistem antiseptiği olan hidrokinona dönüşmektedir (Resim 2) (Şekil 1). Arbutinin üriner sistem enfeksiyonunda etkili olması, hem anti-septik özelliğinden hem de diüretik etkisinin bulunmasından kaynaklanmaktadır [31]. Siegers ve ark'nın yaptıkları çalışmada, arbutinin ürünü olan hidrokinonun, bakteriler tarafından hücre içerisine alındığı ve sitoplazmada bulunan enzimlerce metabolize edilerek bakteriyostatik etki gösterdiği tespit edilmiştir [32]. Bunun yanı sıra arbutinin bakteri kolonizasyonu önleyerek antibakteriyel etkinlik gösterdiği düşünülmektedir [31]. E.coli, P.mirabilis, P.aeruginosa ve S.aureus'a karşı doğrudan antibakteriyel etki ve ayrıca bakteri büyümesini inhibe edici etki sağlamaktadır. Bu özellikleri sebebiyle KOAÜSE'nin profilaksisinde kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur [31].



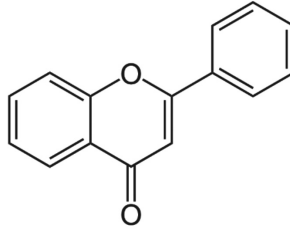
Resim 2. Arctostaphylos uva-ursi Bitkisi



(2R, 3S, 4S, 5R, 6S) -2-Hidroksimetil-6- (4-hidroksifenoksi) oksan-3,4,5-triol

Şekil 1. Arbutinin aktif ürünü olan hidrokinonun kimyasal yapısı

Fenolik bileşikler meyve, sebze, tahıl ve çeşitli bitkisel ürünlerde doğal olarak bulunan ve bu gıdaların renk, tat, koku gibi çeşitli karakteristik özelliklerinden sorumlu olan fitokimyasallardır. Fenolik bileşikler benzen halkasına bir veya birden fazla hidroksil grubu bağlanmış ve fonksiyonel gruba sahip bitkilerin sekonder metaboliti olarak ürettiği bileşiklerdir (Şekil 2). Bu bileşikler yapısal unsurlara ve sahip oldukları halka yapısına göre flavonoidler, fenolik asitler ve tanenler gibi isimler almaktadır. Flavonoidler, fenolik asitler ve tanenler, yaban mersini gibi bitkilerin ikincil metabolik türevleri olup, içerdikleri fenolik bileşikler nedeniyle antioksidan kaynağı olup, anti-enflamatuar, antimikrobiyal ve diüretik özellikler de göstermektedir [2, 33]. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda bakterilerin biyofilm tabakasını oluşturmasını engelleyici potansiyelleri de tespit edilmiştir [34, 35]. Jaiswal ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, bu fitokimyasalların ana etki mekanizmalarından birinin, FimH protein ligandı ile bitki bileşikleri arasında H-bağlarının oluşumundan kaynaklanan adezyon önleyici etkisi olduğu tespit edilmiştir [36].



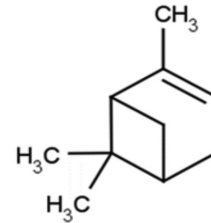
(2-fenil-1,4-benzopiron)

Şekil 2. Flavon omurgasının moleküler yapısı

Terpenler beş karbonlu izopren birimlerinden oluşan, genel formülü $(C_5H_8)_n$ olan Çamgiller familyasının salgıladığı, kabukları veya filizlerinin kesilmesi ya da soyulması ile açığa çıkan hidrokarbonların geniş bir sınıfıdır (Resim 3) (Şekil 3). Terpenlerin ve özellikle monoterpen olan pinenlerin, yapılan çalışmalarda analjezik, antioksidan, antimikrobiyal ve anti-enflamatuar özellikleri tespit edilmiştir [37, 38].



Resim 3. Pinenlerin salgılandığı çamgiller familyası



(1S, 5S)-2,6,6-Trimethylbicyclo [3.1.1] hept-2-ene ((-) - α -Pinen)

Şekil 3. Pinenlerin kimyasal yapısı

Proantosiyanidinler, bitkiler aleminde geniş dağılıma sahip polifenollerdir. Vaccinium cinsi bitkilerde bulunurlar. Kakao, çay, fındık, bakliyatlar, baharatlar ve kırmızı üzüm gibi birçok bitkisel gıda proantosiyanidin içermektedir [39]. Tanin dahil bu polifenol bileşikler bitkileri mikroplara karşı korumakla görevlidir [40]. Proantosiyanidinlerin; A, B ve C türleri mevcut olup, birçok çalışmada proantosiyanidinlerin antibakteriyel ve antiviral özellikleri gösterilmiştir [2]. İn vitro çalışmalarda A tipi kızılçik ve B tipi üzüm proantosiyanidinlerinin E. coli'nin üroepitelyal hücrelere yapışmasını önlediği tespit edilmiştir [41].

Çoklu bileşen içeren nutrasötikler; Proantosiyanidin, D-mannoz, arbutin, fenolik bileşikler ve terpenlerin kombinasyonundan oluşan ürünlerdir. Bu ürünler, E.Coli'nin üroepitelyal hücrelere tutunmasını ve bu hücrelerde çoğalmasını engelleme özellikleri sayesinde KOAÜSE'nin profilaksisinde kullanılagelmiş turna yemişi gibi bitki özlelerinden farklılık gösterebilmektedir. KOAÜSE'nin tedavisi esnasında hastaların ağrı, yanma, acil idrar hissi gibi semptomlarını hafifletebilir.

4. Çin Bitkisel İlaçları

Geleneksel Çin tıbbı, binlerce yıl önce ortaya çıkan bir sistem olup, hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için çeşitli yöntemler kullanan, iyi gelişmiş, tutarlı bir disipline dönüşmüştür. Geleneksel Çin tıbbında en yaygın kullanılan tedavi yöntemleri arasında Çin bitkisel ilaçları, akupunktur / yaki, diyet terapisi, zihin / vücut egzersizleri (Qigong ve Tai Chi) ve Tui Na (Çin masajı) bulunmaktadır [42].

Çin bitkisel ilaçları, 2000 yılı aşkın süredir geleneksel Çin tıbbının ayrılmaz bir parçası olmuştur. Tarihsel olarak üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılmıştır. Çin bitkilerinin önemli diüretik, antibiyotik, immunmodülatör, antipiretik, antienflamatuar ve analjezik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir [2]. Yapılan in vitro çalışmada bu bitkilerin E.coli'nin özellikle mesane epiteline yapışmasını önlemede etkili olduğu gösterilmiştir [43]. Hou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada Çin bitkisel ilaçlarının, IL-2, IL-6 ve IL-8 sitokinlerinin üriner sekresyonunu azaltarak üriner sistem enfeksiyonlarının semptomlarını azalttığı gösterilmiştir [44]. İki yüz seksen iki kadını içeren üç randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) ilk meta-analizinde, Çin bitkisel ilaçlarının antibiyotiklere kıyasla tekrarlayan İYE sıklığını azalttığı tespit edilmiş olsa da ikinci meta-analizde, mevcut kanıtların akut KOAÜSE için Çin bitkisel ürünlerinin etkinliğini ve güvenliğini desteklemek için yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır [45, 46].

KOAÜSE'nin önlenmesi / tedavisi üzerindeki Çin bitkisel ürünlerinin potansiyelini kesin olarak değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5. C vitamini

C vitamini (askorbik asit) takviyesi genellikle tekrarlayan İYE için antibiyotik olmayan bir profilaksi olarak kabul edilmekte olup iki etki mekanizması öne sürülmektedir. Bunlardan birincisi idrar asidifikasyonu, ikincisi ise üriner nitratların reaktif nitrojen oksitlere indirgenmesinin aracılık ettiği bakteriyostatik etkidir [47, 48].

C vitamininin, antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir [2]. Mikrobiyal enfeksiyonlar, fagositler tarafından reaktif oksijen türlerinin salınmasına neden olmaktadır. Reaktif oksijen türleri konakçı hücrelere zarar verebilmekte, bu nedenle fagositler tarafından salınan seviyesi enfeksiyondan hemen sonra azaltılmalıdır [49]. C vitamini, oksidatif stres yollarında reaktif oksijen türlerinin elimine edilmesini sağlayan temel bir ko-enzimdir. Habash ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, C vitamininin, üriner sistem patolojilerinin tanı / tedavi prosedürlerinde kullanılan biyomalzemelere mikroorganizmaların yapışmasını engellediği ve bakteri kolonizasyonunu azalttığı gösterilmiştir [50]. Castello ve ark.'nın yaptıkları randomize çalışmada ise günde dört kez plaseboya veya 500 mg askorbik aside randomize edilen on üç spinal kord hasarlı hastada, askorbik asit kullanımının İYE üzerine klinik bir faydası olmadığı gösterilmiştir [51]. Bu çalışmanın aksine Ochoa-Brust ve ark.'nın 110 gebe kadında yaptıkları randomize çalışmada, 3 ay boyunca günde 100 mg askorbik asit alan hastaların, askorbik asit almayan hastalara kıyasla semptomatik İYE insidansında anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir [52].

Tüm bu çalışmalara rağmen, günümüzde KOAÜSE'nin önlenmesinde ve tedavisinde C vitaminini öneren kılavuz bulunmamaktadır [2]. Bu konuda prospektif randomize çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

6. Hiyalüronik asit

Mesane epitelyumu, patojenlere karşı ilk bariyeri oluşturmanın yanı sıra spesifik sensörler ve özellikler taşıyan ürotelyal hücrelerden oluşmaktadır [53]. Bu hücreler, enfeksiyonlarla savaşıma kapasitesini korumak için epitelyumu kaplayan ve spesifik olmayan bir yapışma önleyici faktör oluşturan sülfatlanmış polisakkarit glikozaminoglikan (GAG) üretmektedirler. Mesanenin GAG tabakasının büyük bir kısmı hiyalüronik asit (HA) ve kondroitin sülfattan (KS) oluşmaktadır [2].

Virülans faktörleri, bakterilerin adhezyonunu hazırlamak için GAG tabakasına hasar vermektedirler [54]. Tek başına veya KS ile kombinasyon halinde intravezikal HA uygulaması, üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde mesane epitelinin GAG tabakasının onarılmasını sağlayabilmektedir [2].

HA ve KS'nin üriner sistem enfeksiyonlarında kullanımıyla ilgili literatürde randomize ve randomize olmayan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ciani ve ark.'nın 276 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, HA ve KS'nin tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına etkisi araştırılmış, HA ve KS'nin intravezikal uygulaması 181 kadına, standart tedavi (antimikrobiyal) ise 95 kadına uygulanmıştır. Standart tedaviye kıyasla HA + KS ile tedavi edilen hastaların nüks oranında %49 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, nükslerin sayısı veya ilk nükse kadar geçen ortalama süre dikkate alındığında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir [55]. Goddard ve ark.'nın yayınladıkları meta-analizde, HA + KS'nin üriner sistem enfeksiyonunun nüks oranını azalttığı ve ortalama nüks süresini uzattığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu meta-analizde, intravezikal tedavinin diğer uygulamalardan daha invazif bir yöntem olmasına rağmen güvenilir bir yöntem olduğu belirtilmiş, kombinasyon tedavisinin, tek başına HA kullanımından daha başarılı olduğu bildirilmiştir [56].

EAU 2020 Kılavuzu'nda HA ve KS'nin etkinliğini değerlendirmek için büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir [23].

II. Aşılar

Aşılar, KOAÜSE'yi önlemek için üropatojenlere karşı bağışıklık yanıtı oluşturarak ko-nağı enfeksiyona karşı korumak amacıyla araştırılmıştır [2]. Farklı aşı stratejileri, tekrarlayan KOAÜSE'de önleyici bir strateji olarak koruyucu antikorlar oluşturmakta, hem yüzey antijeninin hem de inaktive edilmiş bakterinin üropatojenlerinin kullanımını dikkate almıştır. RKÇ'lerden elde edilen ve sonuçları kanıtlanmış dört adet aşı bulunmaktadır: Uro-Vaxom®, Urovac®, ExPEC4V ve Uromune® [57].

Prattley ve ark.'nın 2020 yılında yaptıkları meta-analizde, aşı kullanımının plaseboya kıyasla KOAÜSE'nin tekrarlama sıklığını azalttığı gösterilmiş olsa da çalışmalar arasındaki heterojenitenin, şu anda rutin klinik kullanım için yorum ve öneride bulunmayı zorlaştırdığı belirtilmiştir [58].

EAU 2020 Kılavuzu'nda, UroVaxom'un (OM-89) kanıtlanmış etkinliğe ve iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu belirtilmiş ve tekrarlayan İYE'li kadın hastalarda immunprofilaksi için önerilmiştir [23].

III. İmmunmodölan Ajanlar

Makrofajlar ve nötrofillerin aracılığıyla bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve sitokinlerin salgılanması, İYE'nin başlamasından sonra hızla gerçekleşmektedir [59]. Etkili

bir antibiyotik tedavisinin yokluğunda bile, bu bağışıklık reaksiyonu, enfeksiyona karşı koymak için yeterli olabilmektedir. Mesanede birkaç bakteri suşunun kalıcı olması durumunda, akut immün yanıt ve doku iltihabı gözlemlenebilir. Bunun yanı sıra çoklu enfeksiyonlar, tekrarlayan İYE gelişme riskini artıran kronik inflamasyona yol açabilir [60]. UPEC ile mesane epitel hücrelerinin enfeksiyonundan sonra siklo-oksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunda bir artış izlenmektedir. Ayrıca, inflamasyonun şiddeti ile COX-2 ekspresyonundaki artış arasında da korelasyon söz konusudur [60]. COX-2 inhibisyonu, nötrofiller tarafından ürotelyal geçişi ve ürotelyal bariyerin zarar görmesini önlemektedir [2]. KOAÜSE olan 79 kadına yönelik çift kör randomize kontrollü çalışmada, ibuprofen verilen hastaların %58.3'ünde ve siprofloksasin verilen hastaların %51.5'inde, tedavinin 4.gününde semptomların kaybolduğu (dizüri, sıklık ve pelvik ağrı gibi) ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir [61].

Moore ve ark.'nın yakın zamanda yaptıkları çalışmada, İYE semptomlarının hafiflemesinde ve hastalığın iyileşme hızı açısından ibuprofen verilen hastalar ile plasebo verilen hastalar arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, ibuprofen verilen hastaların plasebo verilen hastalara göre antibiyotik kullanımı ihtiyacında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir [62].

IV. Probiyotikler

Probiyotikler, 'yeterli miktarlarda tüketildiğinde konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar' olarak tanımlanmaktadır [63].

1. Vajinal Laktobasillus

Laktobasillus, vajinal florada sıklıkla baskın mikroorganizmalardır [2]. Günümüzde Laktobasil içeren vajinal fitiller, normal vajinal floranın sürdürülmesine, KOAÜSE'nin rekürrens oranları üzerine etkisinden dolayı umut verici yeni araştırma alanı sunmaktadır.

Kesin etki mekanizmaları hala bilinmemekle birlikte, *Laktobasillus* suşlarının üç farklı etki mekanizması olduğu bildirilmektedir [2];

a) Probiyotiklerin üropatojenlerle besin ve bağlanma bölgeleri açısından doğrudan rekabetinden kaynaklanan bakteriyostatik etkisi,

b) Probiyotiklerin, *Laktobasillus* yan ürünlerinin (laktik asit ve hidrojen peroksit gibi) virülans genlerinin ekspresyonunu down-regüle etme kabiliyeti yoluyla üropatojen virülansı üzerindeki etkisi,

- *Laktobasillus* yan ürünlerinin, *E. coli*'de Tip 1- ve P-fimbriae kodlayan genlerin ekspresyonunu inhibe ederek yapışma ve invazyon kapasitesini bozduğu *in vitro* çalışmada gösterilmiştir [64].

c) *Laktobasillus*'un üropatojenler üzerindeki bakterisidal etkisi,

- Bu etki, bakteriyosinler olarak bilinen antimikrobiyal peptitlerin üretilmesiyle sağlanmaktadır. Bu bakteriyosinler üropatojenlerin sayısını suşa özgü bir şekilde azaltmaktadır [2].

Probiyotikler ayrıca bağışıklık sistemini de modüle edebilir. Ek olarak, "immüno-modülinler" ve sitokin salgılayan bakteri suşları, patojenik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonu azaltabilir [65].

Beereport ve ark.'nın 12 ay boyunca 252 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları randomize çalışmada, trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi uygulanan hastalar ile *Laktobasillus* profilaksisi uygulanan hastalar karşılaştırılmış ve takip yılı boyunca ortalama semptomatik İYE sayısını antibiyotik profilaksisi uygulanan grupta 2,9, *Laktobasillus* profilaksisi uygulanan grupta 3,3 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada *Laktobasillus*'un, trimetoprim-sülfametoksazole üstünlüğünün İYE tedavisinde antibiyotik direncine sebebiyet vermemesi olduğu belirtilmiştir [66]. Ng ve ark.'nın 2018 yılında yaptıkları 620 hastayı içeren meta-analizde, *Laktobasillus* ürünlerinin kullanımıyla İYE'nin tekrarlamaya sıklığında anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir [67]. Schwenger ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde, *Laktobasillus* ürünlerinin tekrarlayan İYE'nin profilaksisinde etkin olmadığı tespit edilmiştir [68]. EAU 2020 Kılavuzu'nda *Laktobasillus* profilaksisi hakkında kesin bir öneride bulunmadan önce daha fazla klinik araştırmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir [23].

Tüm bu bilimsel çalışmaların ışığında, antibiyotik direncinin arttığı son on yılda göz önüne alınırsa, KOAÜSE'nin önlenmesi için probiyotik kullanımına yönelik randomize klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2. Bakteriyel İnterferans: *Escherichia coli* Suşu 83972

Mesanevirin virülan olmayan bir suşla kasıtlı olarak kolonizasyonu *bakteri interferansı* olarak tanımlanır [2]. *E. coli* 83972, kronik üriner kolonizasyonu olan bireylerden izole edilen ve doğal olarak Tip 1 ve Tip P fimbria geliştirme kapasitesini yitirmiş klinik bir suştur. Bu suş, patojenik türler tarafından kolonizasyonu veya enfeksiyonu önlemek için mesaneyi bu bakteri ile bilinçli olarak kolonize etmek için profilaktik amaçlarla kullanılmıştır [2].

E.coli 83972, hastalık semptomlarına neden olmadan uzun süreli mesane kolonizasyonu yapabilen bir klinik asemptomatik bakteriüri izolatıdır ve İYE'nin önlenmesi

için profilaktik bir ajan olarak kullanılmıştır [2]. Klinik çalışmalarda, mesane aşılama-sıyla kasıtlı olarak *E. coli* 83972 ile kolonize olan hastalarda, sistemik hastalık geliş-memiş, semptomatik İYE sıklığı azalmış ve yaşam kalitesinde öznel bir artış olduğu bildirilmiştir [5].

E.coli 83972 suşu ile literatürde yapılmış yedi klinik çalışma mevcut olup bunlar-dan üçü randomize kontrollü çalışma ve dördü ise ileriye dönük kohort çalışmalarıdır [69-75]. Çalışmaların örnek boyutları küçük olup 12 ila 44 hasta arasında değişmek-tedir. Tüm çalışmalarda, virülan olmayan suşun hastaları İYE'den koruma yeteneği gösterilmiş olmasına rağmen virülan olmayan suş ile mesane kolonizasyonu elde etmenin zorluğu bu çalışmaların ana limitasyonunu oluşturmaktadır.

Antibiyotik dirençli KOAÜSE'nin hızla ortaya çıkması göz önüne alındığında, *E. coli* 83972 reseptör taklit suşu, prospektif randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyan profilaktik tamamlayıcı tedavi yöntemi gibi durmaktadır.

V. Bakteriyofajlar

Bakteriyofajlar, bakterisidal ajanlar olarak hareket edebilen virüslerdir. Bakteriyofaj tedavisi farklı tıbbi araştırma alanlarında uygulanmaktadır. Akut otitis media, enfek-te yanıklar ve osteoartiküler gibi lokalize enfeksiyonlarda alternatif bir tedavi olarak kabul edilmesine rağmen KOAÜSE'nin tedavisinde kullanımı sınırlıdır [76].

Dufour ve ark.'nın yaptıkları hayvan modeli çalışmasında, bakteriyofajın üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra bu ça-lışmada, bakteriyofaj uygulanmasının, *E. Coli*'nin böbrek enfeksiyon modelinde ve *E. Coli*'nin pnömoni modelinde bakteri yükünde anlamlı azalmaya neden olduğu gös-terilirken, *E. Coli*'nin sepsis modelinde aynı etkiyi gösteremediği bildirilmiştir [77].

Sonuç

Antibiyotikler, komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilen önle-yici ve tedavi edici stratejiler olmaya devam etse de, dünya çapında antimikrobiyal direncin ortaya çıkması antibiyotik olmayan stratejilerin geliştirilmesini öncelik ha-line getirmiştir. Tamamlayıcı tıp alanında kullanılan tedavi yöntemlerinin etki meka-nizması ayrıntılı olarak ortaya konmasa da, hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarda komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde tamamlayıcı tıp ürünlerinin etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak kanıta dayalı zeminde bu etkinliğin kuvvetli önerilerle desteklenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Pinkerton, M., et al., A qualitative analysis of diagnostic testing, antibiotic selection, and quality improvement interventions for uncomplicated urinary tract infections. *PLoS One*, 2020. 15(9): p. e0238453.
2. Loubet, P., et al., Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. *Front Microbiol*, 2020. 11: p. 1509.
3. Brumbaugh, A.R. and H.L. Mobley, Preventing urinary tract infection: progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. *Expert Rev Vaccines*, 2012. 11(6): p. 663-76.
4. Foxman, B., et al., Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol*, 2000. 151(12): p. 1194-205.
5. Foxman, B. and M. Buxton, Alternative approaches to conventional treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Curr Infect Dis Rep*, 2013. 15(2): p. 124-9.
6. Howell, A.B., et al., A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*, 2005. 66(18): p. 2281-91.
7. Ahuja, S., B. Kaack, and J. Roberts, Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Urol*, 1998. 159(2): p. 559-62.
8. Liu, Y., et al., Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng*, 2006. 93(2): p. 297-305.
9. Ermel, G., et al., Inhibition of adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* bacteria to uroepithelial cells by extracts from cranberry. *J Med Food*, 2012. 15(2): p. 126-34.
10. Rafsanjany, N., et al., In Vivo Consumption of Cranberry Exerts ex Vivo Antiadhesive Activity against FimH-Dominated Uropathogenic *Escherichia coli*: A Combined in Vivo, ex Vivo, and in Vitro Study of an Extract from *Vaccinium macrocarpon*. *J Agric Food Chem*, 2015. 63(40): p. 8804-18.
11. Liu, H., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess bacterial anti-adhesive activity in human urine following consumption of a cranberry supplement. *Food Funct*, 2019. 10(12): p. 7645-7652.
12. Chan, M., et al., Inhibition of bacterial motility and spreading via release of cranberry derived materials from silicone substrates. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013. 110: p. 275-80.
13. Ulrey, R.K., et al., Cranberry proanthocyanidins have anti-biofilm properties against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complement Altern Med*, 2014. 14: p. 499.
14. Wojnicz, D., et al., Study of the impact of cranberry extract on the virulence factors and biofilm formation by *Enterococcus faecalis* strains isolated from urinary tract infections. *Int J Food Sci Nutr*, 2016. 67(8): p. 1005-16.
15. Jepson, R.G., G. Williams, and J.C. Craig, Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10(10): p. Cd001321.
16. Maki, K.C., et al., Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. *Am J Clin Nutr*, 2016. 103(6): p. 1434-42.
17. Takahashi, S., et al., A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. *J Infect Chemother*, 2013. 19(1): p. 112-7.
18. Olczyk, P., et al., Propolis modulates fibronectin expression in the matrix of thermal injury. *Biomed Res Int*, 2014. 2014: p. 748101.
19. Pasupuleti, V.R., et al., Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxid Med Cell Longev*, 2017. 2017: p. 1259510.
20. Ranfaing, J., et al., Propolis potentiates the effect of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) against the virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Sci Rep*, 2018. 8(1): p. 10706.
21. Bruyère, F., et al., A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy of a Combination of Propolis and Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) (DUAB®) in Preventing Low

- Urinary Tract Infection Recurrence in Women Complaining of Recurrent Cystitis. *Urol Int*, 2019. 103(1): p. 41-48.
22. Liska, D.J., H.J. Kern, and K.C. Maki, Cranberries and Urinary Tract Infections: How Can the Same Evidence Lead to Conflicting Advice? *Adv Nutr*, 2016. 7(3): p. 498-506.
 23. European Association, U., European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition. Vol. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. 2020, Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office.
 24. Kranjčec, B., D. Papeš, and S. Altarac, D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*, 2014. 32(1): p. 79-84.
 25. Uehling, D.T., et al., Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: phase II clinical trial. *J Urol*, 1997. 157(6): p. 2049-52.
 26. Altarac, S. and D. Papeš, Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int*, 2014. 113(1): p. 9-10.
 27. Hills, A.E., et al., Metabolic control of recombinant monoclonal antibody N-glycosylation in GS-NS0 cells. *Biotechnol Bioeng*, 2001. 75(2): p. 239-51.
 28. Klein, T., et al., FimH antagonists for the oral treatment of urinary tract infections: from design and synthesis to in vitro and in vivo evaluation. *J Med Chem*, 2010. 53(24): p. 8627-41.
 29. Cusumano, C.K., et al., Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors. *Sci Transl Med*, 2011. 3(109): p. 109ra115.
 30. Kadanali, A., Üriner sistem enfeksiyonları. *EAJM*, 2006. 38: p. 119-123.
 31. Schindler, G., et al., Urinary Excretion and Metabolism of Arbutin after Oral Administration of *Arctostaphylos uva-ursi* Extract as Film-Coated Tablets and Aqueous Solution in Healthy Humans. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2002. 42(8): p. 920-927.
 32. Siegers, C., et al., Bacterial deconjugation of arbutin by *Escherichia coli*. *Phytomedicine*, 2003. 10 Suppl 4: p. 58-60.
 33. Mickymaray, S. and M.S. Al Aboody, In Vitro Antioxidant and Bactericidal Efficacy of 15 Common Spices: Novel Therapeutics for Urinary Tract Infections? *Medicina (Kaunas)*, 2019. 55(6).
 34. Issac Abraham, S.V., et al., Antiquorum sensing and antibiofilm potential of *Capparis spinosa*. *Arch Med Res*, 2011. 42(8): p. 658-68.
 35. Mazarei, F., et al., Polysaccharide of caper (*Capparis spinosa* L.) Leaf: Extraction optimization, antioxidant potential and antimicrobial activity. *Int J Biol Macromol*, 2017. 95: p. 224-231.
 36. Jaiswal, S.K., et al., Phytochemicals As Uropathogenic *Escherichia Coli* FimH Antagonist: In Vitro And In Silico Approach. *Curr Mol Med*, 2018. 18(9): p. 640-653.
 37. de Oliveira, M.G., et al., α -terpineol reduces mechanical hypernociception and inflammatory response. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012. 111(2): p. 120-5.
 38. Salehi, B., et al., Therapeutic Potential of α - and β -Pinene: A Miracle Gift of Nature. *Biomolecules*, 2019. 9(11).
 39. Gu, L., et al., Screening of Foods Containing Proanthocyanidins and Their Structural Characterization Using LC-MS/MS and Thiolytic Degradation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003. 51(25): p. 7513-7521.
 40. Stapleton, A.E., Cranberry-containing products are associated with a protective effect against urinary tract infections. *Evidence Based Medicine*, 2013. 18(3): p. 110-111.
 41. Howell, A.B., et al., A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*, 2005. 66(18): p. 2281-2291.
 42. Fan, A.Y., et al., Preclinical safety evaluation of the aqueous acetone extract of Chinese herbal formula Modified Huo Luo Xiao Ling Dan. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2010. 8(5): p. 438-47.
 43. Tong, Y., et al., Effects of Chinese herbs on the hemagglutination and adhesion of *Escherichia coli* strain in vitro. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2011. 8(1): p. 82-7.
 44. Hou, X. and L. Wang, Research progress of Sanjin tablets. *Eval Anal Drug Chin Hosp*, 2016. 16(08): p. 1148-51.

45. Pu, X., L. Zhang, and J. Zhang, A systematic review of Sanjin tablets in the treatment of simple urinary tract infection: a randomized controlled trial. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2016. 27(4): p. 1012-1014.
46. Flower, A., et al., Chinese herbal medicine for treating recurrent urinary tract infections in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 2015(6): p. Cd010446.
47. Carlsson, S., et al., Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide*, 2001. 5(6): p. 580-6.
48. Hickling, D.R. and V.W. Nitti, Management of recurrent urinary tract infections in healthy adult women. *Rev Urol*, 2013. 15(2): p. 41-8.
49. Liu, Z., et al., Role of ROS and Nutritional Antioxidants in Human Diseases. *Front Physiol*, 2018. 9: p. 477.
50. Habash, M.B., et al., The effect of water, ascorbic acid, and cranberry derived supplementation on human urine and uropathogen adhesion to silicone rubber. *Can J Microbiol*, 1999. 45(8): p. 691-4.
51. Castelló, T., et al., The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. *Spinal Cord*, 1996. 34(10): p. 592-3.
52. Ochoa-Brust, G.J., et al., Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2007. 86(7): p. 783-7.
53. Birder, L.A. and W.C. de Groat, Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol*, 2007. 4(1): p. 46-54.
54. Constantinides, C., et al., Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int*, 2004. 93(9): p. 1262-6.
55. Ciani, O., et al., Intravesical administration of combined hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulfate (CS) for the treatment of female recurrent urinary tract infections: a European multicentre nested case-control study. *BMJ Open*, 2016. 6(3): p. e009669.
56. Goddard, J.C. and D.A.W. Janssen, Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*, 2018. 29(7): p. 933-942.
57. Azimnia, N., et al., Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int*, 2019. 123(5): p. 753-768.
58. Prattley, S., et al., Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2020. 6(3): p. 593-604.
59. Duell, B.L., et al., Innate transcriptional networks activated in bladder in response to uropathogenic *Escherichia coli* drive diverse biological pathways and rapid synthesis of IL-10 for defense against bacterial urinary tract infection. *J Immunol*, 2012. 188(2): p. 781-92.
60. Ferry, S.A., et al., The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis*, 2004. 36(4): p. 296-301.
61. Bleidorn, J., et al., Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?--results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med*, 2010. 8: p. 30.
62. Moore, M., et al., Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a factorial randomized trial. *Clin Microbiol Infect*, 2019. 25(8): p. 973-980.
63. Hill, C., et al., Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014. 11(8): p. 506-14.
64. Cadieux, P.A., et al., Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Physiol Pharmacol*, 2009. 60 Suppl 6: p. 13-8.
65. Galdeano, C.M. and G. Perdigón, The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. *Clin Vaccine Immunol*, 2006. 13(2): p. 219-26.

66. Beerepoot, M.A., et al., Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*, 2012. 172(9): p. 704-12.
67. Ng, Q.X., et al., Use of Lactobacillus spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Med Hypotheses*, 2018. 114: p. 49-54.
68. Schwenger, E.M., A.M. Tejani, and P.S. Loewen, Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(12): p. Cd008772.
69. Hull, R., et al., Urinary tract infection prophylaxis using *Escherichia coli* 83972 in spinal cord injured patients. *J Urol*, 2000. 163(3): p. 872-7.
70. Darouiche, R.O., et al., Pilot trial of bacterial interference for preventing urinary tract infection. *Urology*, 2001. 58(3): p. 339-44.
71. Darouiche, R.O., et al., Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis*, 2005. 41(10): p. 1531-4.
72. Dashiff, A., et al., Predation of human pathogens by the predatory bacteria *Micavibrio aeruginosavorus* and *Bdellovibrio bacteriovorus*. *J Appl Microbiol*, 2011. 110(2): p. 431-44.
73. Trautner, B.W., et al., Coating urinary catheters with an avirulent strain of *Escherichia coli* as a means to establish asymptomatic colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007. 28(1): p. 92-4.
74. Prasad, A., et al., A bacterial interference strategy for prevention of UTI in persons practicing intermittent catheterization. *Spinal Cord*, 2009. 47(7): p. 565-9.
75. Sundén, F., et al., *Escherichia coli* 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J Urol*, 2010. 184(1): p. 179-85.
76. Ferry, T., et al., Innovations for the treatment of a complex bone and joint infection due to XDR *Pseudomonas aeruginosa* including local application of a selected cocktail of bacteriophages. *J Antimicrob Chemother*, 2018. 73(10): p. 2901-2903.
77. Dufour, N., et al., Bacteriophage LM33_P1, a fast-acting weapon against the pandemic ST131-O25b:H4 *Escherichia coli* clonal complex. *J Antimicrob Chemother*, 2016. 71(11): p. 3072-3080.

SİSTİT İÇİN DOĞRU STRATEJİ

TİSTOLİBERİN®

HAMLESİ!



Komplike olmayan akut sistit patojenezinin her aşamasında etkinlik sağlamaya yönelik bir formülasyona sahiptir. Tek başına ya da antibiyoterapi ile birlikte önerilebilir. 1,2,3,4,5,6,7,8,9



TİSTOLİBERİN ADVANCE SÜSPANSİYON 125 ML

Etken Madde	Miktar mg/10 ml	Miktar mg/20 ml
D-mannoz	1000 mg	2000 mg
Ayı üzümü (Arctostaphylos uva-ursi) standardize	667,5 mg	1335 mg
Dişbudak (Fraxinus ornus) standardize	370 mg	740 mg
Turna Yemişi (Vaccinium macrocarpon Aiton) standardize	360 mg	720 mg
Adi Ardır (Juniperus communis) standardize	75 mg	150 mg
At Kuyruğu (Equisetum arvense) standardize	55 mg	110 mg

Önerilen Kullanım Şekli:

- ▶ **Yetişkin kullanım:** 10 ml (2 ölçek) x 2 kez
- ▶ **Pediyatrik kullanım:** 5 ml (1 ölçek) x 2 kez
- ▶ **Yemekten sonra önerilir.**

REFERANSLAR:

1. Andrea Occhipinti et al. Prevention of Urinary Tract Infection with Oximacro®: A Cranberry Extract with a High Content of A-Type Proanthocyanidins: A Pre-Clinical Double-Blind Controlled Study. *Urology Journal*, 2016, 2, L. Domenico, M. Monti, C. Bracchi, M. Giorgini, V. Colagiovanni, L. Muzi, P. Benedetti Panici. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. 2016 Jul 20(3): 2920-3. 3. Lenger S, M. Bradley, M. S. Thomas, D. A. Bertollet, M. H. Lowder, J. L. & Sutcliffe, S. (2020). D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 4. Gernot Schindler, MD, Ulrich Patzak, PhD, Benno Brinkhaus, MD, Alexander von Niececk, PhD, Jörg Wittig, PhD, Nils Krämer, Ingrid Glöckl, PhD, and Markus Veit, PhD. Urinary Excretion and Metabolism of Arbutin after Oral Administration of Arctostaphylos uva-ursi Extract as Film-Coated Tablets and Aqueous Solution in Healthy Humans. *J Clin Pharmacol* 2002;42:920-927. 5. Tommaso Cai et al. The Efficacy of Umbelliferone, Arbutin, and N-Acetylcysteine to Prevent Microbial Colonization and Biofilm Development on Urinary Catheter Surface. *Journal of Pathogens* Volume 2016: Article ID 5390552, 6 pages; doi:10.1155/2016/5390552. 6. Maksim G B de Oliveira I, Rosemarie B Marques, Michele F de Santana, Amanda B D Santos, Fabiela A Brito, Emiliano D Barreto, Damião P De Sousa, Fernanda R C Almeida, Daniel Badaue-Passos Jr, Angelo R Antonelli, Lucindo J Quintans-Junior. α-terpineol reduces mechanical hypernociception and inflammatory response. 2012 Aug 11(2):120-5. doi: 10.1111/1742-7842.010875.x. Epub 2012 Apr 11. 7. Xiangquan Zeng 1, Yu X1 1, Weibo Jiang 1 Protective roles of flavonoids and flavonoid-rich plant extracts against urolithiasis: A review. 2019; 59 (13): 2125-2135. doi: 10.1080/10408398.2019.1439880. Epub 2018 31 May. 8. Bahare Salehi, Shashi Upadhyay, Ilkay Erdogan Orhan, Anu Kumar Jagan, Sumati D Javaveera, Bani A Dias, Farukh Sharopov, Yasaman Faheri, Natalia Martins, Navid Baghalpour, William C Cho, Javad Shari-Asadi. Therapeutic Potential of α- and β-Pinene: A Miracle Gift of Nature. 2019 Nov 14;9(11):738. doi: 10.3390/biom9110738. 9. Sözen S., Dincer M. M., Colakerol A., Kılıç E., Yürük E., Evaluation of therapeutic efficacy of herbal mixture preparation named Cystolyberin on cystitis. Health Sciences University, Bağcilar Health Training and Research Center, Istanbul