



BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı

Ahmet Emre CİNİSLİOĞLU

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

Nazan CİNİSLİOĞLU

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

Ateş KADIOĞLU

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

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 “BNO 1045’in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı” 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.

“BNO 1045’in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı” kitapçığı, Uzm. Dr. Ahmet Emre Cinislioğlu, Dr. Nazan Cinislioğlu, 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

BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı

Ahmet Emre CİNİSLİOĞLU¹, Nazan CİNİSLİOĞLU², Ateş KADIOĞLU³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, Erzurum

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Erzurum

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş

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 karşı antibiyotik olmayan tamamlayıcı tıp ürünlerinin terapötik ve önleyici stratejilerinin daha çok gündeme gelmesine neden olmuştur [5].

KOAÜSE'nda semptomları hafifletme, semptomların yinleme sıklığını azaltma amacıyla tamamlayıcı tıp ürünlerinin uygulanması, günümüzde gün geçtikçe artan sıklıkta benimsenmektedir. Bu ürünlerin maliyetlerinin düşüklüğü, hasta uyumunun yüksek olması ve yan etkilerinin azlığı gibi avantajları da bulunmaktadır [2]. Yapılan çalışmalarda, KOAÜSE'nin tedavisinde kullanılan tamamlayıcı tıp ürünlerinin; diüretik, antiseptik, antispazmodik ve anti-enflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir [6]. Literatürde, KOAÜSE'nin tedavisinde kullanılan tamamlayıcı tıp ürünlerinin başlıcaları; cranberry, probiyotikler, D-Mannoz ve bitkisel preparatlardır [7-9].

BNO 1045 içeriğinde, centaurei herba (kırmızı kantaron), Levistici radix (yaban kerevizi) ve Rosmarini folia (biberiye) ekstralarının bulunduğu bir bitkisel preparattır [10]. Bu derleme; kanıta dayalı tıp zemininde, etkinlik ve güvenilirliği prelinik ve/veya klinik çalışmalarla araştırılmış BNO 1045 bitkisel preparatının, KOAÜSE'nin tedavisindeki yerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

BNO 1045 (Kırmızı kantaron, yaban kerevizi, biberiye kombinasyonu)

BNO 1045, centaurei herba (kırmızı kantaron), levistici radix (yaban kerevizi) ve Rosmarini folia (biberiye) ekstralarının bulunduğu bitkisel ilaç kombinasyonudur. En aktif bileşenleri; fenolik glikozitler ve fenolkarboksilik asitler (biberiye, yaban mersini ve kantaron), fitalidler (kantaron), sekoiridoidler (kantaron), uçucu yağlar (serum yağı, biberiye) ve flavonoidlerdir (kantaron, biberiye) [10].



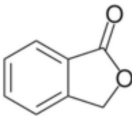
Şekil 1. Centaurei (kırmızı kantaron) bitkisi



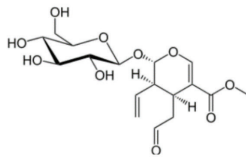
Şekil 2. Levistici radix (yaban kerevizi) bitkisi



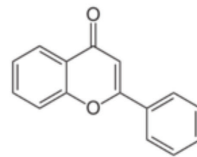
Şekil 3. Rosmarini folia (biberiye) bitkisi



Şekil 4. Fitalidin kimyasal yapısı ($C_8H_6O_2$)



Şekil 5. Sekoiridoidlerin ana bileşeni, ($C_{17}H_{24}O_{10}$)



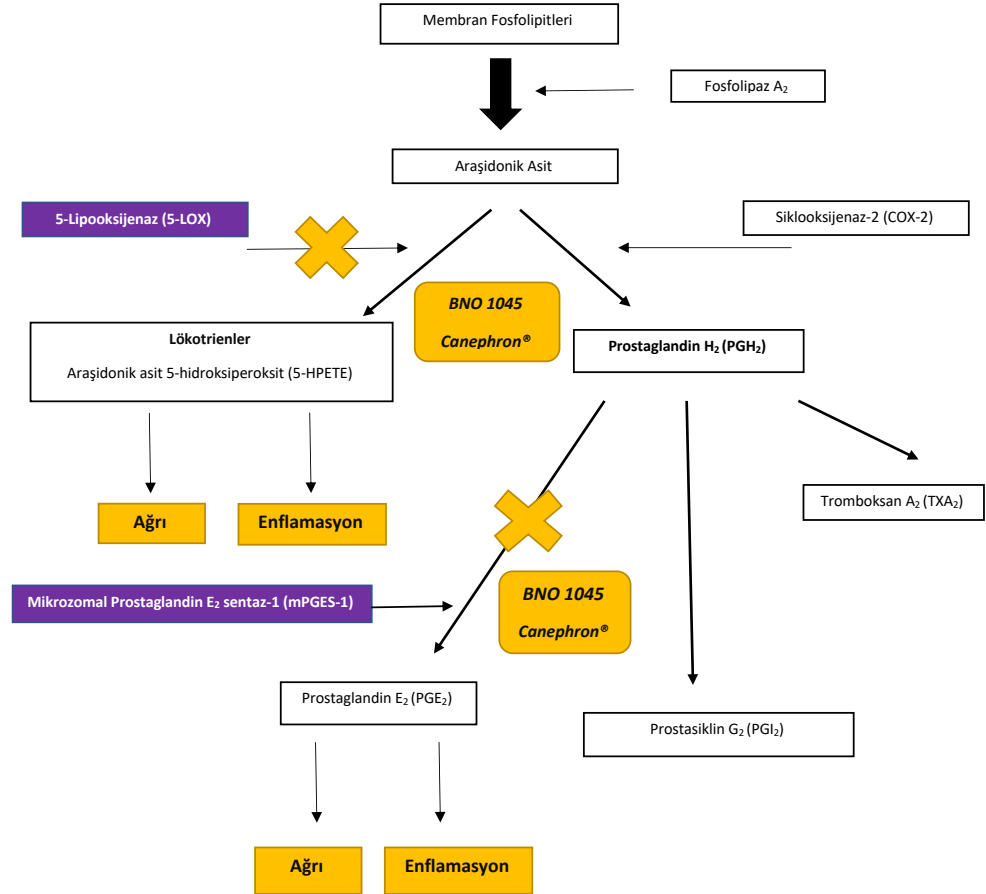
Şekil 6. Flavon omurgasının moleküler yapısı (2-fenil-1,4-benzopiron)

BNO 1045'in, içeriğindeki *Centaurii herba* (kırmızı kantaron), *Levistici radix* (yaban kerevizi) ve *Rosmarini folia* (biberiye) ekstrelerinin sinerjistik etkisi ile anti-enflamatuvar, spazmolitik, anti-adhesif ve antinosiseptif ve diüretik etkileri, bir dizi *in vivo* ve *in vitro* deneysel modellerle gösterilmiştir [11].

Bu bitkilerin kombinasyonunu içeren BNO 1045'in KOAÜSE'nin tedavisindeki yerini araştıran çok sayıda prelinik ve/veya klinik araştırmalar yapılmıştır [11].

KOAÜSE Tedavisinde BNO 1045'in Etkinliğini ve Güvenirliğini Araştıran Prelinik Çalışmalar

Künstle ve ark.'nın yapmış oldukları eksperimental çalışmada, BNO 1045'in rekombinant insan 5-lipoksijenaz (5-LOX) ve dalak monositlerinden zimosan (deneysel çalışmalarda enflamasyon modeli oluşturmak ve immün yanıtların etkinleştirilmesi için sıklıkla kullanılan molekül) ile indüklenen interlökin 1-beta (IL-1 β) salınımının aktivitesinin *in vitro* inhibisyonu araştırılmış, BNO 1045'in 5-LOX aktivitesini 100 μ g/ml de %100, IL-1 β salınımı 400 μ g/ml de %96 oranında inhibe ettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada, BNO 1045'in konsantrasyonuna bağlı olarak *E.coli*'nin mesane hücrelerine adhezyonunu % 61 oranında inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, anti-adhesif özellik gösteren BNO 1045'in, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde de kullanılabileceğini göstermektedir [12]. Brenneis ve ark.'nın yaptıkları *in vitro* deneysel modelde, izole edilmiş mesane kasi şeritlerine potasyum klorür (KCl) enjekte edilerek yapay kasılmalar elde edilmiş, daha sonra BNO 1045 enjeksiyonuyla bu kasılmaların azalıp azalmadığı araştırılmıştır. Doza bağımlı olarak 400 μ g/ml BNO 1045 konsantrasyonunda, KCl ile indüklenen yapay kontraksiyonların %60 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda BNO 1045'in, KOAÜSE'da gelişen ağrı ve spazm semptomlarını hafifletmeye yardımcı olabilecek spazmolitik aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [13]. Nauch ve ark.'nın yaptıkları eksperimental çalışmada, BNO 1045'in nosiseptif ağrı eşiğini normalleştirmesindeki etkisi araştırılmış, intraperitoneal siklofosamid enjeksiyonu ile indüklenmiş sistite bağlı gelişen ağrı eşiği, von Frey filamentleri (1-60 gm) ile değerlendirilmiştir. BNO 1045'in nosiseptif ağrı eşiğini doza bağımlı normalleştirdiği, bu etkinin de günlük terapötik dozun yarısı olan 6.6 mg/kg da gerçekleştiği bildirilmiştir [14]. KOAÜSE'nin en rahatsız edici semptomlarında biri olan nosiseptif ağrıya, enflamasyon ve artmış Prostaglandin E₂ (PGE₂) seviyeleri de sebep olmaktadır [11]. Nausch ve ark.'nın yaptıkları başka bir çalışmada, BNO 1045'in 100 μ g/ml konsantrasyonunda insan monositler-



Şekil 7. BNO 1045'in (Canephron®) KOAÜSE tedavisindeki antinöseptif ve anti-enflamatuar etki mekanizması

Künstle, G., C. Brenneis, and J. Haunschild, 671 Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. *European Urology Supplements*, 2013. **12**(1): p. e671.

Nausch, B., et al. (2016) "Canephron® N reduces pain in experimental cystitis and prostatitis putatively by inhibition of PGE2 production." *Eur Urol Suppl*; 2016. **15**(3); e262

inden prostaglandin E₂ (PGE₂) salınımını %50 oranında inhibe ettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada BNO 1045'in 65-80 µg/ml konsantrasyonunda, PGE₂ sentezinde rol oynayan mikrozomal prostaglandin E₂ sentaz-1 enzimini (mPGES-1) %50 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir [15] (Şekil 7).

KOAÜSE Tedavisinde BNO 1045'in Etkinliğini ve Güvenirliğini Araştıran Klinik Çalışmalar

Ivanov ve ark.'nın yaptıkları açık etiketli, kontrol grubu içermeyen, çok merkezli çalışmada, BNO 1045'in KOAÜSE'nin tedavisindeki etkinliği ve güvenirliliği araştırılmış,

tedaviye yanıt oranının 7. günde %71.2 , 37. günde ise %85.6 olduğu bildirilmiştir. Yedi günlük tedavi periyodu boyunca hastaların sadece %2.4'ünün antibiyotik ihtiyacı duyduğu ve hastaların hiçbirinde tedaviden sonra 37. güne kadar nüks izlenmediği belirtilmiştir [16]. Naber ve ark.'nın 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada, BNO 1045'in, mikrobiyomun bileşiminde değişikliklere neden olan fosfomisin trometamolün (FT) gibi antibiyotiklerin aksine, bağırsak mikrobiyotasını koruduğu gösterilmiştir [17]. Asemptomatik bakteriürinin üriner sistem enfeksiyonlarına karşı önemli bir koruyucu rol oynadığı ve tekrarlayan enfeksiyonlarda önleyici bir tedavi stratejisi olarak kullanılabileceğine dair üriner mikrobiyota ile ilgili son araştırmaların sonuçları göz önüne alındığında, BNO 1045'in mikrobiyata üzerine koruyucu etkisi dikkat çekicidir [18]. Naber ve ark.'nın 2013 yılında yaptıkları çok merkezli, randomize olmayan, açık etiketli 20 ila 65 yaş arası 125 kadın hasta üzerinde yaptıkları pilot çalışmada, hastaların 88'inin (%71,2) BNO 1045 monoterapisi ile tedaviye klinik yanıt verdiği ve tedaviyi tolere ettiği bildirilmiştir [19]. Wagenlehner ve ark.'nın 2018 yılında KOAÜSE tanılı 659 kadın üzerinde yapmış oldukları, çift kör, paralel grup, randomize, çok merkezli, faz III eşit etkinlik çalışmasında, KOAÜSE'nin tedavisinde, BNO 1045 monoterapisinin, FT tedavisi kadar etkili ve güvenilir bir seçenek olup olmadığı araştırılmış, BNO 1045 ile tedavi edilen hastaların %84'ünün, FT ile tedavi edilen hastaların ise %90'ının ilave bir antibiyotik tedavisine gereksinim duymadığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra %15'lik eşit etkinlik sınırında, KOAÜSE tedavisinde BNO 1045 ile FT'nin etkinliğinin eşit olduğu belirtilmiştir. Hastaların BNO 1045'i iyi tolere ettikleri; FT grubuna (%6,6) kıyasla BNO 1045 grubunda (%4,0) bildirilen daha az sayıda gastrointestinal yan etki oranı dışında, BNO 1045 ve FT grupları arasında tedaviye bağlı gelişen yan etki oranlarında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (BNO 1045 grubunda; %15.1, FT grubunda %12.9) [11].

Sonuç

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının (KOAÜSE) tedavisinde antibiyotiklerin küresel çapta yaygın kullanımı sonrası ortaya çıkan antimikrobiyal direnç, antibiyotik olmayan tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Tamamlayıcı tıp alanında kullanılan BNO 1045'in (Canephron®) komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde etkili ve güvenilir bir seçenek olduğu yapılan preklinik ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir.

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. DiPasquale, R., *Effective use of herbal medicine in urinary tract infections*. J Diet Suppl, 2008. **5**(3): p. 219-28.
7. Cai, T., et al., *The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: What we need to know?* Arch Ital Urol Androl, 2017. **89**(1): p. 1-6.
8. Jepson, R.G., G. Williams, and J.C. Craig, *Cranberries for preventing urinary tract infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**(10): p. Cd001321.
9. 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.
10. Naber, K.G., *Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia*. Res Rep Urol, 2013. **5**: p. 39-46.
11. Wagenlehner, F.M., et al., *Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial*. Urol Int, 2018. **101**(3): p. 327-336.
12. Künstle, G., C. Brenneis, and J. Haunschild, *671 Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity*. European Urology Supplements, 2013. **12**(1): p. e671.
13. Brenneis, C., G. Künstle, and J. Haunschild, *Spasmolytic Activity of Canephron® N on the Contractility of Rate and Human Isolated Urinary Bladder: 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology. 2nd to 6th September 2012*. Graz, Austria.
14. Nausch, B., G. Künstle, and J. Haunschild, *Canephron® N reduced nociception in experimental cystitis and inhibited the pain-related targets NK1 receptor and ASIC1a*. Internationale Tagung Phytotherapie, 2014.
15. Nausch, B., et al. (2016) "Canephron® N reduces pain in experimental cystitis and prostatitis putatively by inhibition of PGE2 production." Eur Urol Suppl; 2016. **15**(3); e262
16. Ivanov, D., et al., *An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs)*. Clinical Phytoscience, 2015. **1**(1): p. 1-11.
17. Naber, K.G., et al., *How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches*. Clinical Phytoscience, 2017. **3**(1): p. 1-4.
18. Wullt, B. and C. Svanborg, *Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria—a novel strategy to prevent recurrent UTI*. Pathogens, 2016. **5**(3): p. 52.
19. Naber, K., et al., *Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women—a pilot study*. Planta Medica, 2013. **79**(13): p. PB1.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2. Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2. Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
23. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
24. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
25. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
26. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
27. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
28. Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler
29. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
30. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
31. Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
32. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
33. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri
34. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
35. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutinin Transdermal Flaster
36. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
37. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
38. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar
39. Tribulus Terrestris (TT)'in Erektile disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
40. Üroloji Pratiğinde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
41. Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
42. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
43. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
44. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler
45. Üroloji Pratiğinde Fosfomisin Güncel Durumu (TÜD-2020)
46. Videolar Eşliğinde Uretra Darlığı Cerrahi Tedavileri
47. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
48. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünyü, Bugünü ve Yarını
49. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89 • Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr