

# REKÜRREN ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM

Dr. GÜNAY ERTEM

S.B. Ankara Eğitim Araştırma  
Hastanesi



# REKÜRREN ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI (RÜSİ)

**Tanım:** Önceki ÜSİ atağı tam tedavi edildikten sonra geçirilen yeni semptomatik atak

- ✓ Altı ay içinde geçirilen semptomatik ÜSİ sayısı :  $\geq 2$   
veya
- ✓ Bir yılda geçirilen ÜSİ sayısı:  $\geq 3$

## Relaps

- Önceki epizod tedavi edildikten sonraki iki hafta içinde gelişir.
- Etken aynı

## Reinfeksiyon

- Farklı etkenle yeni infeksiyon veya
- > İki hafta sürede aynı etkenle gelişen infeksiyon
- İki infeksiyon arasında yapılan kültür negatif olmalı.

Rekürrenslerin çoğu reinfeksiyon şeklinde olmaktadır.

- Atakların 1/3'i ilk ataktan sonraki altı ay içinde geçirilir.
  - En sık 3 ay içinde
- >55 yaş bayanlarda bu oran yaklaşık: %50

- Etken *E.coli* ise tekrarlama riski daha fazladır.
- Sağlıklı kadınlarda bile yaygındır.
- İdrar kültürü ile doğrulanmalıdır.



# Risk Faktörleri

- **Genetik faktörler**

- ABH kan grup antijenlerini sekrete etmeyenler
- IL-8 reseptörü

- **Davranışsal faktörler**

- Spermisidli ürün kullanımı (diyafram vs)
- Cinsel aktivite sıklığı veya yeni eş
- Yakın zamanda antibiyotik kullanımı
- İlk atağın <15 yaş geçirilmesi
- Annede ÜSİ öyküsü

# Risk Faktörleri

- **Yapısal faktörler ve komorbiditeler**

- Anatomik sorunlar
- Postmenopozal dönem
- DM

- **Üropatojenlerin virülansı**

- Daha virülan izolatlar gösterilmemiştir.



RÜSİ

```
graph TD; A[RÜSİ] --> B[KOMPLİKE]; A --> C[KOMPLİKE OLMAYAN]; B --> D[Fonksiyonel veya anatomik anormallikler];
```

KOMPLİKE

Fonksiyonel  
veya  
anatomik  
anormallikler

KOMPLİKE OLMAYAN

# ÜROLOJİK GÖRÜNTÜLEME

- RÜSİ geçiren çoğu kadında ürolojik sorun yoktur.
- Rekürren sistitlerde önerilmez.
- Cinsel aktiviteyle ilişkisiz RÜSİ'lerde önerilir.

- Tekrarlayan *Proteus spp.* izolasyonunda taştan şüphelenilmelidir.
- Taş varlığı-- USG / abdominopelvik BT
- Rezidü idrar-- USG

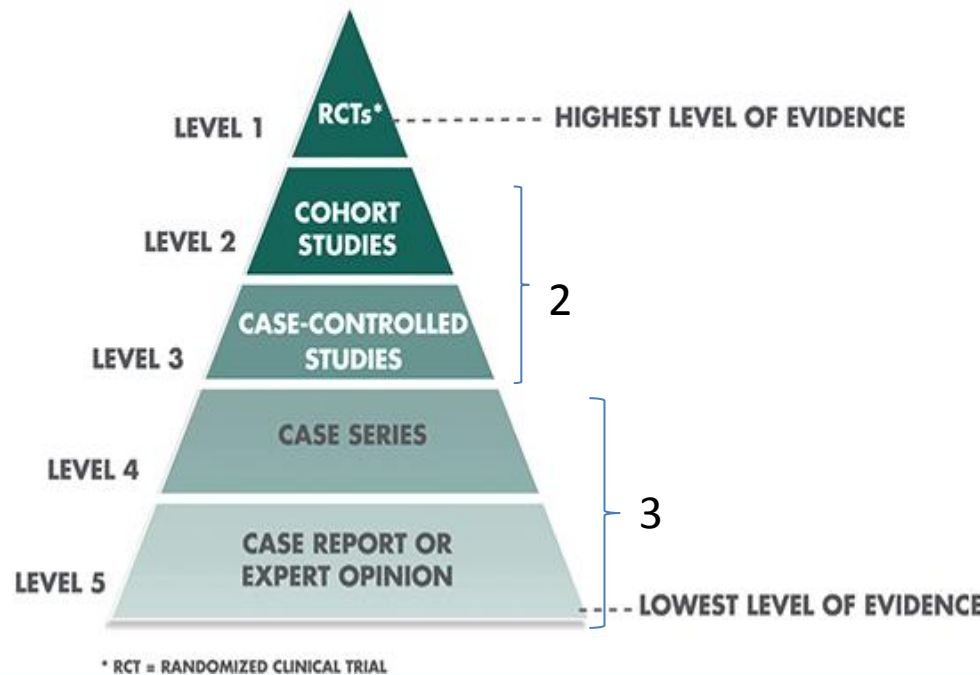
# ÜROLOJİK GÖRÜNTÜLEME

- Genç kadında ilk akut piyelonefrit :
  - Rutinde önerilmez
  - Tedaviye geç yanıt varsa önerilir.
- > 2 piyelonefrit geçirenlerde
  - Ürografi veya USG önerilir.

## Ekskretuar ürografi ve sistoskopi

- Anatomik / fonksiyonel bozukluk şüphesinde,
- ÜSİ ± persistan hematüride,
- İdrarda devam eden *E.coli* izolasyonu varsa önerilir.

## The Centre for Evidence-based Medicine: Levels of Clinical Evidence



### a) Oxford CEBM grades of recommendation

| Grade | Description                                                                                                                     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A     | Consistent level 1 studies (e.g. a systematic review or well conducted RCT)                                                     |
| B     | Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies (e.g. individual cohort studies or case control studies) |
| C     | Level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies (e.g. case series studies)                                          |
| D     | Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level (e.g. expert opinion or bench research)       |

### b) ADA levels of evidence<sup>[12]</sup>

| ADA level of evidence | Description                                                                                                                                          |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A                     | Clear evidence from well conducted, generalisable, RCTs that are adequately powered or supportive evidence from well conducted RCTs                  |
| B                     | Supportive evidence from well conducted cohort studies or supporting evidence from a well conducted case-control study                               |
| C                     | Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies or conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation |
| E                     | Expert consensus or clinical experience                                                                                                              |

RCT = randomised controlled trial.

# REKÜRREN ÜRİNER İNFEKSİYONLARA YAKLAŞIM

- ✓ Antimikrobiyal tedavi
- ✓ Antimikrobiyal profilaksi
- ✓ Davranışsal faktörlerin düzenlenmesi
- ✓ Antimikrobiyal dışı profilaksi

# ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

- İlk ÜSİ atağı komplike olmayan sistit gibi tedavi edilir.

Rekürren komplike olmayan sistit

- Tedavi seçimi: Sporadik sistitteki gibi
- Lokal antibiyotik direnç oranları dikkate alınmalıdır.

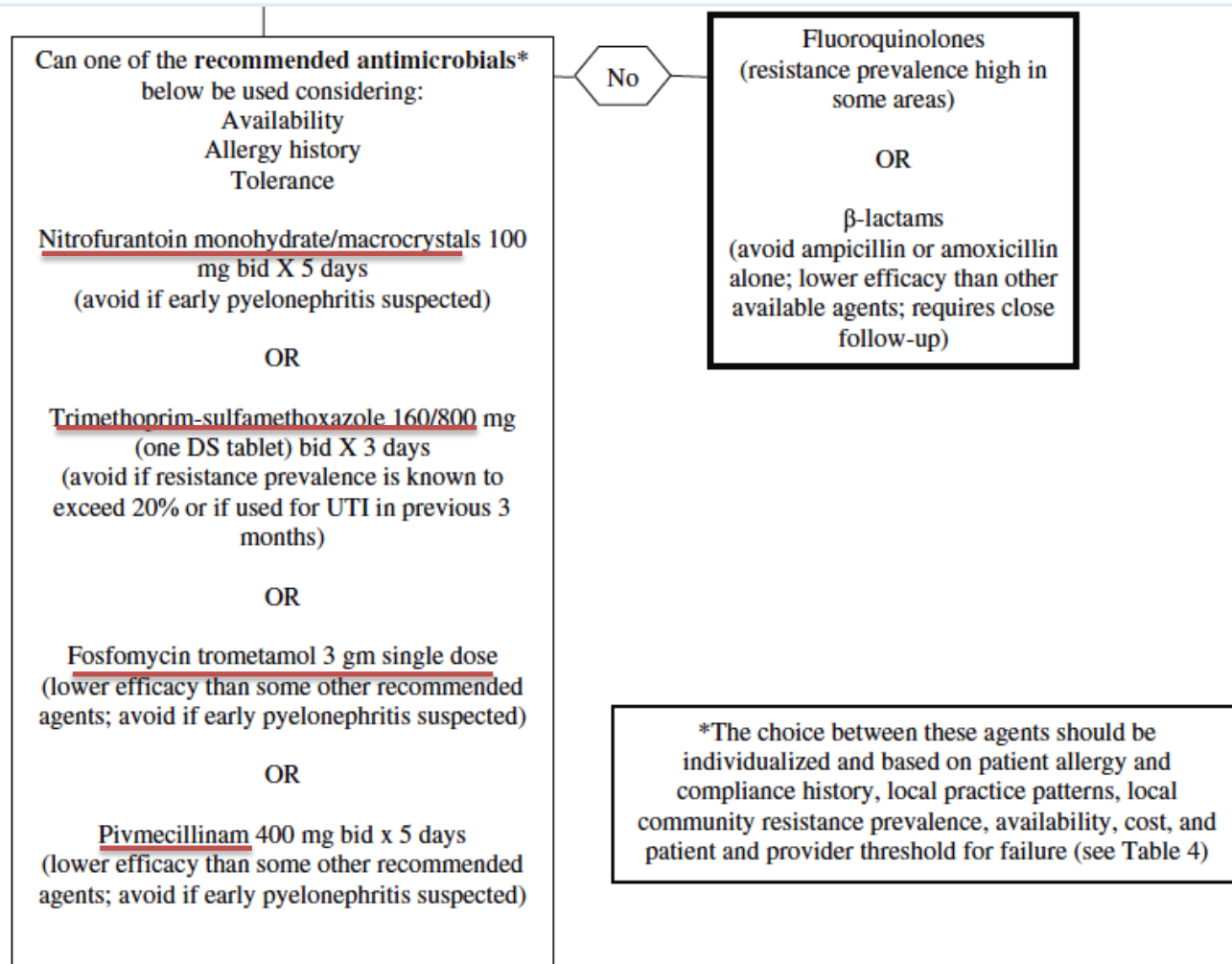
# Rekürren Komplike Olmayan Sistit

## **Kendi kendine tanı ve tedavi- üç gün**

*(self diagnosis-treatment)* (1A)

- Bilinçli, istekli hastalarda önerilmelidir.
- Tanının kültürle doğrulanması gerekmez.
- Antibiyotik seçimi sporadik ÜSİ'deki gibidir.
- **48 saat içinde** yanıt alınamazsa doktoruna başvurması konusunda hastaya bilgi verilmelidir.

# Komplike Olmayan Sistit Tedavisi



# Komplike RÜSİ Tedavisi

- Erkenden geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır.
- İdrar kültür sonucuna göre deeskalasyon yapılmalıdır.
  - Sistitte 7 gün, piyelonefritte 10-14 gün
- Predispozan faktörler araştırılmalıdır.
- Kronik bakteriüri olanlarda yeni semptom eklenirse kültür alınıp tedavi başlanmalıdır.
- Ürolojik araçları olanlarda tedavi süresi kısa tutulmalıdır.

## Komplike RÜSİ

- Antimikrobiyal profilaksi önerilmez.
- Baskılayıcı antimikrobiyal tedavi
  - Çok sık ÜSİ geçiren persistan genitoüriner anomalili kişilerde önerilir.

- Tedavi tamamlandıktan 1-2 hafta sonra idrar kültürü tekrarlanmalıdır:
  - Bakteriyel persistansı dışlamak,
  - Sonraki atakların tedavisine yön vermek

# ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ

Ne zaman uygulanmalı?

- Davranışsal değişiklik ve
- Antimikrobiyal dışı profilaksi başarısız olmuşsa önerilir.
- İdrarın steril olduğundan emin olunmalıdır.

- Antibiyotik seçiminde:
  - Ataklardaki etken/etkenlerin duyarlılık profili
  - Lokal direnç verileri
  - Yan etkiler
  - Maliyet

# Devamlı Profilaksi (1A)

- Nitrofurantoin
  - Trimetoprim
  - TMP-SXT
  - Fosfomisin
- 
- Ekolojik kollateral etkileri düşünülerek kinolonlar ve sefalosporinler rutinde kullanılmamalı.
  - Nitrofurantoina bağlı akciğer fibrozisi veya hepatit akılda tutulmalıdır.

- Toplam süre:??
  - 6-12 ay yeterli olmayabilir.
- Profilaksi kesilince koruyuculuk devam etmez.
- Bir antibiyotikten diğerine geçmek önerilmiyor.
- Profilaksi sırasında gelişen ÜSİ tedavisi:
  - Kültüre göre tedavi tamamlandıktan sonra yeniden profilaksiye başlanabilir.

## Continuous antimicrobial prophylaxis regimens for women with recurrent urinary tract infection

| Regimens                                               | Expected UTIs per year |
|--------------------------------------------------------|------------------------|
| Trimethoprim-sulfamethoxazole 40 mg/200 mg once daily  | 0 to 0.2               |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole 40 mg/200 mg thrice wkly | 0.1                    |
| Trimethoprim 100 mg once daily                         | 0 to 1.5*              |
| Nitrofurantoin 50 mg once daily                        | 0 to 0.6               |
| Nitrofurantoin 100 mg once daily                       | 0 to 0.7               |
| Cefaclor 250 mg once daily                             | 0                      |
| Cephalexin 125 mg once daily                           | 0.1                    |
| Cephalexin 250 mg once daily                           | 0.2                    |
| Norfloxacin 200 mg once daily                          | 0                      |
| Ciprofloxacin 125 mg once daily                        | 0                      |

\* High recurrence rates observed with trimethoprim associated with trimethoprim-resistance.

Gece  
yatmadan  
önce içilmeli

Fosfomisin 3 g/10 günde bir  
önerilir.

UpToDate®

# Post-koital Profilaksi (1A)

- RÜSİ atakları cinsel temastan sonraki 24-48 sa içinde geliyorsa düşünölmelidir.
- Devamlı profilaksiye benzer sonuç alınabilmektedir.
- Cinsel temastan sonra 2 saat içinde ilaç alınmalıdır.

**Post-coital antimicrobial prophylaxis regimens for women with recurrent urinary tract infection**

| <b>Regimens</b>                            | <b>Expected UTIs per year</b> |
|--------------------------------------------|-------------------------------|
| Trimethoprim-sulfamethoxazole 40 mg/200 mg | 0.30                          |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole 80 mg/400 mg | 0.00                          |
| Nitrofurantoin 50 mg or 100 mg             | 0.10                          |
| Cephalexin 250 mg                          | 0.03                          |
| Ciprofloxacin 125 mg                       | 0.00                          |
| Norfloxacin 200 mg                         | 0.00                          |
| Ofloxacin 100 mg                           | 0.06                          |

# Gebelikte Profilaksi

## Profilaksi önerilenler (2B):

- Gebelik öncesi sık ÜSİ atakları geçirenlere
- İki kez antibiyotik tedavisine rağmen devam eden bakteriüri (semptomlu / semptomsuz)
- DM gibi eşlik eden durum varlığı
- ❖ Gebeliğin son 4 haftasında antibiyotik kesilmeli.

## Seçenekler:

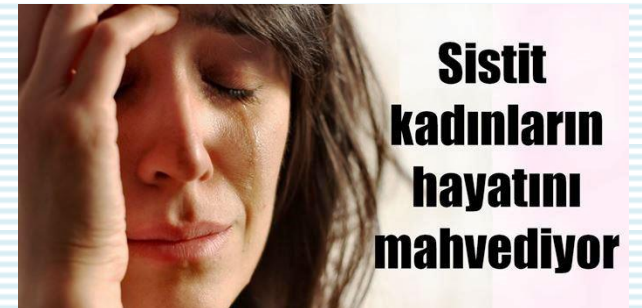
- Sefalekssin 125-250 mg/gün
- Nitrofurantoin 50 mg/gün

# BASKILAYICI TEDAVİ

- Üriner sorunu düzeltilemeyenlerde düşünülebilir (IIA)
  - Üreter stent,
  - Renal transplant,
  - Struvit taşları olanlar
- Antibiyotik hastaya göre seçilmelidir.
- Süre ??

# DAVRANIŞSAL FAKTÖRLERİN DÜZENLENMESİ

- Post-koital miksiyon ve sıvı alınması
- Önden arkaya temizlik
- Spermisidli ürünlerin kullanılmaması (4C)



# ANTİMİKROBİYAL DIŞI PROFİLAKSİ

- ✓ Hormon tedavisi
- ✓ İmmünoaktif profilaksi
- ✓ Metenamin tuzları
- ✓ Probiyotik
- ✓ Cranberry
- ✓ D-mannoz
- ✓ İntravezikal hyalüronik asit ve kondroitin sülfat
- ✓ Diğer (Bitkisel)



# Hormon tedavisi

## Post-menopozal vajinal östrojen (1A)

- Laktobasiller vajinal pH'yı asidifiye ederek üropatojen kolonizasyonunu inhibe eder.
- Vajinal östrojen laktobasil kolonizasyonunu artırır.
- Krem (günlük / haftada iki kez), tablet veya östradiol salan vajinal halka
- ÜSİ sıklığını azalttığı kanıtlanmıştır.
- Yan etki: Vajinal irritasyon (%6-20)

1.European Association of Urology guideline for urological infections 2015.  
2.Canada Society of Obstetrician and Gynaecologists guideline for RUTI 2010.  
3. Beerepoot MAJ et al. J Urol 2013 190:1981-89.

# Effectiveness of Estriol-Containing Vaginal Pessaries and Nitrofurantoin Macrocrystal Therapy in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women

R. Raz,<sup>1,4</sup> R. Colodner,<sup>2</sup> Y. Rohana,<sup>5</sup> S. Battino,<sup>3</sup> E. Rottensterich,<sup>5</sup> I. Wasser,<sup>5</sup> and W. Stamm<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Unit and <sup>2</sup>Microbiological Department, Haemek Medical Center, <sup>3</sup>Gynecological Unit, Omer Clinic, Afula, <sup>4</sup>Faculty of Medicine, The Technion, Haifa, and <sup>5</sup>Zvulun Outpatient Clinic, Kiryat Bialik, Israel; and <sup>6</sup>Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington

We compared the efficacy and safety of estriol-containing vaginal pessary use with those of oral nitrofurantoin macrocrystal (NM) therapy for preventing urinary tract infection (UTI) in postmenopausal women with recurrent UTI. Over a period of 9 months, 86 women received an estriol-containing vaginal pessary (0.5 mg estriol) twice weekly, and 85 women received NM (100 mg) once daily. We recorded 124 episodes of UTI in women who received estriol-releasing pessaries and 48 episodes of UTI in women treated with NM ( $P = .0003$ ). Twenty-eight women (32.6%) who received estriol had no episodes of UTI versus 41 women (48.2%) in the NM group. There was a significant increase in the number of superficial cells in women who received estriol, whereas in the NM group, no such changes occurred. However, there was no change in the extent of *Lactobacillus* colonization and in the vaginal pH in women who received estriol. Use of an estriol-containing pessary is less effective than oral NM therapy in the prevention of bacteriuria in postmenopausal women because of its failure to restore the population of lactobacilli and to reduce the vaginal pH in these women.

- n=86 kadın, östriol içeren vajinal halka (haftada iki kez), 9 ay
- n=85, nitrofurantoin günde bir kez
- 9 ay süresince geçirilen atak sayısı nitrofurantoin grubunda daha düşük bulunmuş.

# Oral Östrojen

- ÜSİ sıklığını azalttığı gösterilmemiştir.
- Uzun süreli kullanımda olası riskler (meme kanseri, tromboemboli vb) nedeniyle postmenopozal dönemde önerilmez.

✓ Hormon tedavisi

✓ **İmmünoaktif profilaksi**

✓ Metenamin tuzları

✓ Probiyotik

✓ Cranberry

✓ D-mannoz

✓ İntravezikal hyalüronik asit ve  
kondroitin sülfat

✓ Diğer (Bitkisel)

# İmmünoaktif profilaksi

- Oral, vajinal veya enjektabl aşılar üzerinde çalışmalar yapılmıştır.

- **OM-89 (Uro-Vaxom®)**
- **Urovac®**
- **Solco-Urovac®**
- **StroVac®**
- **Uromune®**

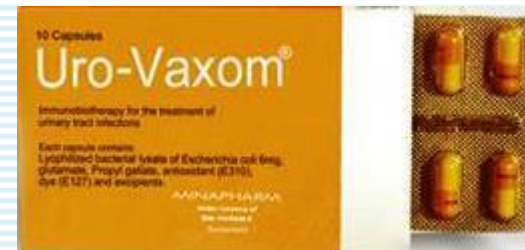
# OM-89 (Uro-Vaxom®)

- Oral kapsül, ısıyla inaktive edilmiş aşı
- Üropatojen *E.coli*'nin 18 farklı serotipini içerir.
- Doğal immüniteyi uyarır
  - Dendritik hücre aktivasyonu,
  - Nötrofil ve makrofaj fagositozunu artırır.
- Rapel dozlarla spesifik IgG ve IgA düzeyleri artar.



# OM-89 (Uro-Vaxom®)

- Çalışmaların en çok yoğunlaştığı aşısıdır.
- Randomize çalışmalarda plasebodan etkili (1B)
- Güvenilirdir
- Aç karına alınmalıdır.
- Türkiye’de Assos firması tarafından ithal edilmektedir.
  - 6 mg, 30 kapsül (47 TL)



# Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

M. A. J. Beerepoot,\* S. E. Geerlings, E. P. van Haarst, N. Mensing van Charante and G. ter Riet

- 4 çalışma (n=891): **OM-89** günde bir adet
- Kullanım süresi: 3 ay    Takip: 6 ay
- Ortalama ÜSİ atak sayısı ve en az bir atak geçirme oranı plaseboyla kıyaslanmış.
- Yan etkiler: Baş ağrısı, GİS yakınmaları, allerjik reaksiyon

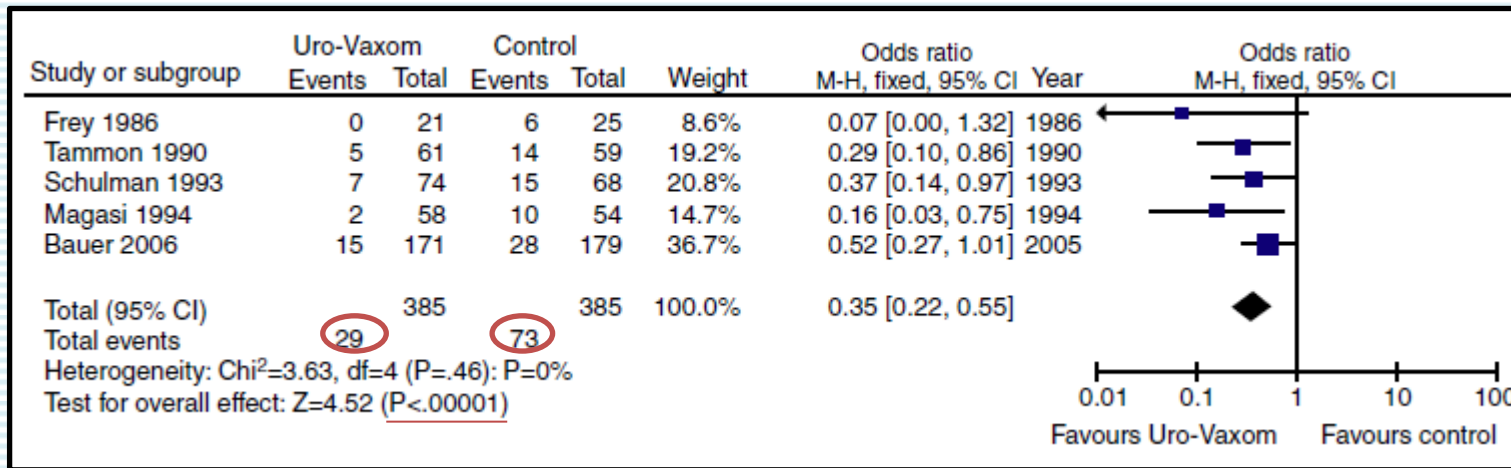
| 1st author   | Year of publication            | Index n/N | Control n/N | Jadad score |  | RR (95% CI)       |
|--------------|--------------------------------|-----------|-------------|-------------|--|-------------------|
| OM89         |                                |           |             |             |  |                   |
| Tammeñ       | 1990                           | 38/61     | 49/59       | 2           |  | 0.75 (0.60, 0.94) |
| Schulman     | 1993                           | 29/82     | 54/78       | 4           |  | 0.51 (0.37, 0.71) |
| Magasi       | 1994                           | 19/58     | 42/54       | 2           |  | 0.42 (0.28, 0.63) |
| Bauer        | 2005                           | 93/231    | 122/222     | 3           |  | 0.73 (0.60, 0.89) |
| D+L Subtotal | (I-squared = 69.3%, p = 0.021) |           |             |             |  | 0.61 (0.48, 0.78) |
| M-H Subtotal |                                |           |             |             |  | 0.64 (0.56, 0.73) |

# Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: A realistic systematic review with meta-analysis☆

K.A. Taha Neto<sup>a</sup>, L. Nogueira Castilho<sup>b</sup>, L.O. Reis<sup>a,\*</sup>

Actas Urol Esp 2016

- 5 çalışma (ikisi randomize)
- Kullanım süresi: 3 ay
- Takip süresi: 6 ay

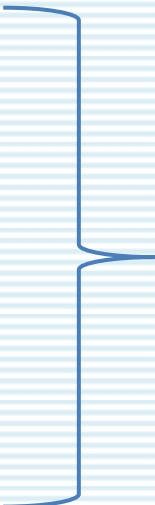


Kısıtlılıklar: Takip süresinin kısılalığı, çalışma kalitelerinin düşüklüğü

# Urovac® (Vajinal aşı)

İçerik:

- *E. coli*' nin 6 serotipi
- *P. vulgaris*
- *K. pneumoniae*
- *M. morganii*
- *E. faecalis*



Isıyla inaktive edilmiş  
tam hücre aşısı ( $10^9$ / ml)

# Urovac® (Vajinal aşı)

- Ürogenital sistemde IgG ve IgA salgılanmasını indükler.
- Vajende ve mesanede üropatojenlerin kolonizasyonunu azaltır.
- Booster dozla ataksız geçen süre uzamaktadır (1C).

# Vaginal Mucosal Vaccine for Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Results of a Phase 2 Clinical Trial

Walter J. Hopkins,\* Johny Elkahwaji, Lori M. Beierle, Glen E. Leverson and David T. Uehling

J Urol 2007;177:1349

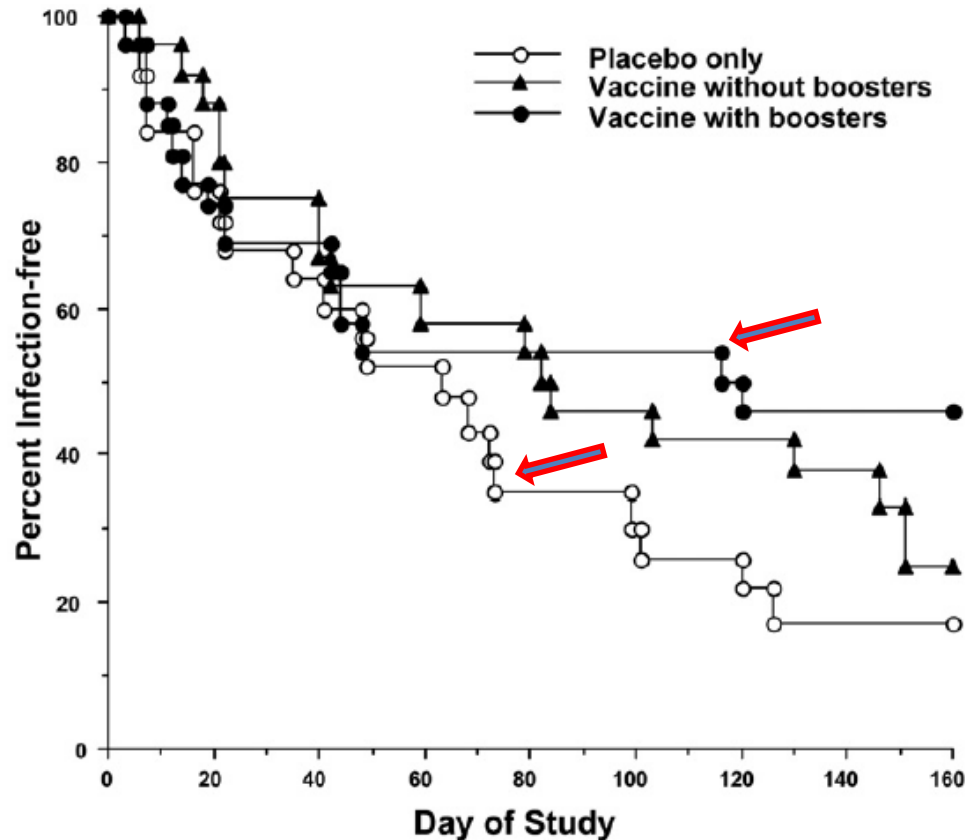


FIG. 1. Percent of women in different treatment groups remaining free of urinary tract infections caused by any bacterial strain.

- n=75 kadın
- **Urovac** supozituar aşı:
  - Primer immünizasyon: 3 doz haftalık,
  - Booster: Ek olarak 3 doz, aylık aralarla
- Takip süresi: 6 ay
- USİ geçirmeyen kadınların oranları kıyaslanmış

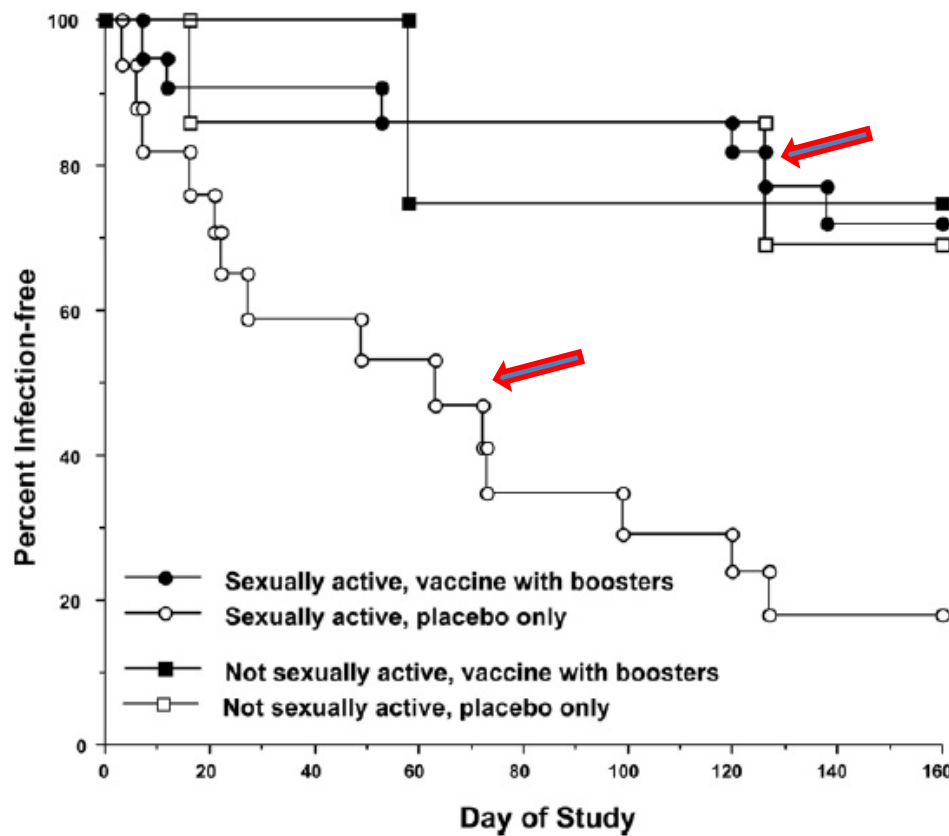


FIG. 3. Percent of women in vaccine with boosters or placebo treatment group who were sexually active and remained free of urinary tract infections caused by *E. coli*.

- Cinsel aktif kadınlarda, *E.coli*'ye bağlı ÜSi geçirmeyenlerin oranı cinsel aktif olmayanlardan yüksek ( $p=0.0002$ ).
- Vajinal irritasyon: %28 oranında

# Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

M. A. J. Beerepoot,\* S. E. Geerlings, E. P. van Haarst, N. Mensing van Charante and G. ter Riet

|                                            |      |       |       |   |  | Risk ratio        |
|--------------------------------------------|------|-------|-------|---|--|-------------------|
| Urovac                                     |      |       |       |   |  |                   |
| Uehling                                    | 1997 | 39/61 | 22/30 | 5 |  | 0.87 (0.65, 1.16) |
| Uehling                                    | 2003 | 22/36 | 14/18 | 3 |  | 0.79 (0.55, 1.13) |
| Hopkins                                    | 2007 | 32/50 | 21/25 | 3 |  | 0.76 (0.58, 1.00) |
| D+L Subtotal (I-squared = 0.0%, p = 0.787) |      |       |       |   |  | 0.81 (0.68, 0.96) |
| M-H Subtotal                               |      |       |       |   |  | 0.81 (0.68, 0.96) |

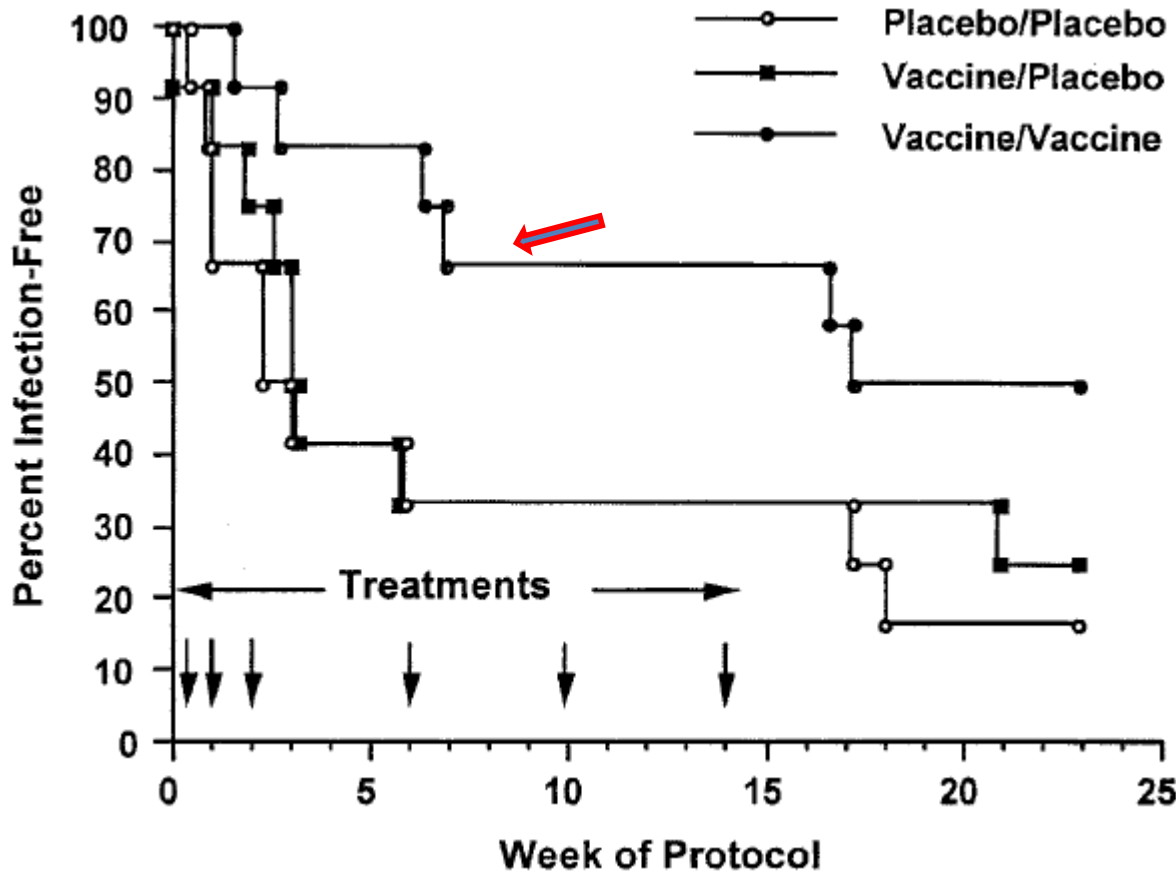
- n=155 kadın
- Plasebo kontrollü
- 1. çalışma primer immünizasyon,
- 2. çalışma booster dozları da içeriyor.

**Sonuç:** 2. çalışmada ilk reinfeksiyon süresi uzamış.

# Solco-Urovac®

Urovac ile aynı bakterileri içerir.  
Aslında parenteral aşıdır.

Geniş Faz III çalışmaları yok



- 6 doz plasebo
- İlk 3 doz aşı, sonraki 3 doz plasebo
- 6 doz aşı

- Faz II çalışması, 36 kadın
- Aşı içeriği vajinal ovüle entegre edilmiş.
- Takip süresi: 6 ay
- Sonuç: Tam aşı grubunda ÜSi geçirmeyenlerin oranı %50
- Aşıya bağlı vajinal yanma, kızarıklık, hafif ateş

# Strovac®

- *E. coli*
- *P. vulgaris*
- *K. pneumoniae*
- *M. morganii*
- *E. faecalis*



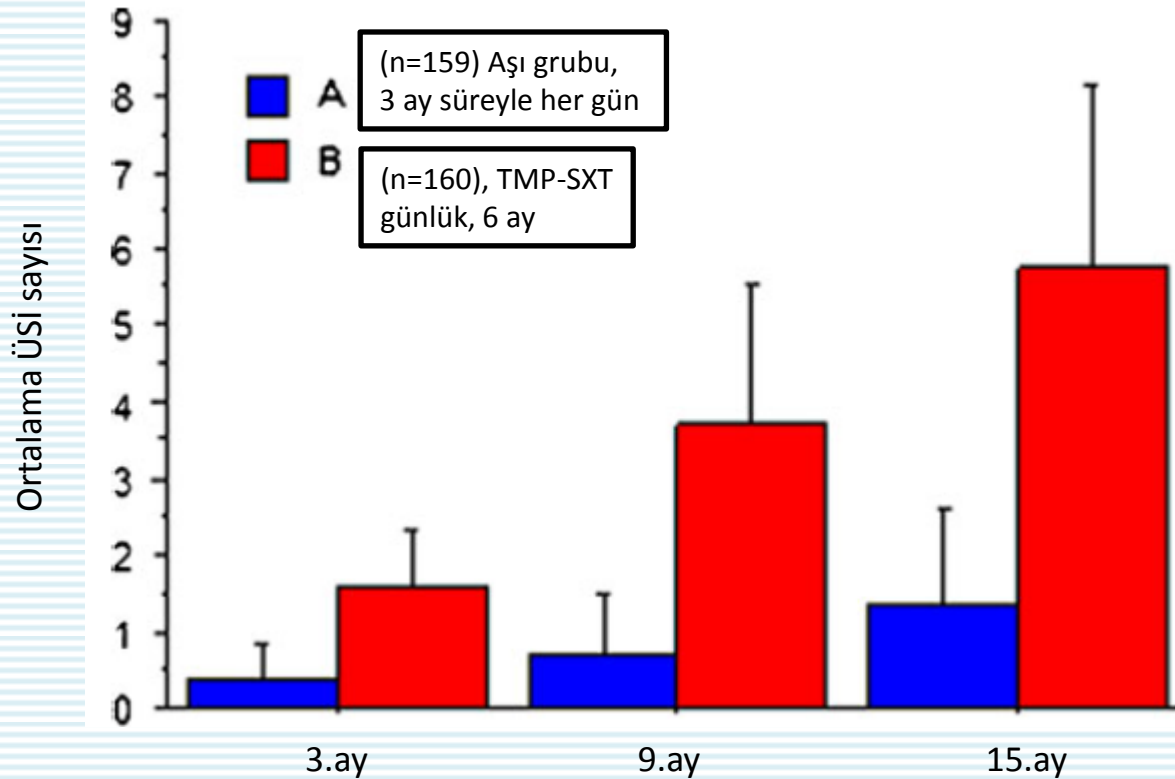
Isıyla inaktive edilmiş  
tam hücre aşısı

- Parenteral aşı
- Faz II çalışmaları devam ediyor.
- Booster dozları gerekli

## Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics

M. F. Lorenzo-Gómez • B. Padilla-Fernández • F. J. Int Urogynecol J (2013) 24:127–134

Sublingual aşı: İnaktif edilmiş tam bakteri lizatı ( $10^9$ / ml)  
--*E.coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*



- Günlük TMP-SXT alan grupla karşılaştırılmış.
- Sonuç: Antibiyotik grubundan daha az Üİ atağı saptanmış.
- Yan etki saptanmamış.

# Vaccination Utilizing the FimCH Complex As a Strategy to Prevent *Escherichia coli* Urinary Tract Infections

Solomon Langermann and W. Ripley Ballou, Jr.

*MedImmune, Inc., Gaithersburg, Maryland*

The J Infect Dis 2001;183: S84–6

- *E.coli* tip 1 fimbrialarının içerdiği FimH adezin yapışmada önemlidir.
- Parenteral aşı içeriği: FimH adezin + FimC adezin (eşlik eden protein)
- Hayvan modellerinde
  - Bu adezinlere karşı antikor yanıtı ve
  - ÜSİ sıklığının azaldığı gösterilmiş.
- Faz II çalışma sonuçları bekleniyor.

- ✓ Hormon tedavisi
- ✓ İmmünoaktif profilaksi
- ✓ **Metenamin tuzları**
- ✓ Probiyotik
- ✓ Cranberry
- ✓ D-mannoz
- ✓ İntravezikal hyalüronik asit ve kondroitin sülfat
- ✓ Diğer (Bitkisel)

# Metenamin Tuzları

- Metenamin hipurat ve mandelat
- Antiseptik özelliklidir (Purinol<sup>®</sup>, Hippurin<sup>®</sup>)
- Asit idrarda formaldehide dönüşerek antibakteriyel etki gösterir.
- İyi tolere edilebilen bir ilaçtır.
- Doz : 2x1 g/gün

- 6 randomize kontrollü çalışma (n=2032)
- Sonuçlar:
  - Kısa süreli kullanan (<1hafta) ve ürolojik anormalliği bulunmayanlarda ÜSİ sıklığı azalmıştır.
  - Uzun süreli kullanan ve ürolojik anormalliği bulunanlarda etkisi görülmemiştir.
- Kısıtlılıklar: Metodolojik sorunlar
- Çoklu dirençli üropatojenlerle RÜSİ geçirenlerde diğer seçeneklerin etkisiz kalması durumunda denenebilir.

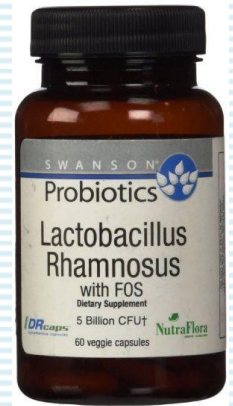
- ✓ Hormon tedavisi
- ✓ İmmünoaktif profilaksi
- ✓ Metenamin tuzları
- ✓ **Probiyotik**
- ✓ Cranberry
- ✓ D-mannoz
- ✓ İntravezikal hyalüronik asit ve kondroitin sülfat
- ✓ Diğer (Bitkisel)

# Probiyotikler (*Lactobacillus sp*)

## ***Lactobacillus rhamnosus* GR-1**

### ***L. reuteri* RC-14**

- Vajinal laktobasil florasını düzenlerler.
- Ürogenital patojenlerle yarışır
- Bakteriyel vajinozisi önler
- Ancak RÜSİ sıklığını azalttığına dair yeterli kanıt yoktur.



# Lactobacilli vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections

A Randomized, Double-blind, Noninferiority Trial in Postmenopausal Women

Mariëlle A. J. Beerepoot, MD; Gerben ter Riet, MD, PhD; Sita Nys, PhD; Willem M. van der Wal, PhD;

- n=252 postmenopozal kadın
- TMP-SXT , tek doz/gün (n=127) ile
- *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 ve *L. reuteri* RC-14 oral kapsül (iki kez /gün) kıyaslanmış.
- Profilaksi süresi: 12 ay
- TMP-SXT alanlarda:
  - En az bir atak geçirenlerin oranı daha düşük çıkmış (%69-- %79)
  - İlk atak daha geç gelişmiş (6. ay ---3. ay)
  - İdrar ve dışkı izolatlarında TMP-SXT direnci saptanmış.

# Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of a *Lactobacillus crispatus* Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection

Ann E. Stapleton,<sup>1</sup> Melissa Au-Yeung,<sup>1</sup> Thomas M. Hooton,<sup>3</sup> David N. Fredricks,<sup>2</sup> Pacita L. Roberts,<sup>1</sup> Christopher A. Czaja,<sup>4</sup> Yuliya Yarova-Yarovaya,<sup>1</sup> Tina Fiedler,<sup>2</sup> Marsha Cox,<sup>1</sup> and Walter E. Stamm<sup>1,a</sup>

## ***Lactobacillus crispatus***

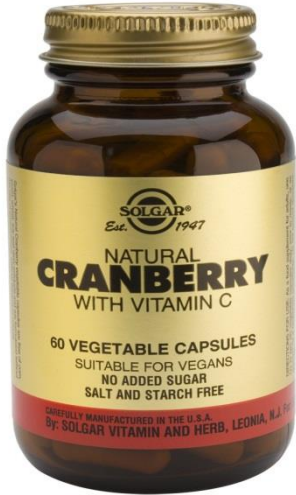
- Intravajinal (n=100),
  - 5 gün süreyle her gün,
  - Sonraki 10 gün, haftada bir
- Sonuç: Premenopozal kadınlarda ÜSi sıklığını azaltmaktadır (2B).

- 9 çalışma (n=735, çoğu ÜSİ öyküsü olan kadın)
  - 5 çalışmada plasebo, 2 çalışmada antibiyotikle,
  - 2 çalışmada profilaksi verilmeyenlerle kıyaslanmış.
- Olgu sayıları az, bias riski var.
- Probiyotik—plasebo: Fark yok
- Probiyotik—antibiyotik: Probiyotikle düşük etki
- Yan etkiler: İshal, bulantı, kusma, vajinal semptomlar.
  - Probiyotiklere bağlı bakteremi bildirilmiş (kısıtlı veri)

Metaanalizlere göre probiyotikler RÜSİ sıklığını azaltmamaktadır. Kullanılan preparatların farklılığı ve olgu sayısının azlığı dikkate alındığında kesin sonuç alabilmek için ek çalışmalar gereklidir.

- ✓ Hormon tedavisi
- ✓ İmmünoaktif profilaksi
- ✓ Metenamin tuzları
- ✓ Probiyotik
- ✓ **Cranberry**
- ✓ D-mannoz
- ✓ İntravezikal hyalüronik asit ve kondroitin sülfat
- ✓ Diğer (Bitkisel)

# Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) (turna yemiři)



# Cranberry

- İçerdiği proantosiyanidin *E.coli* P fimbrialarının üroepitele yapışmasını engeller.
  - İdrarı asidifiye eder.
- 
- Küçük çaplı çalışmalarda RÜSİ sıklığını azalttığı gösterilmiştir.
  - Daha yeni ve büyük çalışmalarda istatistiksel fark saptanmamış.

- 24 çalışma
- 4473 olgu (kadın, gebeler, çocuk, yaşlılar, nörojenik mesane, spinal yaralanma, kanser)
- Tablet ve /veya cranberry suyu (150-750 ml/gün)
- Sonuç: Plasebo, antibiyotik veya tedavisiz gruba kıyasla RÜSİ sıklığı azalmamaktadır.
- Kısıtlılıklar: 1.Hasta uyumsuzluğu (özellikle cranberry suyu kullananlarda)  
2. Ürünlerdeki aktif içerik değişken
- Bu verilere göre günlük kullanımı önerilmez.
- Standart metodlarla üretilen toz formlarının değerlendirilmesi gereklidir.

# Cranberries vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections

## A Randomized Double-blind Noninferiority Trial in Premenopausal Women

Mariëlle A. J. Beerepoot, MD; Gerben ter Riet, MD, PhD; Sita Nys, PhD; Willem M. van der Wal, MSc;

- n=221 premenopozal kadın
- TMP-SXT (tek doz /gün) (n=110) ile
- Cranberry kapsül (iki kez/gün) kıyaslanmış.
- Profilaksi süresi: 12 ay
- TMP-SXT alanlarda:
  - En az bir atak geçirenlerin oranı daha düşük çıkmış.
  - İlk atak daha geç gelişmiş (4. ay ---8. ay)
  - İdrar ve dışkı izolatlarında TMP-SXT direnci saptanmış

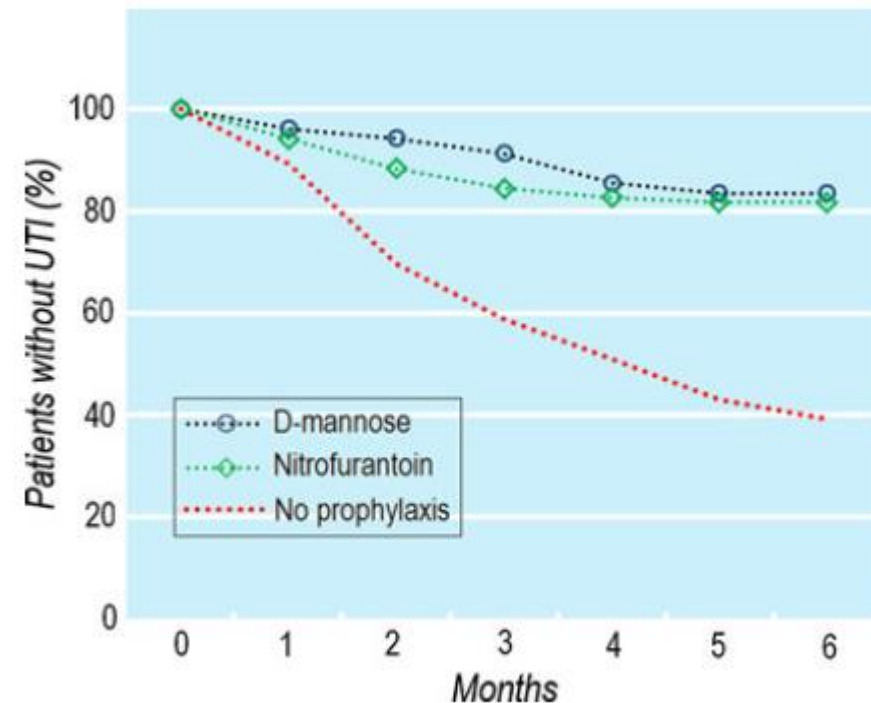
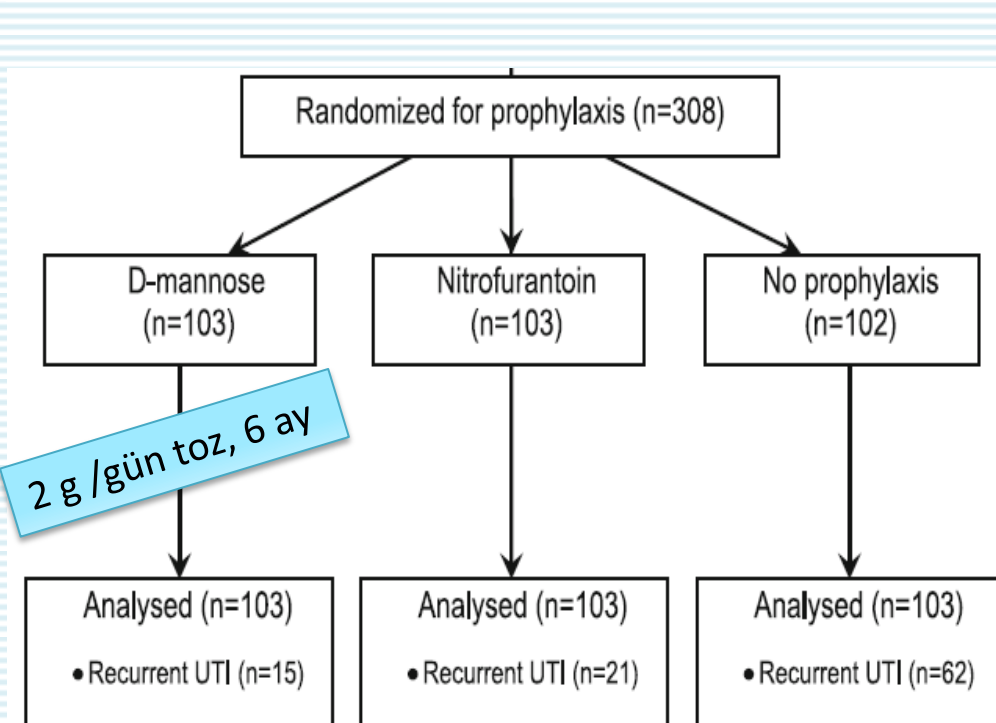
- ✓ Hormon tedavisi
- ✓ İmmünoaktif profilaksi
- ✓ Metenamin tuzları
- ✓ Probiyotik
- ✓ Cranberry
- ✓ **D-mannoz**
- ✓ İntravezikal hyalüronik asit ve kondroitin sülfat
- ✓ Diğer (Bitkisel)

# D-mannoz

- Doğal şeker
- Üropatojenler mannoza bağlanarak üroepitel hücrelere yapışan bakteri sayısı azalmış olur.
- Üriner koruyucu düzey nedir?
- Oral alındığında etkin düzeye ulaşılır mı?

# D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial

Bojana Kranjčec · Dino Papeš · Silvio Altarac



- Plasebodan üstün,
- Günlük nitrofurantoine eşdeğer etkinlik

- ✓ Hormon tedavisi
- ✓ İmmünoaktif profilaksi
- ✓ Metenamin tuzları
- ✓ Probiyotik
- ✓ Cranberry
- ✓ D-mannoz
- ✓ **İntravezikal hyalüronik asit ve kondroitin sülfat**
- ✓ Diğer (Bitkisel)

# İntravezikal Uygulamalar

- Hiyalüronik asit,
  - Kondroitin sulfat
- 
- Mesanede glikozaminoglikan tabakasının yenilenmesini sağlayarak bakteri aderansını önlerler.
  - Bu maddeler tek başına veya kombine kullanılmıştır.
  - İnterstisyel sistitte iyi sonuçlar alınması RÜSİ olgularında kullanımını getirmiştir.

# GAG Layer Replenishment Therapy for Chronic Forms of Cystitis With Intravesical Glycosaminoglycans—A Review

Helmut Madersbacher,<sup>1\*</sup> Arndt van Ophoven,<sup>2</sup> and Philip E.V.A. van Kerrebroeck<sup>3</sup>

| General study settings              |                                                           |                                                                       | General description |                                                                                                                                                     |                                                                     |                                                                                                    | Findings                                                                                                                                               |                   |                         |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Refs.                               | Study type                                                | # of Patients, gender, $\bar{x}$ age $\pm$ SD or (range)              | Indication          | Major inclusion and exclusion criteria                                                                                                              | Primary endpoint(s); tool(s)                                        | Treatment intravesical                                                                             | Key results                                                                                                                                            | Level of evidence | Grade of recommendation |
| Damiano et al. <sup>38</sup>        | Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled | 57, ♀, HA-CS (28): 35.1 y $\pm$ 11.9, placebo (29): 34.6 y $\pm$ 10.6 | UTI                 | Incl.: at least 3 episodes of uncomplicated UTI within the last year, isolated $>10^3$ CFU/ml; excl.: $>80$ years of age                            | Rate of and time to UTI recurrence; PUF score, questionnaire on QoL | 50 ml of 1.6% HA and 2.0% CS versus 50 ml saline; weekly for 4 weeks and then monthly for 5 months | HA-CS: significant decrease in UTI rate (77%); significant decrease in mean time to UTI recurrence (52.7 $\pm$ 33.4 days versus 185.2 $\pm$ 78.7 days) | 1b                | B                       |
| Constantinides et al. <sup>30</sup> | Prospective                                               | 40, ♀, 35 y (18–45)                                                   | UTI                 | Incl.: at least 3 episodes of uncomplicated UTI within the last year, isolated $>10^3$ CFU/ml; excl.: urethral stenosis, neurogenic dysfunction     | Rate of and time to UTI recurrence; urine culture                   | 40 mg HA in 50 ml; 5 months                                                                        | Decrease of mean rate of UTI from 4.3 $\pm$ 1.55 to 0.3 $\pm$ 0.55; increase of time to recurrence: 498 days versus 96 days                            | 3                 | C                       |
| Lipovac et al. <sup>29</sup>        | Prospective                                               | 20, ♀, 27.7 y (17–33)                                                 | UTI                 | Incl.: at least 3 episodes of uncomplicated UTI within the last year, isolated $>10^3$ CFU/ml; excl.: IC, neurogenic dysfunction, bladder carcinoma | Rate of and time to UTI recurrence; urine culture                   | 40 mg HA in 50 ml; weekly for 4 weeks and then once monthly for 5 months                           | Decrease of UTIs: 4.99 $\pm$ 0.92 to 0.56 $\pm$ 0.82; increase of time to recurrence: 178.3 $\pm$ 25.5 days versus 76.7 $\pm$ 24.6 days                | 3                 | C                       |

Üç çalışmada da ÜSi oranları azalmış.



Contents lists available at ScienceDirect

## Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology

journal homepage: [www.tjog-online.com](http://www.tjog-online.com)



### Original Article

Is intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate useful in preventing recurrent bacterial cystitis? A multicenter case control analysis



Giorgio Gugliotta <sup>a,1</sup>, Gloria Calagna <sup>b,1</sup>, Giorgio Adile <sup>b</sup>, Salvatore Polito <sup>c</sup>

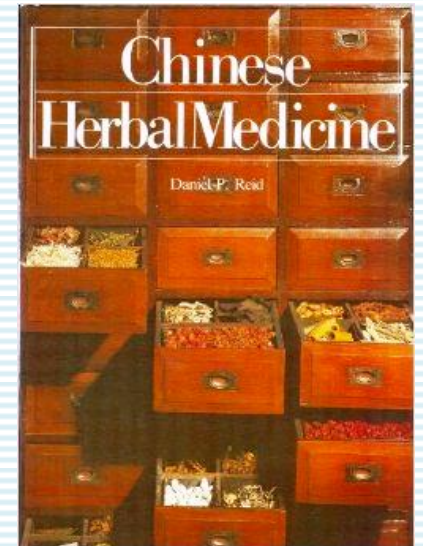
- Hiyalüronik asit + kondroitin sülfat grubu (n=98)
  - İlk ay haftada bir, 3 ay ayda bir
- Kontrol (n=76): Günlük TMP-SXT, 6 hafta
- Sonuç:
  - 12 ay içinde ÜSi geçirmeyenlerin oranı intravezikal uygulananlarda daha yüksek( %36,7 & %21, p<0.05)

- ✓ Hormon tedavisi
- ✓ İmmünoaktif profilaksi
- ✓ Metenamin tuzları
- ✓ Probiyotik
- ✓ Cranberry
- ✓ D-mannoz
- ✓ İntravezikal hyalüronik asit ve kondroitin sülfat
- ✓ **Diğer (Bitkisel)**

# Çinlilere ait bitkisel ilaç (*Chinese herbal medicine--CHM*)

- 2000 yılı aşkın süredir ÜSİ tedavi ve profilaksisinde kullanılmaktadır.
- Bitki tozları içeren kapsül
- Randomize kontrollü çalışmalar var.
- RÜSİ sıklığını %30'lardan %4'lere düşürdüğü saptanmış.

Tong Y et al. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2011;8(5 Suppl):108-14  
Barrett P et al. J Ethnopharmacol 2015 5;167:86-96



- 7 randomize kontrollü çalışma (n=542 kadın) (422'si post-menopozal dönemde)
- Çalışmaların hepsinde bias riski varmış.
- Akut ÜSİ tedavisinde:
  - 3 çalışmaya göre; CHM antibiyotikten daha etkili.
  - 2 çalışmaya göre; CHM+antibiyotik kombinasyonu, tek antibiyotikten daha etkili.
  - CHM çeşitleri arasında etkinlik farkı var.
- RÜSİ için formüle edilmiş CHM ürünleri tedaviye yönelik olanlardan daha etkili.
- Sonuç: Özellikle profilakside kullanılabilmesi için daha geniş ve kaliteli çalışmalar yapılmalıdır.

# Angocin® Anti-Infekt N

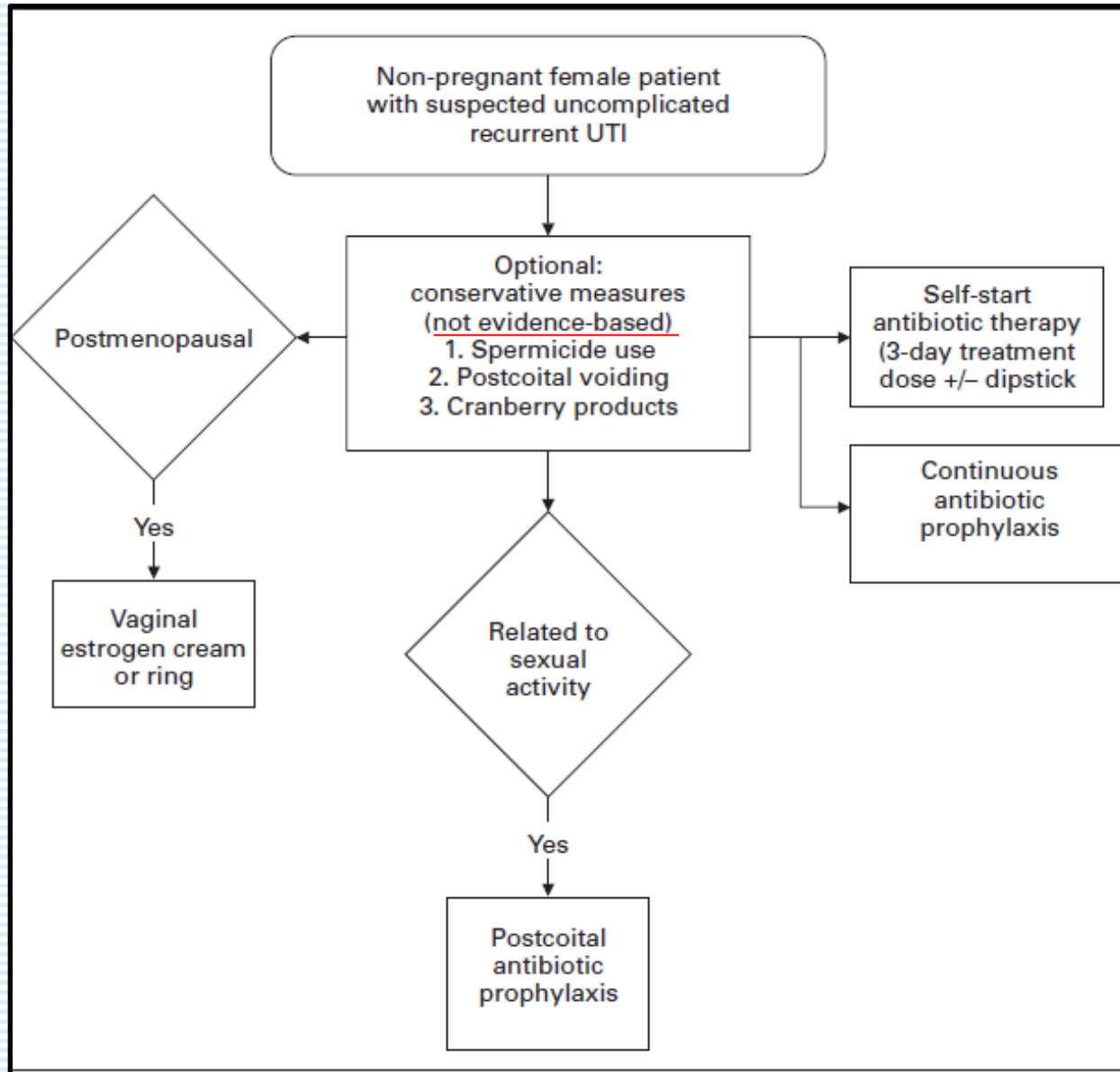


Bitkisel tablet

- Armoraciae rusticanae radix (bayırturpu)
  - Tropaeoli majoris herba (erikgülü)
  - İçeriğindeki izotiyosiyanatlar antimikrobiyal etkilidir.
- } Köklerinden elde edilir

- Çift kör plasebo kontrollü çalışma (n=174 hasta)
- Profilaksi süresi: 3 ay (2x1 tablet)
- Takip süresi: 6 ay
- Ortalama atak sayısı karşılaştırıldığında fark saptanmamış.

## REKÜRREN ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM



# KILAVUZLARA GÖRE ANTİMİKROBİYAL DIŞI ÖNERİLER

| Kılavuz           | OM-89     | Cranberry | Probiyotik | Metenamin | Vajinal östrial |
|-------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------------|
| Avrupa Üroloji    | Önerilir  | Önerilmez | Önerilmez  |           |                 |
| Kanada Üroloji    |           | Önerilmez |            |           | Önerilir        |
| Kanada Jinekoloji | Önerilmez |           | Önerilmez  |           | Önerilir        |
| NICE              |           | Önerilmez |            |           |                 |
| İskoç (SIGN)      |           | Önerilir  | Önerilmez  | Önerilir  | Önerilir        |

# SONUÇ

- Ataklarda kendi kendine tedavi, seçilmiş hastalarda önerilir.
- OM-89 (Uro-vaxom) en sık çalışılan ve etkili bir aşıdır.
- Vajinal östrojen postmenopozal kadınlarda etkilidir.
- Vajinal aşı, cranberry ve probiyotik için daha fazla kanıta gereksinim vardır.
- Antimikrobiyal dışı profilakside optimum doz ve süre net değil.
- Antimikrobiyal profilaksi ile başabaş karşılaştırmalı çalışmalar yapılmalıdır.
- Direnç sorunu nedeniyle antimikrobiyal dışı profilaksi önemini korumaktadır.



*TEŞEKKÜR EDERİM...*