

ÜST SOLUNUM YOLU VE ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDA ALTERNATİF TEDAVİLER ÖNERELİM Mİ?

DR GÜLE ÇINAR AYDIN

AFYONKARAHİSAR DEVLET HASTANESİ

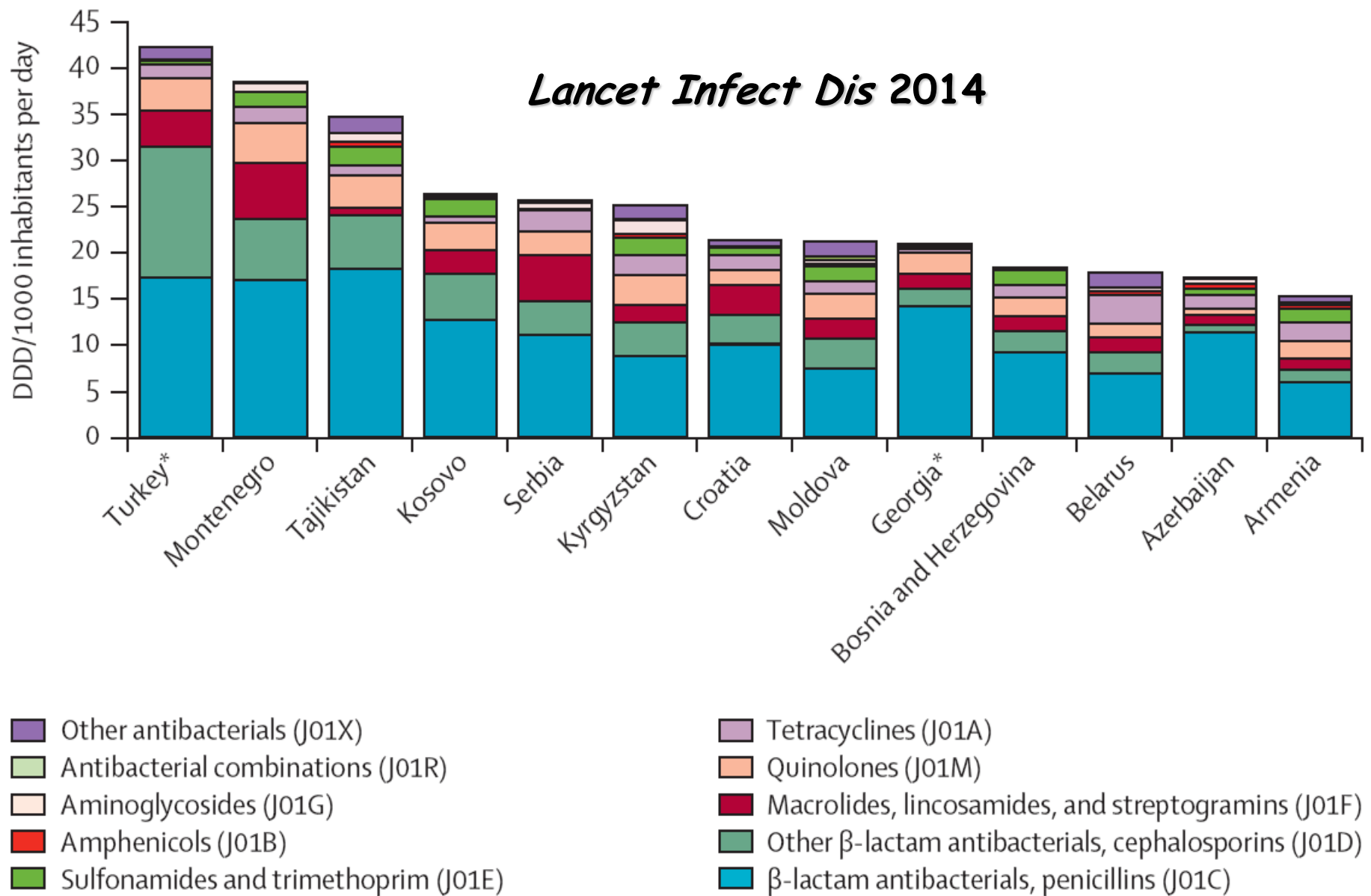


Figure 1: Total antibiotic use in 12 European countries and Kosovo, 2011

FİTOTERAPİ

- Tüm dünyada doğaya dönüş, yeşil ilaç akımıyla birlikte önemi artan ve popüler hale gelen ‘Bitkilerle Tedavi’ infeksiyonların tedavisinde de geniş bir yer tutmaya başlamıştır.

- Üst solunum yolu infeksiyonları ve üriner sistem infeksiyonları en sık karşılaşılan infeksiyon hastalıkları arasındadır.

ÜST SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARI

- Kan Jang® (KJ) oral solüsyonu

- *Justicia adhatoda* - Ayıpençesigiller



- *Echinacea purpurea* Moench - Ekinezya Moench kökü



- *Eleutherococcus senticosus* - Sibirya ginsengi



Antitussive effect of a fixed combination of *Justicia adhatoda*, *Echinacea purpurea* and *Eleutherococcus senticosus* extracts in patients with acute upper respiratory tract infection: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study.

Barth A and et al. Phytomedicine 22 (2015);1195-1200.

- Randomize, çift kör, plasebo kontrollü
- 18 – 65 yaş arası toplam 177 hasta
- Kan Jang oral solüsyonu
- Bromheksin (BH) (mukolitik)
- Plasebo
- Komplike olmayan üst solunum yolu infeksiyonları
- Anti-tussif etki

- Öksürük frekansında belirgin azalma ($p<0.001$)
- Yan etkiler ve hematolojik sonuçlara göre güvenilirlik
- KJ ve BH öksürüğü plasebodan daha efektif rahatlatıyor ($p<0.001$)
- KJ grubunda 3. ve 4. günlerde belirgin olmak üzere daha hızlı iyileşme ($p<0.001$)
- KJ iyi tolere edilebilirlik ve güvenlik profiline sahip
- Anlamlı anti-tussif etkisinden dolayı mevcut veriler ÜSYİ'lerinde KJ'nin terapötik kullanımını desteklemekte

- *Sineol* (okaliptus ağacından elde edilen esansiyel yağ)



- *Miritol* (mersin ağacından elde edilen bitkisel madde)



- Çuha çiçeği



- Afrika sardunyası kökü



- Sinüzit ve bronşit tanılı 455 olgu
- Plasebo kontrollü, randomize çalışma
- Semptomlar (öksürük)
- Vital bulgular (Vücut ısısı)
- Tüm bitkisel ürünler plaseboya göre anlamlı şekilde etkili ($p<0.001$)
- Önemli yan etki yok

- **Bioaron C(®)**

- *Aloe Arborescens Mill* - Testere Kaktüs



- *Aronia melanocarpa Elliot* - Rus yaban mersini



- Vitamin C

Antiviral activity of an aqueous extract derived from Aloe arborescens Mill. against a broad panel of viruses causing infections of the upper respiratory tract.

Glatthaar-Saalmüller B et al. Phytomedicine 2015 Sep 15;22(10):911-20.

- Viral ÜSYİ (Adenovirus, RNA virusları)
- Plak azaltma testleri
- Virus kaynaklı sitopatik etkinin saptanması için testler

Antiviral activity of an aqueous extract derived from *Aloe arborescens* Mill. against a broad panel of viruses causing infections of the upper respiratory tract.

Glatthaar-Saalmüller B et al. *Phytomedicine* 2015 Sep 15;22(10):911-20.

- İnfluenza A ve İnfluenza B viruslarına karşı belirgin bir etkinlik
- *Picornaviridae* familyasına ait zarfsız RNA virusları olan insan rinovirus ve coxsackievirus replikasyonunu inhibe
- *Paramyxoviridae* ailesine ait solunum yolu sinsisyal virusu (RSV) ve influenza virusunu zayıf test maddesi ile bloke
- Zarfsız DNA virusu olan Adenovirus'a karşı antiviral aktivite

Antiviral activity of an aqueous extract derived from *Aloe arborescens* Mill. against a broad panel of viruses causing infections of the upper respiratory tract.

Glatthaar-Saalmüller B et al. *Phytomedicine* 2015 Sep 15;22(10):911-20.

- Ban Lan Gan (BLG) granülü
- İsatis kökü ; Çivit otu , turpgillerden
- Randomize, çift kör, kontrollü klinik çalışma
- 177 kişi; 18-65 yaş
36 saattir semptomu olan
Koltuk altı vücut ısı $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
İnfluenza virusu (tip A / B) testi pozitif



- BLG granülleri, oseltamivir ve plasebo
- 5 günlük tedavi
- 1, 3, 5, 7 ve 21 gün sonra izlem
- Semptomlar, hasta uyumu
- Viral antikor seviyeleri ölçülmüş

- BLG granülleri semptomları geriletmede oseltamivir ve plasebodan anlamlı şekilde daha etkili ($p<0.05$)
- Daha hızlı etkinlik göstermekte ($p<0.05$)
- Önemli bir yan etki yok
- Etkili ve güvenilir

- Çok merkezli, prospektif, açık etiketli çalışma
- Sinupret ile 14 günlük tedavinin etkinliği ve güvenilirliği

-Kuzu kulağı otu



-Mine çiçeği



-Çuha çiçeği



-Mürver çiçeği



- Sinüs boşluğundaki membranların fizyolojik fonksiyonunu korumak için kullanılır.
- 60 hasta; Akut rinosinüzit tanısı
- Sinupret - İntranasal flutikazon furoat (kortikosteroid)
- Etkinlik değerlendirmesi → Majör semptom değerleri
- Güvenlik değerlendirmesi → İstenmeyen olaylar, vital bulgular ve laboratuvar değerleri

- Sinupret intranasal steroidden anlamlı derecede daha etkili ($p<0.05$)
- Herhangi bir istenmeyen etki yok
- Laboratuvar değerlerinde bozulma yok
- Vital bulgulara patolojik değişiklik yok

- 14806 tane kronik rinosinüzit olgusu - 1 yıl boyunca izlem
- Yaş, cinsiyet, ko-morbiditeler açısından benzer olgular
- 10512 olgu medikal tedavi (+)
- 4294 olgu bitkisel kaynaklı ürün (+)

- En çok; Melekotu



Manolya çiçeği



- Bitkisel ürün kullananlarda çok daha az oranda fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi ihtiyacı
(95% confidence interval [CI], 0.15 to 0.20)

- Kırmızı ginseng



- İnfluenza A virusu üzerine *in vivo* ve *in vitro* etkileri

Immunomodulatory activity of red ginseng against influenza A virus infection.

Lee JS and et al. Nutrients. 2014 Jan 27;6(2):517-29.

- İnsan akciğer epitel hücrelerinin influenza A virus infeksiyonu sırasında sağlam kalma oranını artırmış.
- İnfluenza A virusu tarafından oluşturulan reaktif oksijen türlerini etkileyerek pro-inflamatuar sitokinler olan IL-6 ve IL-8 oluşumunu azaltmış.
- Antiviral sitokin olan IFN- γ üretimini artırmış.
- Farelerde bronşial lümenin inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonunu azaltmış.

Immunomodulatory activity of red ginseng against influenza A virus infection.

Lee JS and et al. Nutrients. 2014 Jan 27;6(2):517-29.

- Ekim 2012 - Şubat 2012 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Pediatri Polikliniğine başvuran 214 hasta
- Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, hırıltılı solunum
- Üst ya da alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı
- %93.7 oranında alternatif tedavi kullanımı - %62.7 ilaç tedavisi öncesi
- En sık öksürük için, ikinci sıklıkta ateş için
- En sık saf bal %30.6
- Eğitim durumu ile ilaç dışı uygulamaların kullanım sıklığı arasında anlamlı bir ilişki yok

- Propolis en önemli arı ürünlerinden birisidir.
- Propolis yapışkan bir madde olup, bal arıları tarafından bitkilerden toplanan ve mumla karıştırılarak kovan içerisinde birçok amaca yönelik olarak kullanılan bir maddedir.
- Propolisin güçlü dezenfektan etkisi bulunmakta ve bu etki kovan ile petek gözlerinin dezenfeksiyonunu sağlamaktadır.



- Flavonoidler ve terpenler oldukça kuvvetli antioksidan ve antisteril etkili
- Flavonoidlerin bazıları çok çeşitli bakteri türlerine etkili
- Sinamik asit ve olustülerik asit, gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı güçlü antimikrobik etkili
- %70'lik alkolde eriyen kısımları antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında bu ilaçların etkisini artırdığını

- Viruslara karşı son derece etkili
- Bioflavonoid protein örtüsünü tutar ve içinde kilitlenen virusların enzim salgılamasını ve çoğalmasını önler.
- Luteolin; anti-viral etkili
- Quercetin; anti-viral etkili
- Isopentyl ferulate; anti-influenza virus A/Hong Kong (H3N2) etkili, hemagglutininlerin *in vivo* üretiminin inhibe edilmesi

Chemical Constituents of Brazilian Propolis and Their Cytotoxic Activities.

Banskota A and et al. 2008 *Prod.* 61: 896–900.

- Kaemperol-7,4'-dimethyl ether; anti-mikotik
- Ermanin; anti-mikotik
- Galangin; bakteriostatik aktivite, anti-mikrobiyal ve anti-mikotik, anti-helicobacter pylori
- Pinochembrin; bakteriostatik aktivite, anti-küf, anti-blastomycetes, anti-mikotik, anti-candida, anti-helicobacter pylori

- Pinosylvin (3,5-dihydroxystilbene); anti-mikrobiyal etki
anti-mikotik etki
- Ferulic asit; anti-bakteriyel etki
- Isoferulic asit; anti-*Staphylococcus aureus*
- Benzoik asit; bakteristatik ve bakterisit etki
- Cinnamic asit; anti-*Staphylococcus aureus*

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI

- Kızılcık



- Fasulye yaprağı



- Huş ağacı yaprakları



- Altınbaşak otu



Herbal medicines against urinary tract infections—traditional empiricism or pharmacological evidence?

Bastigkeit M and et al. Med Monatsschr Pharm. 2015 Feb;38(2):42-7.

- Randomize, plasebo kontrollü çalışma
- Semptomatik üriner sistem infeksiyonu olan 1225 olgu
- Plaseboya göre tüm bitkisel ürünler anlamlı şekilde daha etkili ($p<0.01$)
- En etkili olan kızılıcık ve huş ağacı yaprağı
- Önemli bir istenmeyen etki yok

- *Vaccinium macrocarpon* – Kızılcık



- Üropatojenik *E. coli*'nin neden olduğu komplikasyonsuz
üriner sistem infeksiyonlarında *in vitro* aktivite

In vitro activity of vaccinium macrocarpon (cranberry) on urinary tract pathogens in uncomplicated urinary tract infection.

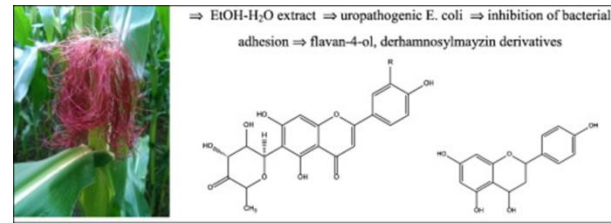
Bukhari and et al. J Ayub Med Coll Abbottabad 2015 Jul-Sep;27(3):660-3

Cranberry juice for prophylaxis of urinary tract infections – Conclusions from clinical experience and research

Rainer and et al. Phytomedicine Volume 15, Issue 9, 3 September 2008, Pages 653–667

- 96 kültür pozitif olgu
- Sıvı besiyerine *E.coli* izolatları inokule edilip 24 saat boyunca 37 ° C'de inkübasyon
- Konsantre *Vaccinium macrocarpon* bu besiyerlerine eklenmiş
- *E. coli* izolatları *Vaccinium macrocarpon*'a duyarlı (p <0.001)
- *Vaccinium macrocarpon* *E. coli*'ye karşı antibakteriyel etkilidir.

- Kurutulmuş mısır özütü



- Komplike olmayan üriner sistem infeksiyonları
- Özellikle hidroalkolik özünün üropatojenik *Escherichia coli*'lerin mesane hücrelerine yapışmasını inhibe ettiği belirlenmiş.
- Anti-adezif etkili 4 farklı ekstre;
 - C-glikosidik flavon derhamnosylmaysin
 - 3'-deoxyrhamnosylmaysin
 - 3'-O-methylderhamnosylmaysin
 - Apiferol

Traditionally used medicinal plants against uncomplicated urinary tract infections: Are unusual, flavan-4-ol- and derhamnosylmaysin derivatives responsible for the antiadhesive activity of extracts obtained from stigmata of *Zea mays* L. against uropathogenic *E. coli* and Benzethonium chloride as frequent contaminant faking potential antibacterial activities? Rafsanjany N and et al. Fitoterapia 2015 Sep;105:246-53.

- Cochrane
 - Chinese Biomedical Literature Database
 - China Network on Knowledge Infrastructure
-
- Antibiyotik ve plasebo kontrollü randomize çalışmalar
 - Yarı-randomize çalışmalar değerlendirme dışı
 - Tüm meta-analizler % 95 güven aralıkları (CI) ile sonuçlar için rölatif risk (RR) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

- Teke otu



- Meyan kökü



- Melek otu



- Mantar meşesi



- Kuşkonmaz



- 7 randomize, plasebo kontrollü çalışma
- 542 kadın hasta verisi
- Antibiyotik – bitkisel ürün; 282 kadın hasta, 3 çalışma
- Bitkisel ürünler akut üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) tedavisinde çok daha etkili (RR 1.21, 95% CI 1.11 to 33)
- Tekrarlayan ÜSİ oranları bitkisel ürün kullananlarda daha az (RR 0.28, 95% CI 0.09 to 0.82)

- Antibiyotik – antibiyotik+bitkisel ürün; 120 kadın hasta verisi

2 çalışma

- Kombine tedavinin akut idrar yolu infeksiyonu için etkinlik oranı çok daha yüksek (RR 1.24,% 95 CI 1.04 1.47)
- Tekrarlayan infeksiyon daha düşük oranlarda (RR 0.53,% 95 CI 0.35 0.80)

- Bitkisel ürünlerin karşılaştırılması

- 80 kadın hasta verisi

- Altın göz otu en etkili ürün

(RR 1.28,% 95 CI 1.03 - 1.57)

- Hiçbir çalışmada yan etkiye rastlanmamış



- Fitoterapinin üriner sistem infeksiyonu, ürolitiazis, erektil disfonksiyon ve kronik prostatit / kronik pelvik ağrı tedavisindeki etkinliği
- Medline
- Cochrane
- 2011 – 2014
- *In vitro* ve *in vivo* tüm randomize, plasebo kontrollü çalışmalar
- 86 çalışma

- Polen özü



- Kızılcık



- Melek otu



- Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonları, kronik prostatit tedavisinde oldukça etkin
- Diğerlerinde etkisi kısıtlı ya da etkisiz

- Semptomatik üriner sistem infeksiyonu
- 33 böbrek yetmezlikli kadın hasta
- İdrar kültürü
- *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*
- Kızılıcık - Altınbaşak otu
- Klinik ve laboratuvar olarak takip

- 10 gün boyunca her 100 ml kreatinin başına 1 miligram bitkisel ürün
- % 68.7 primer patojen eradike
- 2 hastada nüks (6 ve 8 gün tedavi)
- 30 hastada hiçbir istenmeyen etki yok
- 2 hastada bulantı (% 6.67) (tedavi sonrası düzelme)
- 1 hastada karaciğer enzimlerinde hafif yükselme (% 3.33)
(2 haftada düzelme)

- Çoklu ilaca dirençli üropatojen mikroorganizmalar
- *P. aeruginosa*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Serratia marcescens*
- *Enterobacter cloacae*
- *Citrobacter koseri*
- *Citrobacter freundii*

- NCCLS kriterleri kullanılarak ve Çoklu Antibiyotik Direnci (MAR) endeks değerleri hesaplanarak değerlendirme
- Şifalı bitkiler kloroform, metanol, aseton, etanol ve sabunlaşma prosedürü ile ekstre
- İnhibitör aktivite analizi disk difüzyon yöntemi ile test

- Tüm mikroorganizmalara karşı en yüksek inhibitör aktivite sırayla;

Neem ağacı (mauna benzer bir ağaç)



Hilal otu (*Tinospora cordifolia*)



Astım otu (*Euphorbia hirta* Linn)



Sinameki (*Cassia javanica* Linn)



Bektaşı üzümü (*Phyllanthus niruri* Linn)



- Maksimum zon boyutu 46.3 mm ile bektaşı üzümü metanol ekstraktı ile *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı
- Kuşkonmaz – Su keneviri dirençli patojenlere karşı en az aktivite
- Bitkilerin sabunlaştırılmış lipidleri en fazla antibakteriyal aktivite
- *P. aeruginosa* - *Staphylococcus epidermidis* bitkilere en hassas
- *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter koseri* ve *Citrobacter freundii* en az hassas

- Üropatojenik *Escherichia coli* - Karahindiba (*Lactuca indica* L.)



- Hücre kültürü modeli
- Doğrudan antibakteriyel aktivite yok
- Mesane epitel hücrelerindeki bakteri kolonizasyonu azalmış
- Bakteriyel yapışmadaki azalma karahindibaya maruz kalan hücrelerdeki azalmış fokal adezyon kinaz aktivitesine bağlanmış.

Lactuca indica extract interferes with uroepithelial infection by *Escherichia coli*.

Luthie P and et al. J Ethnopharmacol. 2011 Jun 1;135(3):672-7

- *Hibiscus sabdariffa* – Hibiskus, Kerkede (Ebegümecigiller familyasından)



- Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen üropatojenik suşlar üzerindeki antimikrobiyal etkisi ve biyofilm üzerine etkisine bakılmış
- 6 tane *Escherichia coli* izolatu
- 2 tane *Klebsiella pneumoniae* izolatu
- Broth mikro dilüsyon yöntemi ile CLSI kriterlerine göre minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) belirlenerek duyarlılıklar değerlendirilmiş

- 8 izolatın da MİK sonuçlarına göre zaman bağımlı öldürme eğrileri çizilmiş.
- İzolatların biyofilm oluşturma kapasitesi mikrotitre plağı testi ile değerlendirilmiş.
- Biyofilm tespiti kristal viyole boyama yöntemi kullanılarak yapılmış.
- MİK değerleri; 0.5 - 4 mg/ml
- MBK değerleri; 8 - 64 mg/mL
- Her iki bakteri için de bakteriyostatik etki
- Tüm izolatların biyofilm üretimi inhibe edilmiş (%8 - % 60)
(*E.coli*'de daha belirgin)

Probiyotikler

- Vajina ve üriner sistem florası birçok bakteriyel suşun denge içerisinde olduğu bir sistemdir.
- Laktobasiller menopoz öncesindeki dönemlerde kadınların sağlıklı vajinal mikroflorasındaki dominant mikroorganizmalardır

Probiyotik Bakterilerin Klinik Uygulamalarında Yeni Gelişmeler Gürsoy O ve ark. Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg., 2006, 43(1):189-196

Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. Reid, G. 2011. Am. J. Clin. Nutr, 73 (Suppl): 437-443.

Probiotics and non-intestinal infectious conditions. Vrese, M. and J. Schrezenmeir. 2012. British Journal of Nutrition 88 (Suppl. 1): 59-66.

- Probiyotiklerin ve özellikle laktobasillerin üriner sistem infeksiyonlarındaki muhtemel etki mekanizmaları;
 - anti-tutunma faktörleri sentezlemeleri ve tutunma için yarış
 - pH stabilizasyonu ile hidrojen peroksit ve bakteriosinler gibi patojenleri inhibe eden bileşiklerin üretimi
 - poliaminlerin yıkılması
 - immün sistemin düzenlenmesi ve uyarılması

Can bacterial interference prevent infection? Reid G and et al. 2011. Trends in Microbiol., 9(9): 424-428.

Oral probiotics can resolve urogenital infections. Reid G and et al. 2011 FEMS Immunology and Medical Microbiology, 30: 49-52.

- *Lactobacillus fermentum* B-54 ve RC-14 ile *Lactobacillus rhamnosus* GR-1'nin kombinasyon halinde kullanımları üzerine yapılan çalışmalarda söz konusu mikroorganizmaların ürogenital sistemde kolonize olabildikleri belirlenmiştir.
- *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *E coli* 0157, toksik *Staphylococcus aureus*, B grubu Streptokoklar, *Enterococcus faecalis* ve üropatojenik *E. coli* gibi çok sayıda intestinal ve ürogenital patojenin gelişme ve ilgili sistem mukozalarına tutunmalarına karşı antagonistik etkiler göstermektedir.
- Bu probiyotiklerin ağız yoluyla veya vajinadan alınmasının üriner sistem infeksiyonları ile bakteri ve mayaların neden olduğu vajinit riskinin azaltılmasında güvenli bir şekilde kullanılabilecekleri tespit edilmiştir.

Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. Fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomised, placebo-controlled trial in 64 health women. Reid G and et al. FEMS Immunology and Medical Microbiology, 35: 131-134.

- Doğal ve bitkisel ilaçların bilinçsizce alınması sakıncalıdır.

"Yaşam için yarıştığımız mikroorganizmalar bu gezegen üzerindeki etkilerini daha da fazla hissettireceklerdir"

*Dr. Joshua Lederberg
1988 Nobel Tıp Ödülü Töreni*

Joshua Lederberg
Wins Nobel Prize

