# UTJECAJ D-MANOZE NA USPJEŠNOST LIJEČENJA UPALA MOKRAĆNOG MJEHURA

**mr. sci. Bojana Kranjčec, spec. med. biokemije[1]**
**prim. dr. sc. Silvio Altarac, dr. med., spec.urolog, znanstveni savjetnik[2]**

[1] *Odjel za medicinsku biokemiju, Opća bolnica Zabok*

[2] *Odsjek za urologiju-Odjel za kirurgiju, Opća bolnica Zabok*

## Sažetak

Upale mokraćnog mjehura najčešće su bakterijske upale kod žena, a obično nastaju uzlaznim putem i najčešće su uzrokovane bakterijama koje su dio fiziološke crijevne flore. Bakterija *Escherichia coli* uzročnik je više od 80 % svih nekompliciranih upala mokraćnog sustava, a sposobnost ove bakterije da izazove upalu anatomski i funkcionalno neoštećenog mokraćnog sustava povezuje se s određenim čimbenicima virulencije. Jedan od najvažnijih čimbenika je sposobnost adhezije na uroepitel uslijed ispoljavanja odgovarajućih adhezina. Primjena anti-adhezivnih tvari u svrhu sprječavanja te adhezije sve više dobiva na važnosti jer uslijed široke upotrebe antibiotika u liječenju tih upala, bakterije su razvile mehanizme otpornosti na antibiotike. U ovom radu ispitivan je doprinos D-manoze kao anti-adhezivne tvari u terapiji nekompliciranih upala mokraćnog mjehura žena koje nisu trudne. Ukupno je sudjelovalo 156 ženskih osoba s povijesti rekurentnih upala mokraćnog mjehura, u dobi od 20 do 78 godina koje su sve na početku ispitivanja imale akutnu upalu mokraćnog mjehura i koje su za to dobile odgovarajuću antibiotsku terapiju u trajanju od 7 dana. Nakon što je klinički i bakteriološki potvrđeno izlječenje, podijeljene su u tri skupine u kojoj je jedna dobila kao profilksu D-manozu, druga skupina nitrofurantoin kao preporučeni profilaktički antibiotik, a treća skupina nije dobila profilaksu. Praćene su kroz period od 2 i od 3 mjeseca, a glavni klinički evaluacijski kriterij bila je ponovna pojava upale mokraćnog mjehura. Ponovna upala mokraćnog mjehura unutar 2 mjeseca u pokusnoj skupini, koja je uzimala D-manozu, pojavila se kod 7/52 (14%) sudionica, u kontrolnoj skupini liječenoj nitrofurantoinom kod 10/52 (19%), a u kontrolnoj skupini bez profilaktičke terapije kod 32/52 (62%) sudionica. U uzorku sudionica koje su koristile D-manozu bilo je 3 ponovne upale manje nego u skupini sudionica koje su koristile antibiotik. Nuspojave kod uzimanja D-manoze pojavile su se kod 4/52 (7%) sudionica, a u skupini sudionica koje su uzimale antibiotik, nuspojave je imalo 15/52 (29%) sudionica. Osamnaest sudionica iz pokusne skupine dodatno je praćeno još mjesec dana i ni kod jedne sudionice nije zabilježena pojava ponovne upale mokraćnog mjehura. Enzimskom metodom određena je koncentracija manoze u serumu i mokraći zdravih ispitanika nakon jednokratne oralne doze D-manoze, određene su referentne vrijednosti i poluvrijeme eliminacije manoze iz krvi. Rezultati pokazuju da je doprinos D-manoze u profilaktičkoj primjeni kod nekompliciranih upala mokraćnog mjehura žena koje spadaju u rizičnu grupu za rekurentnu upalu, djelotvorna u usporedbi s preporučenim antibiotikom. D-manoza je prirodni proizvod, dobro podnošljiv i netoksičan, a u odnosu na antibiotik, izaziva manje nuspojava i ne može izazvati rezistenciju bakterija.

## Abstract

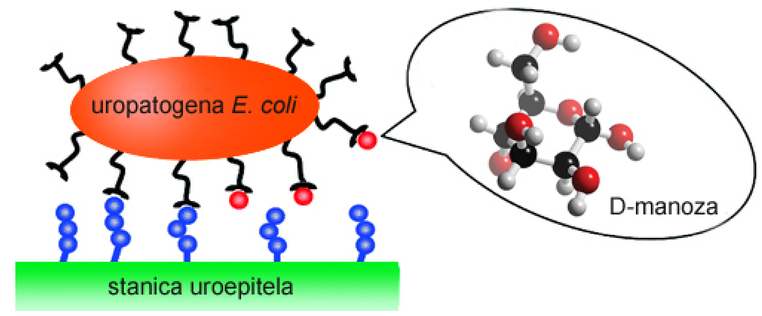
Inflammation of the urinary bladder is the most common bacterial infection in women. It usually occurs via ascending pathway and in most cases caused by bacteria that are part of the physiological intestinal flora. *Escherichia coli* is the cause of more than 80 % of uncomplicated urinary tract inflammation, and the ability of these bacteria to cause inflammation of anatomically and functionally intact urinary tract is associated with specific virulence factors. One of the most important factor is the ability of adhesion to uroepitel as a result of expression of relevant adhesins. Application of anti-adhesive substances for the purpose of preventing this adhesion, is gaining in importance as a result of the widespread use of antibiotics in the treatment of inflammation, as bacteria have developed mechanisms of resistance to antibiotics. This research investigates the efficacy of such an agent, D-mannose as an anti-adhesive substance in the treatment of uncomplicated urinary bladder infections of women. Total number that has been included in this research is 156 female patients with a history of recurrent inflammation of the bladder, aged 20-78, who had, at the start of the study, an acute inflammation of the bladder for which they received appropriate antibiotic therapy of 7 days. After being clinical and bacteriological confirmed that they were cured, they were divided into three groups. One group received D-mannose, the other group nitrofurantoin as the recommended prophylactic antibiotic, and the third group was not treated in any way. They were monitored them over a period of 2 to 3 months and the major clinical evaluation criterion was the relapse of the urinary bladder inflammation. Repeated inflammation of the urinary bladder within 2 months in the experimental group which was taking D-mannose appeared in 7/52 (14 %) participants, in the control group treated with nitrofurantoin in 10/52 (19 %) participants and in the control group without therapy in 32/52 (62 %) participants. Side effects while taking D-mannose occurred in 4/52 (7 %) participants, in the group of those who were taking an antibiotic there were side effects in 15/52 (29 %) participants. 18 participants from the experimental group were further followed for another month, and occurrence of repeated infections of the urinary bladder was not recorded. Using enzymatic method, concentration of D-mannose in serum and urine of healthy subjects after a single dose of D-mannose was determined, as well as the reference value for mannose and the half-time of breakup in the blood. The results show that the contribution of D-mannose in the prophylactic use of uncomplicated inflammation of the urinary bladder in women who are in the risk group for recurrent infection is efficient when compared with recommended antibiotic. D-mannose is a natural product, well tolerated and nontoxic, and in relation to the antibiotic, it causes fewer side effects and it can't cause bacterial resistance.

## Adhezija bakterija

Sposobnost vezanja za epitelne stanice domaćina određuje stupanj virulencije mikroorganizma.Mnogi mikroorganizmi izražavaju velik broj glikan-vezućih proteina ili lektina. Lektini su proteini koji specifično prepoznaju monosaharide kao što su D-manoza, galaktoza, N-acetilglukozamin i N-acetilgalaktozamin.Ti lektini imaju hemaglutinacijsku aktivnost, ali njihova primarna zadaća je da omogućuju vezanje ili prianjanje bakterije na stanice domaćina što je preduvjet za bakterijsku kolonizaciju i početak upale.Bakterijski lektini najčešće su u obliku produženih proteinskih nastavaka nazvanih fimbrije ili pili koji stupaju u interakciju s glikoproteinskim i glikolipidnim receptorima na stanici domaćina i time omogućuju prihvaćanje na stanice i početak kolonizacije bakterija. U patogenezi nastanka upale mokraćnog sustava prvi i najvažniji korak je adhezija, prianjanje bakterija na stanice epitela mokraćnog sustava. Adhezija ovisi o tri elementa: mehanizamu obrane domaćina, receptorima na stanicama domaćina i adhezinima bakterija.

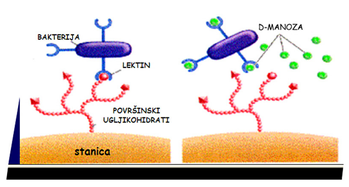
## Antiadhezijska terapija

Zbog kronične prirode upala mokraćnog sustava i potencijalne rezistencije na antibiotike, kao i poremećaja vaginalne i intestinalne flore, poželjan je prirodni pristup profilaksi i tretmanima upala mokraćnog sustava. Adhezija je preduvjet za bakterijsko preživljavanje i glavni korak u patogenezi. Prevencija adhezije u ranom stadiju nakon izlaganja domaćina patogenu, moglo bi spriječiti bolest. Idealno profilaktičko sredstvo trebalo bi se apsorbirati oralnim putem, izlučivati uglavnom mokraćom, biti aktivno protiv najčešćih patogena, dobro podnošljivo, netoksičano, da ne izaziva nuspojave, da se može dugotrajno koristiti i da nije skupo. Smatra se da bi ugljikohidrati mogli biti takvo sredstvo. Ugljikohidrati su sveprisutni i predstavljaju najzastupljeniju vrstu molekula u prirodi. Sve stanične površine su presvučene složenim ugljikohidratima gdje funkcioniraju kao prepoznavajuće molekule za druge stanice, funkcionalne molekule i patogene. Mnoge upalne bolesti započinju vezanjem površinskih lektina patogenih mikroroganizama na komplementarne površinske ugljikohidrate tkiva domaćina. Blokiranjem FimH-receptor interakcije može se spriječiti bakterijska adhezija na uroepitelne stanice, a time i infekcija. Na tome se bazira antiadhezijska terapija. Antiadhezijska terapija ugljikohidratima je blaga i sigurna u usporedbi s kemoterapeutskim sredstvima. Ugljikohidrati su idealni za to jer izgleda da nisu tokisčni ni imunogeni, na njih se ne razvija rezistencija i mnogi od njih, koji su sposobni inhibirati bakterijsku adheziju, normalni su sastavni dijelovi staničnih površina ili tjelesnih tekućina.




## D-manoza kao antiadhezijska terapija

Preko 80 % uropatogenih bakterija ima sposobnost adhezije na uroepitelne stanice i to putem organela za adheziju tip 1 fimbrija i P fimbrija. Gotovi svi sojevi *Escherichia coli* koji uzrokuju upalu mokraćnog mjehura izražavaju tip 1 fimbrije.To su dugi filamentozni nastavci koji omogućuju bakterijsko vezanje na epitelne stanice specifičnim prepoznavanjem manosiliranih molekula na staničnoj površini. Svaki filament je heteropolimer sastavljen od glavne podjedinice i više manjih podjedinica ukjlučujući FimH, adhezin koji je smješten na vrhu fimbrije i koji ima vezno mjesto za ugljikohidrat D-manozu. Blokiranjem FimH-receptor interakcija pokazalo se da se time sprječava bakterijska adhezija na uroepitel mokraćnog mjehura, a time sprječava i upala. Najjače djeluju u blokiranju te interakcije D-manoza i derivati D-manoze. Dokazano je da D-manoza inhibira vezanje uropatogene *Escherichia coli* na stanice mokraćnog mjehura i da sprječava eksperimentalne upale kod pokusnih životinja.




## Cilj rada

Cilj ovog rada bio je odrediti učinak neantibiotske profilakse upala mokraćnog mjehura u usporedbi s antibiotskom profilaksom na broj ponavljajućih upala kod žena koje su podložne tim upalama. Kao neantibiotska profilaksa korišten je prirodni pripravak, dodatak prehrani, ugljikohidrat D-manoza u obliku praška, a u svrhu doprinosa liječenju klinički i bakteriološki potvrđenih akutnih nekompliciranih upala mokraćnog mjehura odraslih žena koje nisu trudne.

## Metode

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 156 ženskih osoba koje su imale dijagnozu akutne nekompliciranе upale mokraćnog mjehura, a koje su imale više od dvije epizode akutne upale mokraćnog mjehura u posljednjih 6 mjeseci, odnosno više od tri epizode akutne upale mokraćnog mjehura u posljednjih 12 mjeseci. Na temelju postavljenih uvjeta za uključivanje u istraživanje i nakon svojevoljnog pristanka, uključene su pacijetice koje su kod dolaska liječniku imale prisutna najmanje 2 simptoma akutne upale mokraćnog mjehura i koje su imale najmanje 103 bakterija u mL mokraće, dobivene čistim srednjim mlazom, izoliran uzročnik upale i prisutnu leukociturija ≥10 leukocita /mm3 i/ili pozitivne nitrite u mokraći. Svim bolesnicama uzeti su anamnestički i demografski podaci, klinički su pregledane, izvađena im je krv za biokemijske i hematološke pretrage i uzet je uzorak mokraće za biokemijsko i mikrobiološko testiranje. Na početku istraživanja sve su sudionice bile u akutnoj fazi nekompliciranе upale mokraćnog mjehura i dobile su preporučenu antibiotsku terapiju i to njih 74 (47,4 %) ciprofloksacin 2x500 mg dva puta na dan kroz 7 dana i njih 82 (52,6 %) norfloksacin 2x400 mg dva puta na dan kroz 7 dana.Nakon antibiotske terapije u trajanju od 7 dana sudionice su ponovo pregledane 9. do 11. dan nakon započete terapije, zabilježeni su simptomi i nuspojave te su im uzeti uzorci mokraće. Nakon antibiotske terapije 156 (100 %) sudionica u uzorku mokraće nije imalo bakterija, nalaz je bio sterilan ili je porasla fiziološka flora.Po prestanku antibiotske terapije, bolesnice su podijeljene u tri skupine. Pokusna skupina je dobila kao profilaksu pripravak D-manoze u obliku praška za per os upotrebu U-TRACT kao prirodni pripravak izoliran iz voća proizvođača Progressive Laboratories, Texsas, u dozi-od 1 čajne žlice (2 g) navečer otopljene u 200 mL vode. Kontrolna skupina jedan dobila je standardnu antibiotsku profilaksu nitrofurantoin (Ninur, Belupo) u dozi od 50 mg navečer. Kontrolna skupina 2 nije dobila profilaksu. Svima je preporučeno uzimanje dosta tekućine kroz cijelo razdoblje (više od dvije litre vode dnevno). Vremensko razdoblje praćenja bilo je 60 dana. Osamnaest sudionica koje su uzimale D-manozu kao profilaksu dodatno je praćeno još mjesec dana.

## Rezultati

Ponovna upala mokraćnog mjehura unutar 2 mjeseca u pokusnoj skupini, koja je uzimala D-manozu, pojavila se kod 7/52 (14%) sudionica, u kontrolnoj skupini liječenoj nitrofurantoinom kod 10/52 (19%), a u kontrolnoj skupini bez profilaktičke terapije kod 32/52 (62%) sudionica. U uzorku sudionica koje su koristile D-manozu bilo je 3 ponovne upale manje nego u skupini sudionica koje su koristile antibiotik. Nuspojave kod uzimanja D-manoze pojavile su se kod 4/52 (7%) sudionica, a u skupini sudionica koje su uzimale antibiotik, nuspojave je imalo 15/52 (29%) sudionica. Osamnaest sudionica iz pokusne skupine dodatno je praćeno još mjesec dana i ni kod jedne sudionice nije zabilježena pojava ponovne upale mokraćnog mjehura.

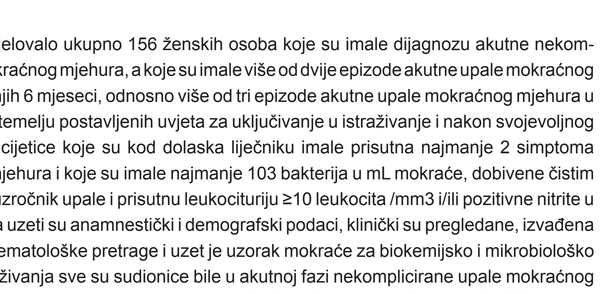
D-manoza se pokazala kao uspješno sredstvo za profilaktičku primjenu kod žena koje su podložne rekurentnim nekomliciranim upalama mokraćnog mjehura. Uspješnost liječenja potvrđena je klinički smanjenjem simptoma, a bakteriološki smanjenjm bakteriurije i leukociturije kao osnovnih pokazatelja upale. Uspješnost u terapiji upala mokraćnog mjehura pripravka D-manoze u periodu od 2 do 3 mjeseca jednaka je kao i uspješnost profilaktičkog liječenja nitrofurantoinom kroz razdoblje od 2 mjeseca, po preporukama najčešće korištenim antibiotikom. Kod upotrebe D-manoze kroz to razdoblje zabilježeno je manje nuspojava nego kod korištenja antibiotika. Zbog toga je i prednost D-manoze u odnosu na antibiotik veća jer je D-manoza prirodni proizvod, prikladan je za upotrebu jer je glavni put izlučivanja manoze preko mokraće, lakše se podnosi od antibiotika i na njega se ne može razviti rezistencija bakterija.

Da bi se dokazalo da se pripravak D-manoze u obliku praška kao vodena otopina uzeta per os apsorbira, pojavljuje u krvi i izlučuje mokraćom, određivana je koncentracija D-manoze pomoću enzimske metode. Dobivene su referentne vrijednosti za D-manozu u serumu odraslih žena (N=15) od 28 do 97 tu treba pisati mikromol/L, medijan 65 mikromol/L. Dobivene referentne vrijednosti za D-manozu u mokraći odraslih žena (N=15) bile su od 16 do 33 mikromol/L, medijan 25 mikromol/L,Nakon uzimanja D-manoza je u krvi dostigla 4 do 6 puta više vrijednost od normalnih

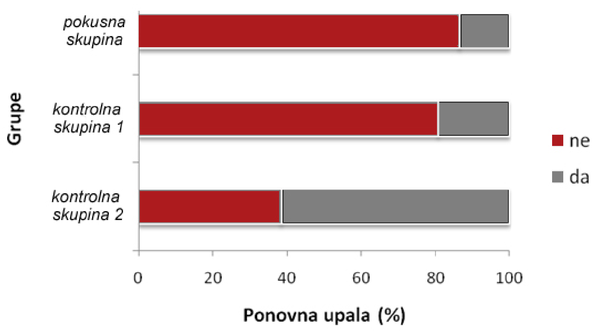
Ovo istraživanje pokazalo je da se D-manoza dobro apsorbira, da postoji porast koncentracije manoze u krvi s maksimalnom koncentracijom 2 do 3 sata nakon oralno dane jednokratne doze, poluvremenom eliminacije od 2,6 sati i pojavom u mokraći s najvišom koncentracijom u mokraći 3 do 12 sati nakon uzimanja. Izlučivanje manoze mokraćom ovisno je o dozi.

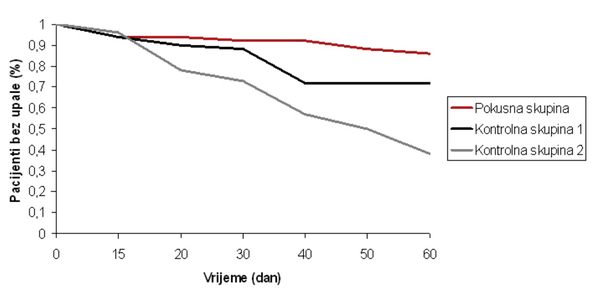
| | Pokusna | | Kontrolna 1 | | Kontrolna 2 | | P; φ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % | |
| ne | 45 | (86,5) | 42 | (80,8) | 20 | (38,5) | P1=0,597 |
| da | 7 | (13,5) | 10 | (19,2) | 32 | (61,5) | P2<0,001 |
| ukupno | 52 | (100) | 52 | (100) | 52 | (100) | Φ=0,50 |

Ponovna upala mokraćnog mjehura među skupinama nakon profilaktičke terapije




Nuspojave nakon profilakse među skupinama (%)




Prikaz broja pacijentica bez upala praćene 60 dana.

## Zaključak

Glavni klinički evaluacijski kriterij je bio broj ponovnih akutnih epizoda upale mokraćnog mjehura koje su potvrđene po postavljenim dijagnostičkim kriterijima. Učinkovitost istraživanja je određena na bazi bakteriološkog odgovora uzročnika bolesti i kliničkog odgovora pacijenta. Kako se radilo o populaciji žena koje su tipična grupa za rizik od ponovne upale mokraćnog mjehura, kako su sve žene bile slične po svim osnovnim karakteristikama, kako nije bilo statistički značajne razlike među grupama, kako nisu nikada prije koristile D-manozu, kako je dokazano da normalno mokraća sadrži vrlo malo D-manoze, a da se D-manoza pojavljuje u mokraći i izlučuje kroz nekoliko sati nakon jednokratnog uzimanja, jedina objašnjavajuća varijabla u skupini žena koje su uzimale D-manozu u uspješnosti smanjenja bakteriurije, leukociturije i smanjenja broja ponovnih upala može se pripisati pripravku D-manoze.

- D-manoza je jednako učinkovita kao i profilaktička upotreba antibiotika u sprječavanju akutnih nekompliciranih upala mokraćnog mjehura kod odraslih žena koje imaju povećani rizik od rekurentnih upala mokraćnog mjehura.
- D-manoza je učinkovitija u profilaksi upala mokraćnog mjehura žena koje su podložne tim upalama u odnosu na skupinu žena koje ne uzimaju profilaktičku terapiju
- D-manoza smanjuje broj rekurentnih epizoda upala mokraćnog mjehura kod odraslih žena, smanjuje bakteriuriju i leukocituriju te smanjuje simptome upale.
- Tretman akutne upale mokraćnog mjehura preporučenim antibiotikom uz daljnje profilaktičko uzimanjem D-manoze u periodu od 60 dana, učinkovitiji je nego samo uzimanje antibiotika.
- Kod profilaktičkog uzimanja D-manoze manje su nuspojave u odnosu na dnevno uzimanje antibiotske profilakse upala mokraćnog mjehura.
- D-manoza se normalno nalazi u krvi i mokraći u niskom koncentracijama.
- Nakon jednokratnog oralnog uzimanja D-manoze, koncentracija manoze se povisuje u krvi i mokraći s poluvremenom eliminacije iz krvi od 2,6 sati.
- D-manoza ne utječe na koncentraciju glukoze u serumu zdravih ispitanika.
- D-manoza ne utječe na promjenu biokemijskih parametara funkcije jetre.
- Uzimanje D-manoze rijetko izaziva slabije probavne smetnje.

**LITERATURA:**

1. H.M.I.Osborn, P.G.Avans, K.Bezonska. Biomedicine of monosacchariedes. Glycoscience 2008; 12: 2399-2444
1. E.Pitkänen, O.Pitkänen, L.Ootila. Enzymatic determination of unbound D-mannose in serum. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997; 35: 761-776
1. J.R.Etchison, H.H.Freeze. Enzymatic assay od D-mannose in serum. Clin Chem 1997; 43: 533-538
1. S.Toyota, Y.Fukushi, S. Katoh, S.Orikasa, Y.Suzuki: Anti-bacterial defense mechanism of the urinary bladder. Role of mannose in urine. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1989; 80 (12) : 1816-1823
1. T.Kouri, G.Fogazzi, V.Gant, H.Hallander, W.Hofmann, W.G.Suder. European urinalysis guidelines; ECLM-European Urinalysis Group. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60, Supl 231: 1-96
1. V.Škerk, A.Tambić Andrašević, S.Andrašević, E.Sušić, A.Mlinarić Džepina, V.Mađarić i dr. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava - hrvatske nacionalne smjernice. Liječ Vjesn 2009; 131: 105-118
K.A.Head. Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. Altern Med Rev.2008; 13(3): 227-244
1. I.Ofek, D.L.Hasty, N.Sharon. Anti-adhesion therapy of bacterial diseases: prospects and problems. FEMS Immunol Medical Microbiol. 2003; 38: 181-191
1. G.Reid, J.D.Sobel. Bacterial adherence in the pathogenesis of urinary tract infection: a review. Rev Infect Dis 1987; 9(3): 470-487
1. C.S.Hung, J.Bouckaert, D.Hung, J.Pinkner, Ch.Widberg, A.DeFusco et al. Structural basis of topism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. Mol Microbiol 2002; 44(4): 903-915
.N.Sharon. Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases. Biochim Biophys Acta. 2006; 1760 (4): 527-537
D.Zopf, S.Roth. Oligosaccharide anti-infective agents. The Lancet 1996; 347(9.007): 1017- 1021

plakat-2011.indd 1
11.5.2011. 15:50:40