

D-manoza u prevenciji nekompliciranih rekurentnih izvanbolničkih cistitisa u žena reproduktivne dobi - stupanj dokaza

Kovačić, Patrik

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:252187>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Patrik Kovačić

**D-manoza u prevenciji nekompliciranih
rekurentnih izvanbolničkih cistitisa u žena
reproduktivne dobi – stupanj dokaza**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Mikrobiologija s parazitologijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za mikrobiologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Ivana Kosaleca.

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Ivanu Kosalecu na svim vrhunskim stručnim savjetima, velikoj pomoći i utrošenom vremenu za pisanje ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima koji su me bodrili i uvijek bili uz mene kroz čitavi studij.

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. Infekcije mokraćnog sustava (IMS)	1
1.1.1. Infekcije mokraćnog sustava u žena reproduktivne dobi	3
1.2. Smjernice za liječenje IMS	5
1.3. Peroralna D-manoza u liječenju IMS.....	8
1.3.1. Mehanizam djelovanja D-manoze u liječenju IMS.....	10
1.3.2. D-manoza i IMS u trudnoći	13
2. OBRAZLOŽENJE TEME	15
3. MATERIJALI I METODE	16
4. REZULTATI I RASPRAVA	17
4.1. Rezultati pretraživanja prema prilagođenim PRISMA smjernica i bibliometrijski podaci.....	17
4.2. Metodologija probira studija.....	22
4.3. Rezultati probranih studija provedeni putem prilagođenih PICO kriterija.....	22
5. ZAKLJUČCI	32
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	34
7. LITERATURA	36
8. SAŽETAK/SUMMARY	40
9. PRILOZI	42

1. UVOD

1.1. Infekcije mokraćnog sustava

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) su infekcije u bilo kojem dijelu mokraćnog sustava – bubrezi, mokraćovodi, mjehur ili mokraćna cijev. Ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antimikrobnih lijekova. IMS su heterogena skupina kliničkih sindroma i bolesti koje se međusobno razlikuju po epidemiologiji, etiologiji, lokalizaciji, težini poremećaja općeg stanja, općim simptomima infekcije, izraženosti lokalnih simptoma infekcije, učestalosti pojavljivanja i sklonosti recidiviranju, prisutnosti komplicirajućih čimbenika i riziku od njihova dodatnog nastanka, potrebnoj antimikrobnoj terapiji, ishodu i prognozi (Škerk i sur., 2009). Izvješće Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2017. navodi bakteriju *Escherichia coli* kao glavnu vrstu odgovornu za infekcije mokraćnog sustava stečene izvanbolnički (u zajednici) i u bolničkoj sredini. Svjetska zdravstvena organizacija prepoznala je ovaj problem kao veliki teret za zajednicu i zdravstvo. Godišnje više od 150 milijuna ljudi oboli od IMS, a prevalencija infekcija mokraćnog sustava posebno je visoka među ženama. Procjenjuje se da 11% žena starijih od 18 godina godišnje pati od IMS. Otprilike 50% svih žena imat će barem jednu epizodu IMS tijekom života, a razlog zašto su žene izloženije riziku od IMS leži u anatomiji mokraćnog sustava žene, odnosno zbog kratke uretre koja se nalazi blizu rektuma što bakterijama omogućuje lakši pristup mokraćnom sustavu u usporedbi s muškarcima. Promjene u spolnoj aktivnosti, trudnoća i menopauzalni status imaju velik utjecaj na rizik od nastanka IMS budući da svi utječu na sastav urogenitalnih bakterija. Veća prevalencija IMS također se vidi među određenim populacijama kao što su ljudi sa strukturnim promjenama (npr. povećanje prostate) i dijabetičari (do 35% pacijenata). Štoviše, IMS povezane sa zdravstvenom skrbi najčešće su infekcije koje se javljaju u jedinicama intenzivne njege, osobito među pacijentima kojima je potrebna kateterizacija. Nadalje, infekcije mokraćnog sustava navedene su među 10 najčešćih razloga za hospitalizacijom, stoga predstavljaju i veliki ekonomski teret za zdravstvo (Ala-Jaakkola i sur., 2022). Godišnji izravni i neizravni troškovi za sve pacijente liječene od infekcija mokraćnog sustava procjenjuju se na 2,4 do 3,5 milijarde dolara u Sjedinjenim Američkim Državama (Lenger i sur., 2020; Eells i sur., 2014; Foxman, 2010). Većina infekcija mokraćnog sustava uključuje donji dio mokraćnog sustava koji čine mjehur i mokraćna cijev. Infekcija ograničena

na mokraćni mjehur (cistitis) može biti bolna i neugodna, međutim najčešće prolazi za nekoliko dana, ali teške posljedice mogu se pojaviti ako se IMS proširi na bubreg (pijelonefritis). Većina se epizoda cistitisa i pijelonefritisa u zdravih odraslih žena u premenopauzi koje nisu trudne smatra nekomplikiranima. Komplikirane IMS, bilo donjeg ili gornjeg dijela mokraćnog sustava, povezane su sa stanjem koje povećava rizik od neuspjeha liječenja. Komplikirajući čimbenici IMS uključuju muški spol, trudnoću, infekcije dobivene u bolnici, prisutnost katetera, stenta ili nefrostome, bubrežnu insuficijenciju, transplataciju bubrega, imunosupresiju, šećernu bolest, intervencije na mokraćnom mjehuru unazad 15 dana te trajanje simptoma duže od 7 dana ili uzimanje antibiotika unazad 2-3 mjeseca. Najčešći uzročnik nekomplikiranih IMS u 75-95 % slučajeva je bakterija *Escherichia coli* s povremenim epizodama infekcije drugih vrsta gram negativnih bakterija iz obitelji *Enterobacteriaceae*, kao što su *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* i *Staphylococcus saprophyticus*. Mikrobni spektar komplikirane IMS je širi i obuhvaća osim gore navedenih vrsta i bakterije iz roda *Pseudomonas*, *Serratia* i *Providencia*, enterokoke, stafilokoke i gljive. Također, treba reći da su mikroorganizmi koji uzrokuju komplikirane IMS češće rezistentni na najčešće korištene antibiotike, a prevalencija rezistencije na antibiotike se povećava. Simptomi i kliničke manifestacije komplikiranih IMS su širokog spektra, od dizurije (otežano bolno mokrenje) pa sve do sepse i disfunkcije multiplih organskih sustava, a mogu uključivati i učestalo mokrenje, urgenciju, suprapubičnu bol, hematuriju, visoku tjelesnu temperaturu ($>38^{\circ}\text{C}$ mjerena aksilarno), zimicu, bolove u lumbalnim ložana, mučninu, povraćanje i šok. Ponekad skriveni simptomi, kao što su slabost, umor, mučnina ili bol u trbuhu, mogu trajati tjednima ili mjesecima (Ćosić i Ćosić, 2016). Specifični dijagnostički kriteriji za potvrdu infekcije uključuju dva uzastopna uzorka urina u kojima je izoliran isti bakterijski soj u količinama $\geq 10^5$ colony-forming units po mililitru (CFU/ml). Neke studije ukazuju da i manji broj bakterija u urinu uz prisutnost karakterističnih simptoma mogu ukazivati na potvrdu dijagnoze, stoga kliničari količinu od $\geq 10^3$ već smatraju dijagnostički značajnom. Dodatno, ako se uzorak urina dobije kateterizacijom, jednokratna izolacija bakterijskog soja s kvantitativnim brojem $\geq 10^2$ CFU/ml smatra se dijagnostički značajnom. Tipični simptomi akutnog cistitisa uključuju bolno mokrenje, povećanu učestalost mokrenja i urgenciju, dok su vrućica, bol u bokovima, mučnina i povraćanje tipični simptomi infekcije gornjeg dijela mokraćnog sustava ili akutnog pijelonefritisa. Gnoj u mokraći također je čest nalaz akutnog pijelonefritisa. Otkrivanje bakterijskog izolata u urinu, zajedno s ovim simptomima, potvrđuje dijagnozu (Hudson i sur., 2022).

1.1.1. Infekcije mokraćnog sustava u žena reproduktivne dobi

Podjela IMS-a u žena reproduktivne dobi zasniva se na lokaciji u mokraćnom sustavu i izrazito je važna zbog kliničkih odluka koje nastupaju po postavljanju dijagnoze. Iako odvojeni, različiti dijelovi mokraćnog sustava međusobno su povezani, što bakterijama omogućuje olakšan pristup svim dijelovima mokraćnog sustava. Anatomski, možemo ih podijeliti na infekcije gornjih i donjih dijelova mokraćnog sustava (Smelov i sur., 2016). Šest je glavnih skupina u koje svrstavamo IMS-a. Prvu skupinu čine nekomplikirane infekcije kod kojih je mokraćni sustav fiziološki i strukturno normalan bez narušavanja obrambenog sustava domaćina. Takve infekcije najčešće prolaze nakon nekoliko dana, dobro reagirajući na antibiotike koji se primjenjuju kroz usta (oralno) (Tan i Chlebicki, 2016; Al-Badr i Al-Shaikih, 2013). Drugoj skupini pripadaju komplicirane infekcije koje se javljaju kod pacijenata kod kojih je prisutna bilo kakva anatomska, strukturna ili funkcionalna abnormalnost mokraćnog sustava. Te infekcije karakterizira otežano liječenje i mogućnost razvoja komplikacija (Ćosić i Ćosić, 2016). Treću skupinu čine infekcije koje se javljaju po prvi puta ili periodično svakih šest mjeseci, to su izolirane infekcije. Neriješene infekcije karakterizirane su rezistentnim bakterijama na primijenjeni antibiotik te ujedno čine četvrtu skupinu. Petoj skupini pripadaju ponavljajuće (rekurentne) infekcije kod kojih se tijekom dva tjedna nakon primijenjene antibiotske terapije infekcija ponovno javlja. Šestoj, ujedno zadnjoj skupini, pripada relaps, stanje u kojemu je pacijent u dva tjedna nakon infekcije ponovno zaražen istim patogenom. Obzirom na to da petu i šestu skupinu karakteriziraju jednaki simptomi, većinski je teško odrediti strogu granicu između te dvije skupine (Al-Badr i Al-Shaikih, 2013). Jedna od najčešćih infekcija u žena reproduktivne dobi je akutna upala mokraćnog mjehura (cistitis) koja se očituje naglim početkom, dizurijom (otežanim bolnim mokrenjem), polakisurijom (učestalim mokrenjem malih količina mokraće), urgencijom (potrebom žurnog, neodgodivog mokrenja), inkontinencijom te suprapubičnom osjetljivošću. Početak upale je obično nagli, a simptomi mogu varirati od lagano iritirajućih do jako bolnih, mogu biti različiti od žene do žene, traju kraće od 7 dana, a u najčešće simptome ubrajamo: učestalo mokrenje, neugoda, pečenje i osjećaj pritiska pri mokrenju, otežano bolno mokrenje malih količina mokraće, česta, neugodna i neodgodiva potreba za mokrenjem, promjena boje i izgleda mokraće, neugodan miris i pojava krvi u mokraći. Kako se radi o površinskoj upali sluznice mokraćnog mjehura, tjelesna temperatura većinom je normalna, zimica i drhtavica najčešće nisu prisutni te većinom nema

promjena u koncentraciji reaktanata akutne faze u krvi (Fihn, 2003). Najčešći uzročnik cistitisa kod žena u premenopauzi koje nisu trudne jest bakterija *Escherichia coli* (u 80 do 90 % slučajeva). Ostali uzročnici jesu: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus saprophyticus* (oko 10 % slučajeva) i u oko 5 % slučajeva *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* i *Streptococcus agalactiae*. Spolno prenosivi mikroorganizmi koji također mogu uzrokovati infekcije mokraćnog sustava uključuju bakterije (*Chlamidia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*), virusi (Herpes simpleks virusi, adenovirusi), gljive (*Candida albicans*) i paraziti (*Trichomonas vaginalis*) (Škerk i sur., 2009). U žena reproduktivne dobi česte su i rekurentne upale mokraćnog sustava. Rekurentne upale mokraćnog sustava su one upale koje se javljaju 2 ili više puta u posljednjih 6 mjeseci odnosno 3 ili više puta u posljednjih godinu dana. Rekurentne upale su češće kao reinfekcije izazvane drugom bakterijskom vrstom, a rjeđe relapsi koji su uzrokovani identičnim uzročnikom kao i prije provedene terapije. Relapsi se javljaju često već unutar 2 tjedna nakon završene terapije. Većina upala uzrokovana drugom bakterijskom vrstom nastane nakon više od 2 tjedna, a unutar 3 mjeseca nakon završene terapije inicijalne upale. Izvor za reinfekciju je najčešće vlastita fekalna flora. Kod 20-30 % žena s upalama mokraćnog sustava, upala će biti rekurentna, tj. povratna. Predispozicija za rekurentne upale mokraćnog sustava može se djelomično pripisati i nasljednoj sklonosti ako majka češće obolijeva, ranom pojavljivanju prve upale (prije 15. godine života), a djelomično ovisi i o rizičnom ponašanju, upotrebi spermicida i učestalosti spolnih odnosa (Scheffield i Cunningham, 2005).

1.2. Smjernice za liječenje IMS

U svrhu boljeg pristupa liječenju i odabiru antimikrobne terapije, Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske (ISKRA), a u skladu s dokumentima američkih i europskih udruženja, donijela je ISKRA smjernice pod nazivom „Hrvatske nacionalne smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava“ (<https://iskra.bfm.hr/iskra-smjernice/>) po kojima se upale mokraćnog sustava dijele na:

1. akutne nekomplikirane upale donjeg dijela mokraćnog sustava žena u premenopauzi koje nisu trudne
2. akutni nekomplikirani pijelonefritis
3. komplicirane upale mokraćnog sustava i sve upale mokraćnog sustava muškaraca
4. asimptomatska bakteriurija
5. rekurentne upale mokraćnog sustava (nekomplikirane, bez predisponirajućih čimbenika).

Asimptomatska bakterijurija (ASB) karakterizirana je bez simptoma i ne liječi se, osim u slučajevima kada se radi o pacijenticama koje su trudne, prije invazivnih uroloških i ginekoloških zahvata, u primatelja transplantiranog bubrega i žena s bakteriurijom koja traje 48 h nakon odstranjenja trajnog katetera. U tom slučaju liječenje se provodi prema antibiogramu u trajanju 3-7 dana. Akutni nekomplikirani pijelonefritis u većini slučajeva liječi se ambulantno terapijom koamoksiklava 2 x 1 g dnevno kroz 10-14 dana. U slučaju preosjetljivosti na penicilinske antibiotike, alternativa u liječenju su i cefalosporini II. i III. generacije u trajanju terapije 10-14 dana (cefuroksim aksetil 2x500 mg po., ceftibuten 1x400 mg po. i cefiksime 1x400 mg po.) ili ciprofloksacin 2x500 mg po. u trajanju 7-10 dana. Ukoliko se radi o teškoj kliničkoj slici pijelonefritisa, liječenje je potrebno provesti bolnički, a terapija se započinje parenteralno sve do kliničkog poboljšanja (nestanak vrućice) nakon čega se prelazi na peroralnu terapiju. Prvi izbor u bolničkom liječenju je koamoksiklav 3x1,2 g iv. kroz 10-14 dana, a u težim slučajevima dodaje se i gentamicin u dozi 1x 4mg/kg iv. kroz 3 dana. Alternative penicilinu su cefalosporini II. ili III. generacije kroz 10-14 dana (cefuroksim 3x750-1500 mg iv., ceftriakson 1x1-2 g iv.) ili ciprofloksacin 2x400 mg iv. kroz 7-10 dana. Komplicirane IMS u koje se ubrajaju i sve upale mokraćnog sustava muškaraca liječe se primarno

koamoksiklavom 2x1 g po. u trajanju 10-14 dana ili alternativno cefalosporinima II. ili III. generacije u trajanju 10-14 dana (cefuroksim aksetil 2x500 mg po., ceftibuten 1x400 mg po., cefiksim 1x400 mg po.) ili ciprofloksacinom 2x500 mg po. u trajanju 7-10 dana. Ukoliko je riječ o bolničkom liječenju kompliciranih IMS, tada smjernice nalažu primarno liječenje koamoksiklavom 3x1,2 g iv. u trajanju 10-14 dana uz gentamicin 1x4 mg/kg iv. u trajanju 3 dana. Alternativa su ciprofloksacin 2x400 mg iv. kroz 7-10 dana ili cefalosporini II. ili III. generacije kroz 10-14 dana (cefuroksim 3x750-1500 mg iv., ceftriakson 1x1-2 g iv.) (Škerk i sur., 2009). Antimikrobno liječenje akutnog nekompliciranog cistitisa započinje kao empirijska antimikrobna terapija pa se prema nalazu urinokulture po potrebi mijenja ili se nadopunjava. Cilj liječenja je nestanak kliničkih simptoma i potpuno uništenje uzročnika upale u svrhu prevencije recidiva, što znači sterilna kultura mokraće. Potrebno je liječiti primjenom najmanje toksičnog i ujedno najjeftinijeg antimikrobnog lijeka u adekvatnoj dozi i u dovoljno dugom razdoblju za nestanak upale. Antimikrobni spektar primijenjenog lijeka mora pokrivati spektar dokazanog ili očekivanog uzročnika i što manje poremetiti normalnu crijevnu floru. Idealni antimikrobni lijek za liječenje cistitisa morao bi imati primarni put izlučivanja preko mokraćnog sustava kako bi se postigla visoka razina lijeka u mokraći (Škerk i sur., 2005). Po preporuci grupe ISKRA smjernica, za liječenje akutne nekomplicirane upale donjega dijela mokraćnog sustava žena koje nisu trudne, prvi je izbor lijek nitrofurantoin 2x100 mg tijekom 7 dana, a alternativa su: koamoksiklav 2x1 g tijekom 7 dana; cefaleksin 2x1 g tijekom 7 dana; norfloksacin 2x400 mg tijekom 3 dana (Škerk i sur., 2009). Smatra se da je izlječenje postignuto ako su uz nestanak kliničkih simptoma svi nalazi mokraće nakon početka terapije sterilni (Schaefer, 2007). Epizode rekurentne IMS treba liječiti jednako kao i sporadične epizode cistitisa, međutim u obzir treba uzeti rezultate mikrobioloških pretraga prethodnih epizoda, dok se urinokultura treba uraditi prije započetog liječenja. Dugotrajno profilaktičko uzimanje antibiotika, dnevno ili postkoitalno, pokazalo se uspješnim u smanjenju kliničkih rekurencija u usporedbi s placebom. Profilaksa, prema antibiogramu, treba trajati 6 mjeseci ili duže te uključivati $\frac{1}{4}$ ili $\frac{1}{2}$ terapijske doze: nitrofurantoina 50-100 mg po., trimetoprim/sulfametoksazola 480 mg po. ili cefaleksina 250 mg po. Fluorokinolone treba sačuvati za liječenje simptomatskih infekcija te se samo iznimno mogu koristiti: norfloksacin 200 mg po. ili ciprofloksacin 125 mg po. Međutim, treba uzeti u obzir rizike za dobivanje nuspojava (oralna ili vaginalna kandidoza, gastrointestinalni simptomi) (Škerk i sur., 2009). U tablici 1 navedene su usporedbe u općim smjernicama za liječenje nekompliciranih cistitisa u žena reproduktivne dobi na području Europe, Amerike i Japana (<https://uroweb.org/guidelines>; Anger i sur., 2019; Yamamoto i sur., 2017).

Tablica 1: Usporedba smjernica Europskog, Američkog i Japanskog društva za liječenje nekomplikiranih cistitisa u osoba ženskog spola

	Smjernice Europskog urološkog udruženja za liječenje nekomplikiranih cistitisa u osoba ženskog spola*	Smjernice Američkog društva za infektivne bolesti za liječenje nekomplikiranih cistitisa u osoba ženskog spola**	Smjernice Japanskog društva za infektivne bolesti za liječenje nekomplikiranih cistitisa u osoba ženskog spola***
Prva linija liječenja	<p>-fosfomicin u jednoj dozi od 3 g</p> <p>-pivmecilinam 400 mg tri puta dnevno kroz 3 do 5 dana</p> <p>-nitrofurantoin 100 mg dva puta dnevno kroz 5 dana</p>	<p>-fosfomicin u jednoj dozi od 3 g</p> <p>-nitrofurantoin 100 mg dva puta dnevno kroz 5 dana</p> <p>-trimetoprim i sulfometoksazol u dozi 160/800 mg dva puta dnevno kroz 3 dana</p>	<p>-levofloksacin oralno u dozi od 500 mg jednom dnevno kroz 3 dana</p> <p>-ciprofloksacin oralno u dozi od 200 mg dva do tri puta dnevno kroz 3 dana</p> <p>-tosufloksacin oralno u dozi od 150 mg dva puta dnevno kroz 3 dana</p>
Alternative prve linije liječenja	<p>-trimetoprim 200 mg dva puta dnevno kroz 5 dana</p> <p>-kombinacija trimetoprima u dozi od 160 mg i sulfometoksazola u dozi od 800 mg 2 puta dnevno kroz 3 dana</p>	<p>-ciprofloksacin u dozi 250 mg dva puta dnevno kroz 3 dana</p> <p>-levofloksacin u dozi od 250 mg dnevno kroz 3 dana</p> <p>-ofloksacin u dozi 200 mg dnevno kroz 3 dana ili 400 mg jednokratno</p> <p>-amoksicilin i klavulanska kiselina u dozi 500 mg/125 mg dva puta dnevno kroz 7 dana</p>	<p>-cefaklor oralno u dozi od 250 mg 3 puta dnevno kroz 7 dana</p> <p>-cefdinir oralno u dozi 100 mg 3 puta dnevno kroz 5-7 dana</p> <p>-cefkapen pivoksil oralno u dozi 100 mg 3 puta dnevno kroz 5-7 dana</p> <p>-fosfomicin oralno 1 g 3 puta dnevno kroz 2 dana</p>

Legenda:

* - <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>

** - <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/recurrent-uti>

*** - [https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(17\)30029-6/fulltext](https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(17)30029-6/fulltext)

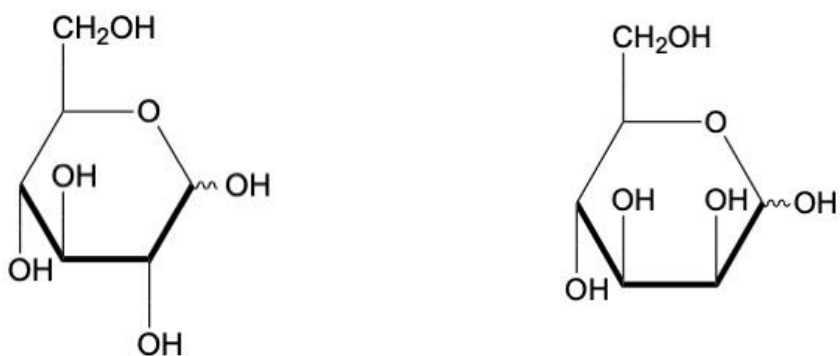
1.3. Peroralna D-manoza u liječenju IMS

D-manoza je ugljikohidrat, monosaharid, aldoheksosa, molekularne formule $C_6H_{12}O_6$. Obzirom na velik porast antimikrobne rezistencije diljem svijeta, D-manoza danas je proučena i istraživana kao neantibiotska terapija kod rekurentnih infekcija mokraćnog sustava. Europska komisija uložila je velike napore kako bi smanjila nepravilnu i slobodnu upotrebu antibiotika od strane pacijenata te u tom kontekstu postoji potreba za alternativnim pristupima koji mogu smanjiti potrošnju antibiotika suzbijajući pojavu rezistencije. Obećavajući terapijski pristup je upotreba anti-adhezivnih sredstava, kao što je upravo D-manoza. To je inertni monosaharid koji se nakon oralne apsorpcije izlučuje bez metabolizma u mokraći i inhibira adheziju bakterija na epitel mokraćnog sustava (Scaglione i sur., 2021). D-manoza se u malim količinama nalazi u nekim vrstama voća kao što su breskve, naranče, jabuke i brusnice, međutim bioraspoloživost iz voća joj je zanemariva pa se ne smatra bitnim prehrambenim izvorom. Također, stvara se i u tijelu sintezom iz glukoze i razgradnjom endogenih glikokonjugata, a koristi se kod nekompliciranih akutnih te asimptomatskih infekcija mokraćnog sustava ($\geq 10^3$ CFU/ml urina). D-manoza dostupna je u vidu praška za pripremu oralne otopine, šumećih tableta i kapsula – kao monopreparat ili u kombinaciji s ptičjim dvornikom, brusnicom i drugim biljnim vrstama s uroantiseptičkim djelovanjem te probioticima i propolisom. Doziranje D-manoze kod akutne infekcije iznosi 2-3 g na dan podijeljeno u 2-3 doze tijekom 1-2 tjedna, dok se u profilaksi rekurentnih infekcija koristi 1 g D-manoze dnevno tijekom 3-6 mjeseci. Doze veće od 0,2 g/kg tjelesne težine mogu uzrokovati probavne smetnje (proljevi i nadutost), a ono što je bitno napomenuti jest da se može koristiti i istodobno s antibiotikom (Ala-Jaakkola i sur., 2022; Lenger i sur., 2020; Porru i sur., 2014). Registracija D-manoze za prevenciju infekcija mokraćnog sustava kao medicinskog proizvoda ili dodatka prehrani na razini je isključivo odluke Europske Komisije. Posljednja verzija “Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices” (Europska komisija, 2019) otvorila je znanstvenu raspravu o klasifikaciji mehanizma djelovanja D-manoze (tj. otvorila se rasprava o tome ima li D-manoza farmakološki učinak ili učinak temeljen fizičkom blokadom adhezije bakterija na epitel mokraćnog sustava). Takav je aspekt osobito važan i za identifikaciju odgovarajućeg administrativnog razvrstavanja drugih medicinskih proizvoda koji sadrže terapijske tvari jer se na temelju njihovog mehanizma djelovanja moraju ispuniti regulatorni okviri o lijekovima ili medicinskim proizvodima koji se stavljaju u promet (Scaglione i sur., 2021).

D-manoza je iste molekularne formule kao i D-glukoza od koje se razlikuje u orijentaciji hidroksilne skupine na drugom ugljikovom atomu što uzrokuje značajne biokemijske razlike. D-glukoza i D-manoza su epimeri, tj. dijastereoizomeri koji se međusobno razlikuju u konfiguraciji samo jednog kiralnog centra kao što je prikazano na slici 1. U organizmu se nalaze većinom monosaharidi D-reda (Pine, 1994).



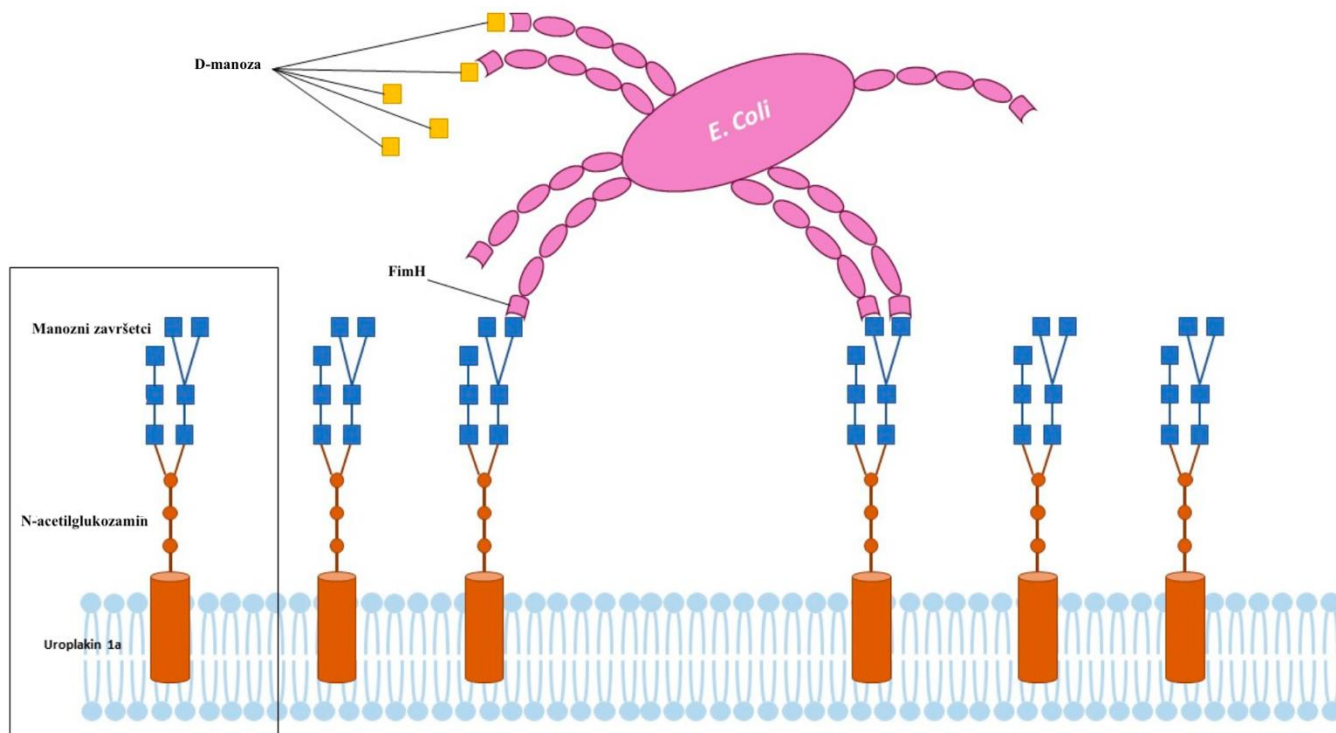
Slika 1. Fischerova projekcija D-glukoze (lijevo) i D-manoze (desno).



Slika 2. Hawartheta projekcija D-glukoze (lijevo) i D-manoze (desno).

1.3.1. Mehanizam djelovanja D-manoze u liječenju IMS

D-manoza fiziološki je prisutan šećer u ljudskom tijelu i uključen je u imunoregulaciju te ima druge važne biološke uloge, poput glikozilacije mnogih proteina. Međutim, čini se da D-manoza koja se koristi u N-glikozilaciji i sintezi sidra glicerofosfolipida potječe od enzimatske stereospecifične interkonverzije glukoze, a ne od unosa hranom. Doista, iako je D-manoza jednostavan šećer, ne metabolizira se u ljudi. Farmakokinetičke studije su pokazale da se najmanje 90% progutane D-manoze učinkovito apsorbira u gornjem dijelu crijeva i brzo izlučuje iz krvotoka. Njegovo poluvrijeme u plazmi kreće se od 30 minuta do nekoliko sati. Velika količina izlučuje se nepromijenjena u urinu unutar 30-60 minuta; ostatak se izlučuje unutar sljedećih 8 sati. Tijekom tog vremena ne dolazi do značajnijeg povećanja razine glukoze u krvi, a D-manoza zaostala u tkivima može se otkriti samo u tragovima. Upotreba D-manoze u profilaksi infekcija mokraćnog sustava temelji se na njezinoj kompetitivnoj inhibiciji prijanjanja bakterija na uroepitelne stanice zbog strukture slične veznom mjestu fimbrija tipa 1 izraženih na strukturama koje bakterije koriste kako bi se adherirale na epitel mokraćnog sustava. Uropatogena *E. coli* (UPEC) ima sposobnost prijanjanja koristeći prednost interakcije između fimbrija tipa 1 i glikoproteina eksprimiranih u epitelnim stanicama što u konačnici može rezultirati kolonizacijom uroepitela. Fimbrije tipa 1 imaju snažan afinitet za terminalne manozne epitope uroplakina Ia (UPIa), visoko manoziliranog membranskog proteina koji oblaže površinske epitelne krovne stanice mokraćnog sustava. Sličan mehanizam prijanjanja predložen je između drugih vrsta mikroorganizama i tkiva domaćina. Na primjer, fimbrije tipa 1 zabilježene su i na drugim članovima porodice *Enterobacteriaceae*, uključujući bakterije *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens* i *Enterobacter cloacae*. Mnogi od njih također su uropatogeni rekurentnih IMS. Štoviše, dokazano je da fimbrije igraju ključnu ulogu i u izvanintestinalnoj invaziji patogenom *E. coli* i translokaciji kroz intestinalni epitel. D-manoza može vezati adhezin FimH koji se nalazi na vrhu fimbrije tipa 1 UPEC-a i čimbenik je virulencije u patogenezi IMS. "Pokrivenost" veznih mjesta FimH adhezina D-manozom događa se kroz reverzibilne hidrofobne/hidrofilne interakcije (npr., vodikove veze i van der Waalsove sile) bez mijenjanja konformacije proteina (Slika 3).



Slika 3. Mehanizam vezivanja D-manoze za uropatogen (preuzeto i prilagođeno iz Crocetto i sur., (2023)).

D-manoza može uspostaviti do 12 izravnih vodikovih veza s glavnim (Phe1 i Asp47) i bočnim lancima (Asp54, Gly133, Asn135, Asp140) FimH adhezina. Ovdje je važno napomenuti da su D-izomer i α -anomer (α -D-manoza) uglavnom odgovorni za antiadhezivni učinak; modifikacije takve konformacije i/ili kemijske strukture mogu rezultirati padom afiniteta vezanja. Antiadhezivni učinak drugih šećera (npr. glukoze, galaktoze) znatno je manji ili zanemariv. Međutim, antiadhezivni učinak D-manoze nije posljedica farmakološkog učinka niti na tijelo domaćina niti na mikroorganizam. Dokazano je da, kada se D-manoza prethodno inkubira s ljudskim epitelnim stanicama, ne utječe značajno na adhezivnu sposobnost bakterija. Štoviše, D-manoza veže fimbrije, koje nisu receptori jer nisu u stanju prepoznati ili odgovoriti na endogene kemijske signale, a svako farmakološko djelovanje mora uključivati i farmakokinetičku i farmakodinamičku fazu, što je povezano s takozvanim „receptorskim konceptom”. Iako D-manoza pokazuje učinak ovisan o koncentraciji, njezina interakcija s adhezinom FimH niti uzrokuje niti blokira transdukciju signala i kasniju biokemijsku reakciju,

koje su općenito povezane s „konceptom receptora“. Naprotiv, stvaranje kompleksa D-manoza-bakterija potiče samo ispiranje mikroorganizama tijekom mokrenja. Doista, ako urin sadrži dovoljno visoke razine slobodne D-manoze da zasiti FimH adhezin UPEC-a, bakterije se ne mogu adherirati na epitelne stanice i ispiru se silama smicanja zbog protoka urina. Polazeći od takvih znanstvenih dokaza, D-manoza i njezini derivati (npr. α -D-manozidi) istraživani su kao neantibiotske strategije prevencije i za akutne i za rekurentne IMS. Upravo zbog tog fizičkog mehanizma djelovanja, D-manoza ima zanemariv rizik od razvoja bakterijske rezistencije, za razliku od antibiotika (Scaglione i sur., 2021).

1.3.2. D-manoza i IMS u trudnoći

Asimptomatska bakteriurija (ASB) je česta tijekom trudnoće, a javlja se u 2-10% trudnica i povećava rizik od simptomatskih infekcija mokraćnog sustava (osobito pijelonefritisa) tijekom trudnoće (Nicolle i sur. 2005). Trudnice bi trebale proći probir na asimptomatske bakteriurije pomoću urinokulture barem jednom tijekom trudnoće, po mogućnosti u periodu od 12. do 16. tjedna trudnoće kako bi se spriječio rizik od nastanka simptomatskih infekcija mokraćnog sustava (Angelescu i sur., 2016). Najčešći patogen koji uzrokuje i ASB i simptomatske IMS tijekom trudnoće je bakterija *E. coli*. Cistitis i ASB obično se tijekom trudnoće liječe oralnim antibioticima, dok za pijelonefritis dijagnosticiran tijekom trudnoće, parenteralne antibiotike treba primjenjivati 48 sati prije prelaska na oralnu terapiju.

Sigurnost antibiotika u trudnoći je od najveće važnosti pri odabiru terapije u trudnica. Fluorokinoloni, tetraciklini i sulfonamidi zbog svoje teratogenosti značajno ograničavaju izbor antibiotika za liječenje IMS i ASB u trudnoći. Trimetoprim u kombinaciji sa sulfametoksazolom treba izbjegavati tijekom prvog tromjesečja trudnoće jer može uzrokovati urođene mane osjetljive na folate. Trimetoprim i sulfametoksazol također treba izbjegavati nakon 32. tjedna trudnoće jer može istisnuti bilirubin iz albumina i uzrokovati kernikterus.

Od korištenih i sigurnih antibiotika kod trudnica za liječenje ASB i IMS izdvojeni su β -laktami, nitrofurantoin i fosfomicin kao zlatni standardi. Svi β -laktami (osim ceftriaksona koji može uzrokovati kernikterus istiskivanjem bilirubina ako se daje dan prije poroda) i fosfomicin općenito se smatraju sigurnima tijekom trudnoće.

Među parenteralnim β -laktamima, piperacilin u kombinaciji s tazobaktamom i karbapenemi trebali bi biti rezervirani za teški pijelonefritis ili za bolesnike s oslabljenim imunološkim sustavom ili nepotpunom urinarnom drenažom. Imipenem u kombinaciji s cilastatinom je izazvao štetne učinke na fetus kod životinja i treba ga izbjegavati kod trudnica.

Za nitrofurantoin se moraju uzeti u obzir posebna upozorenja specifična za tromjesečje. Nitrofurantoin se može koristiti tijekom drugog tromjesečja, ali ga treba izbjegavati u prvom tromjesečju zbog njegovih učinaka na organogenezu. Nitrofurantoin je kontraindiciran blizu termina poroda (tj. oko 38.-42. tjedna) i tijekom poroda zbog potencijala da izazove hemolitičku anemiju u novorođenčeta. Za ASB i cistitis, terapija traje 3-7 dana, osim za jednokratnu dozu fosfomicina koja traje 1 dan. Prema studijama na životinjama, fluorokinolone treba izbjegavati tijekom trudnoće zbog njihovog toksičnog učinka na razvoj hrskavice i visoke stope terapijskih pobačaja kod ljudi (Bar-Oz i sur., 2009; Loebstein i sur., 1998). Iako nema dovoljno podataka

o sigurnosti korištenja D-manoze tijekom trudnoće i dojenja – na temelju sigurnosnog profila i farmakokinetičkih svojstava, u praksi se često primjenjuje suplementacija čistom D-manozom kod trudnica i dojilja pri pojavi ponavljajućih infekcija mokraćnog sustava, no valja uzeti u obzir oprez jer se D-manoza često nalazi i u kombiniranim pripravcima gdje bi neka od sastavnica mogla biti kontraindicirana u trudnoći i dojenju, stoga je važno trudnicama i dojiljama preporučiti preparate s čistom D-manozom koji su sigurni u trudnoći i dojenju (Hudson i sur., 2022).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Antimikrobna rezistencija (AMR) je spororastuća zdravstvena, politička, biomedicinska, ekološka i ekonomska ugroza današnjice. Rastući problem AMR udružen sa smanjenim razvojem novih antimikrobnih lijekova (AML) predstavlja javnozdravstveni problem i prijetnju sigurnosti pacijenta. Od izuzetne je važnosti odmah poduzeti odgovarajuće dokazane mjere kontrole AMR-a s obzirom na značajan porast smrtnosti u svijetu. Naime, procjenjuje se da će do 2050. smrtnost uzrokovana AMR-om biti na prvom mjestu s brojkom od 10 milijuna smrti godišnje, ispred smrtnosti od karcinoma s 8,2 milijuna smrti godišnje i smrtnosti od dijabetesa s 1,5 milijuna smrti godišnje (Kosalec i sur., 2021.). Upravo zbog toga se u ovom radu istraživao učinak D-manoze kao alternativne metode liječenja i prevencije nekompliciranih infekcija mokraćnog sustava bez utjecaja i povećanja stope na antimikrobnu rezistenciju.

Cilj ovog rada bio je istražiti literaturne podatke i utvrditi razinu literaturnih dokaza o učinkovitosti primjene D-manoze kroz usta za liječenje i prevenciju infekcija mokraćnog sustava u žena reproduktivne dobi. U Europskim smjernicama za liječenje cistitisa najmanje je bilo riječi o D-manozi, prirodnoj alternativni antibioticima koja se koristi u liječenju i profilaksi infekcija mokraćnog sustava, a ne uzrokuje antimikrobnu rezistenciju pa je stupanj dokaza D-manoze upravo iz tog razloga bio u fokusu ovog rada. Europske smjernice za liječenje cistitisa navode kroz samo nekoliko rečenica da je D-manoza prema dostupnim studijama učinkovita u prevenciji rekurentnih infekcija mokraćnog sustava, međutim isto je tako navedeno da je za potvrdu dosadašnjih znanja potrebno provesti dodatne i kvalitetnije studije (<https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>). Također, jedan od ciljeva bio je i prepoznati ulogu ljekarnika kao najdostupnijih zdravstvenih djelatnika u savjetovanju i preporuci kvalitetnih preparata koji bi pomogli pacijentu, a smanjili bi potrošnju antibiotika i povećali osvještenost građanki i građana o antibiotskoj rezistenciji.

3. MATERIJALI I METODE

Metoda korištena za pisanje ovog rada jest pretraživanje dostupne literature. Prikupljeni su svi literaturni podatci i radovi objavljeni zaključno s datumom 19. svibnja 2024. godine. Cilj ovog rada bio je utvrditi literaturne podatke o razini dokaza učinkovitosti D-manoze (primjena kroz usta) u prevenciji i liječenju nekompliciranih izvanbolničkih cistitisa u žena reproduktivne dobi, a za to su kao materijali poslužili radovi i studije koje su upravo istraživale učinkovitost D-manoze u liječenju i prevenciji IMS ciljane dobne skupine. Pri pretrazi baza podataka korištene su baze: Web of Science Core Collection (WoSCC) i Scopus putem Portala elektroničkih izvora za hrvatsku akademsku i znanstvenu zajednicu Nacionalne i sveučilišne knjižnice (NSK) koristeći AAI@Edu identitet sa domene @pharma.hr.

Metodološki, rad je podijeljen na nekoliko koraka:

1) Da bi se odgovorilo na hipotezu o razini dokaza učinkovitosti perorolane D-manoze u prevenciji i liječenju nekompliciranih izvanbolničkih cistitisa u dobnoj skupini žena reproduktivne dobi, pretražene su navedene baze od 1955. do 2023. godine korištenjem navedenih ključnih riječi: *D-mannose, cystitis, urinary tract infections, cystitis in women*. Kvaliteta, čimbenici odjeka, kvartili, citiranost i drugi bibliometrijski podaci korišteni su iz baza WoSCC i Scopus. Pretražni postupci opisan će se prema prilagođenim PRISMA smjernicama (Page i sur., 2021), ukoliko su primjenjive.

2) U odabranim preglednim radovima i meta-analizama (engl. *review, meta-analysis*) prema ključnim riječima pronaći samo one kliničke studije koje opisuju ishode učinkovitosti D-manoze u prevenciji i liječenju nekompliciranih izvanbolničkih cistitisa u žena reproduktivne dobi (ciljna skupina ispitanica).

3) Izolirajući kliničke studije koje opisuju učinkovitost D-manoze u prevenciji i liječenju nekompliciranih izvanbolničkih cistitisa u žena reproduktivne dobi, utvrditi razinu dokaza prema PICO smjernicama (PICO = engl. P (*patient, problem, population*), I (*intervention*), C (*comparison*), O (*outcome*), hrv. P (pacijent, problem, populacija), I (intervencija), C (usporedba), O (ishod)) (Hilgart J, 2024).

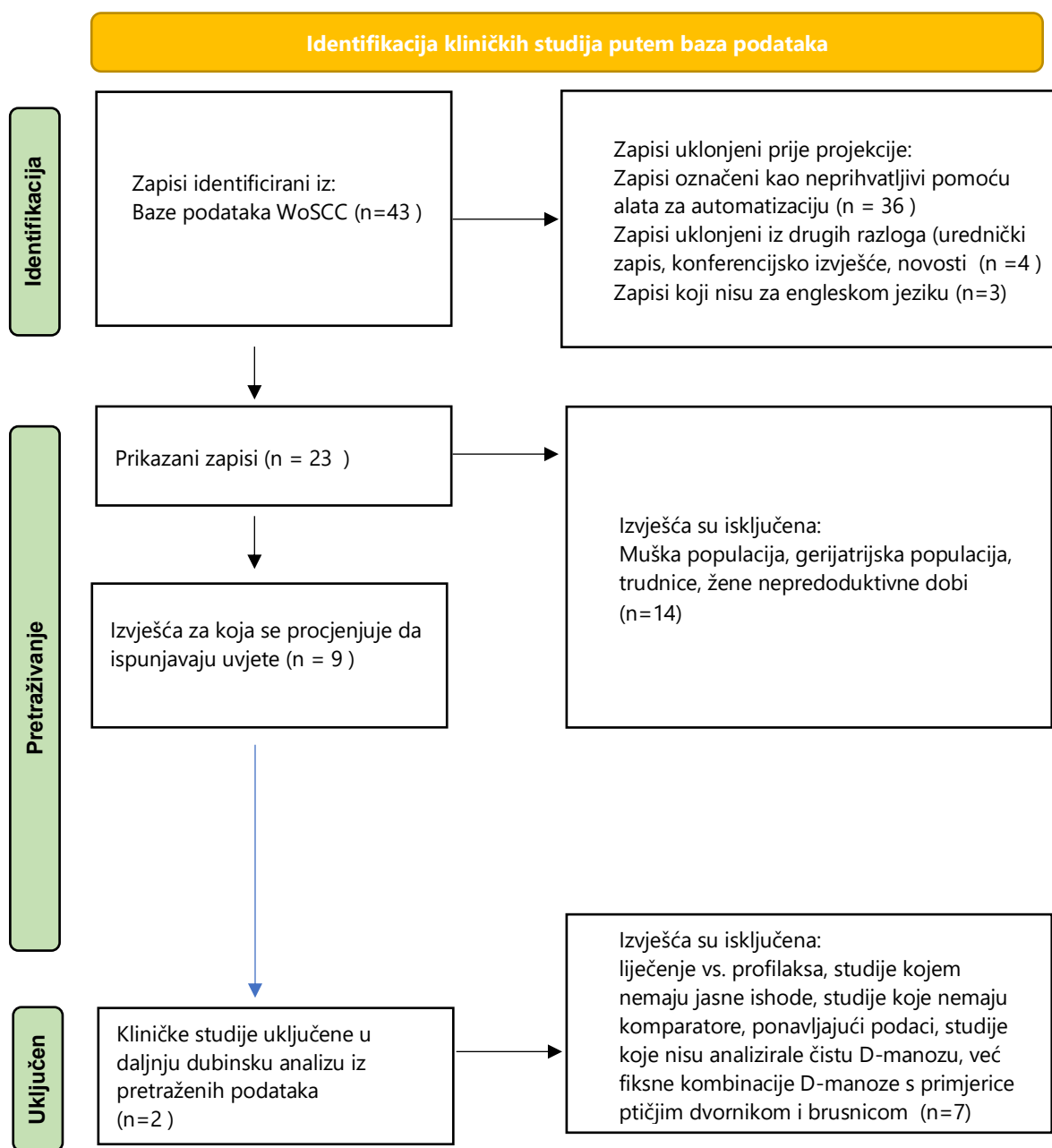
Za crtanje struktura korišten je program ChemDraw[®] (Revvity Signals Software[™]), dok je za izračun i izradu slika korišten program Microsoft Excell (MS Office[™]).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Rezultati pretraživanja prema prilagođenim PRISMA smjernicama i bibliometrijski podaci

Na osnovu postvaljene hipoteze, pretraženih baza podataka te dodatnih bibliometrijskih pretraga utvrđeno je koji bibliometrijski podaci kroz objavljene i recenzirane studije odgovaraju za utvrđenu dobnu skupinu, spol te ishod liječenja ili prevencije peroralnom D-manozom.

Početna hipoteza ovog rada bila je odgovoriti na pitanje koja je razina dokaza učinkovitosti D-manoze u liječenju i profilaksi nekomplikiranih izvanbolničkih infekcija mokraćnog sustava u žena reproduktivne dobi. Iz tog razloga, prikazani su rezultati samo onih studija koje su ispitivale učinkovitost D-manoze u monoterapiji, dok su sve studije koje su uključivale kombinirane pripravke D-manoze s ostalim tvarima poznatima kao biljnim urologicima (brusnica, ptičji dvornik i dr.), isključene iz ovog diplomskog rada. Pretragom literature iz baza WoSCC i Scopus po ključnim riječima, utvrđeno je devet (9) studija (preglednih radova ili meta-analiza) s tematikom liječenja i profilakse IMS uz naglasak na D-manozu. Prema prilagođenim PRISMA smjernicama utvrđeno je da devet (9) radova odgovaraju ključnim riječima (Slika 4). Web of Science Core Collection™ (Clarivate) Booleovi operatori korišteni tijekom pretrage baze su: ((TS=(d-mannose)) AND TS=(d-mannose cystitis)) AND TS=(d-mannose cystitis urinary-tract infection*) prema ključnim riječima: *D-mannose*, *cystitis*, *urinary-tract prevention**. Nakon identifikacije i pretraživanja preglednih radova i radova koji sadrže podatke iz pregledanih radova i meta-analiza identificirane su dvije studije tj. dva javno objavljena rezultata kliničkih podataka studija preventivne uloge peroralne D-manoze kod rekurentnih nekomplikiranih izvanbolničkih cistitisa žena reproduktivne dobi.



Slika 4. PRISMA 2020 dijagram toka za nove sustavne preglede koji su uključivali samo pretraživanje baza podataka i registara (preuzeto i prilagođeno prema Page i sur., (2021)). (Legenda: WoSCC = Web of Science Core Collection™ (Clarivate))

Tablica 2. Bibliometrijski podaci za pregledne radove i/ili meta-analize koji uključuju D-manozu i IMS i/ili cistitis (pretraga u svibnju 2024. godinu)

NASLOV RADA	AUTORI RADA	NASLOV ČASOPISA	GODINA OBJAVE	Q*	IF**	BROJ REFERENCI (SCOPUS)	UKUPAN BROJ CITATA (WOS)	UKUPAN BROJ CITATA (SCOPUS)	FIELD-WEIGHTED ČIMBENIK CITIRANJA (SCOPUS)	DOI
The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: A network meta-analysis	Nalliah, Sivalingam; Fong, Joanna Siaw Hui; Thor, Alicia Ying Yi; Lim, Oon Hooi	INDIAN JOURNAL OF UROLOGY	2019	Q4	1,1	25	3	7	0,37	10.4103/iju.IJU_378_18
Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review	Wawrysiuk, Sara; Naber, Kurt; Rechberger, Tomasz; Miotla, Pawel	ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS	2019	Q2	2,6	65	46	59	3,17	10.1007/s00404-019-05256-z
D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis	Lenger, Stacy M.; Bradley, Megan S.; Thomas, Debbie A.; Bertolet, Marnie H.; Lowder, Jerry L.; Sutcliffe, Siobhan	AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	2020	Q1	9,8	38	52	75	4,76	10.1016/j.ajog.2020.05.048
Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature	Kyriakides, Rena; Jones, Patrick; Somani, Bhaskar K.; Gratzke, Christian	EUROPEAN UROLOGY FOCUS	2021	Q1	5,4	12	27	31	2,17	10.1016/j.euf.2020.09.004
Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Uncomplicated Cystitis: State of the Art and Future Perspectives	De Nunzio, Cosimo; Bartoletti, Riccardo; Tubaro, Andrea; Simonato, Alchiede; Ficarra, Vincenzo	ANTIBIOTICS-BASEL	2021	Q1	4,8	29	16	19	2,24	10.3390/antibiotics10040373
Role of D-mannose in urinary tract infections - a narrative review	Ala-Jaakkola, Reeta; Laitila, Arja; Ouwehand, Arthur C.; Lehtoranta, Liisa	NUTRITION JOURNAL	2022	Q2	5,4	89	19	22	2,17	10.1186/s12937-022-00769-x
Systematic review of the effect of D-mannose with or without other drugs in the treatment of symptoms of urinary tract infections/cystitis (Review)	Parazzini, Fabio; Ricci, Elena; Fedele, Francesco; Chiaffarino, Francesca; Esposito, Giovanna; Cipriani, Sonia	BIOMEDICAL REPORTS	2022	Q3	2,3	46	9	14	3,03	10.3892/br.2022.1552
The Clinical Trial Outcomes of Cranberry, D-Mannose and NSAIDs in the Prevention or Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Systematic Review	Konesan, Jenane; Liu, Lu; Mansfield, Kylie J.	PATHOGENS	2022	Q2	3,7	91	4	6	0,46	10.3390/pathogens11121471
D-mannose for preventing and treating urinary tract infections	Cooper, Tess E.; Teng, Claris; Howell, Martin; Teixeira-Pinto, Armando; Jaure, Allison; Wong, Germaine	COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS	2022	Q1	8,4	37	4	12	3,36	10.1002/14651858.CD013608.pub2

Legenda: * kvartili časopisa prema Journal Citation Reports

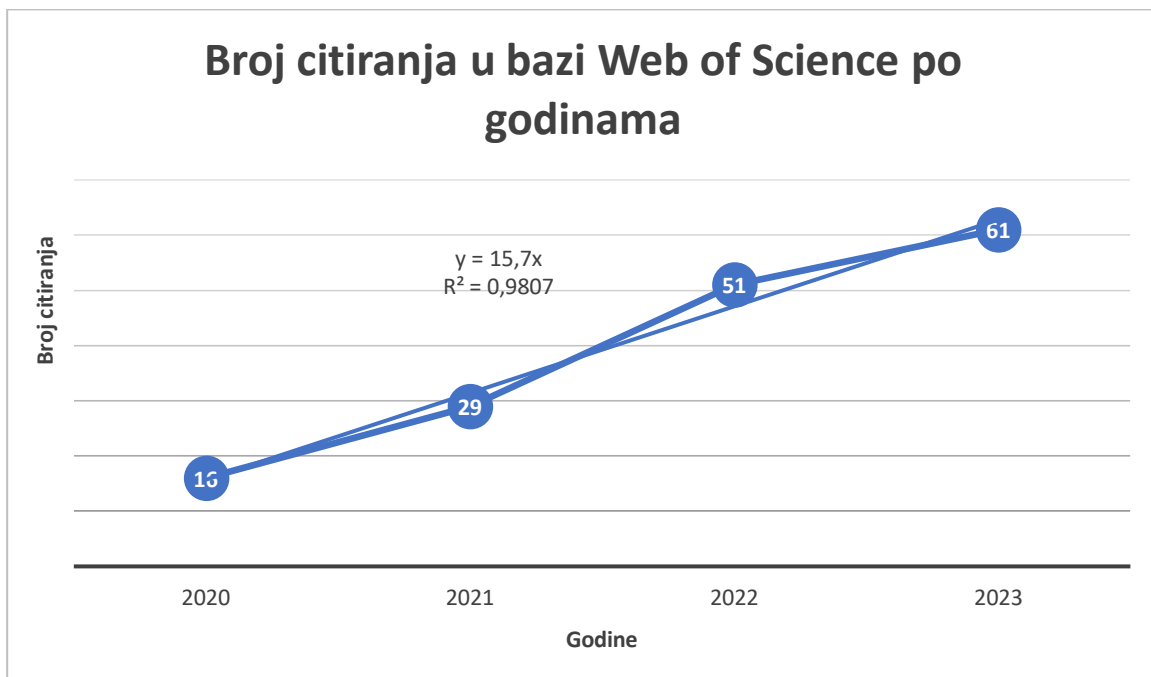
** IF = čimbenik odjeka časopisa (negl. impact factor) prema bazi Web of Science Core Collection u 2022. godini

***DOI= digitalni identifikator objekta (engl. Digital Object Identifier) iz međunarodne zaklade za DOI putem Crossref

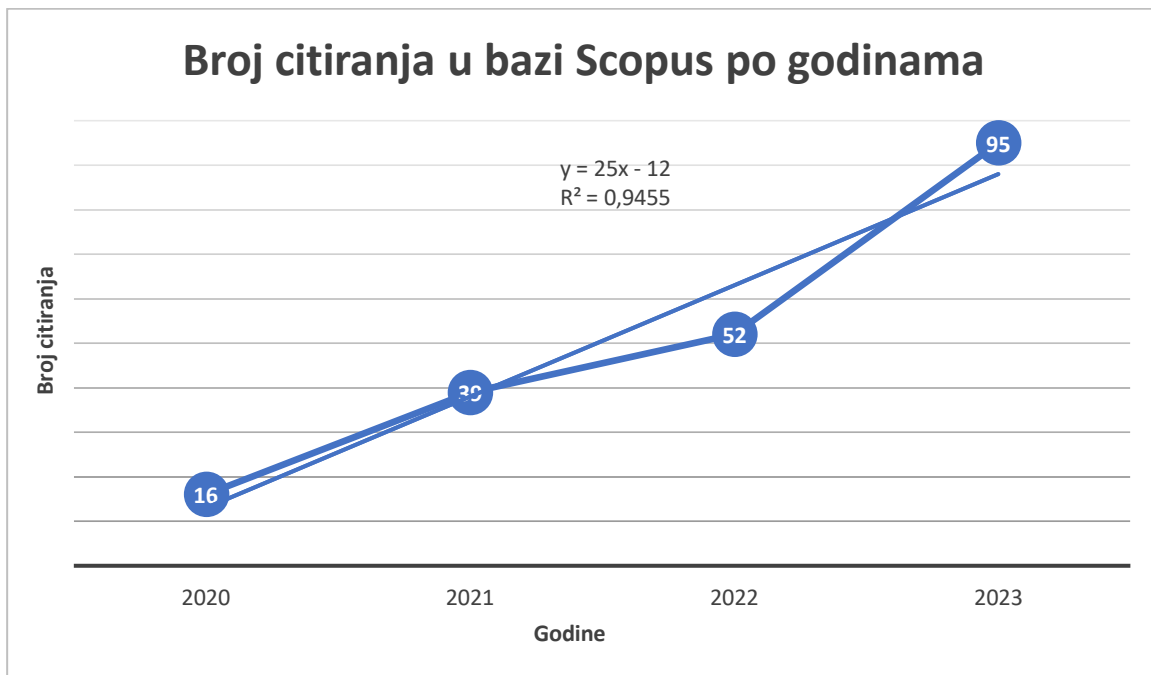
Prikazana tablica (Tablica 2) prikazuje bibliografske podatke za pregledne radove i/ili meta-analize svih 9 studija prije provedenog probira od ciljanog interesa (ciljna dobna skupina: žene reproduktivne dobi s rekurentnim nekompliranim cistititima). Baze podataka pretražene su zaključno s mjesecom svibnjom 2024. godine te je u tablici prikazano svih 9 radova prema naslovu, autoru, naslovu časopisa u kojem su objavljeni i godini objave rada. Uvidom u broj citiranja navedenih radova u dvije različite baze podataka, vidimo da u Scopus bazi postoji veći broj citiranosti radova nego u Web of Science Core Collection što može biti uzrokom razlike u veličini navedenih baza obzirom da Scopus obuhvaća puno veći broj podataka od baze Web of Science Core Collection.

U tablici 2. je naveden i bibliografski podatak Field-Weighted čimbenik citiranja koji predstavlja omjer između broja citata koje je rad (ili skup radova) dobio i broja citata koje može očekivati na temelju prosječnog broja citata po radu u istoj predmetnoj kategoriji, vrsti članka i godini objavljivanja. Globalni prosjek iznosi 1, stoga vrijednost iznad 1 znači da je rad citiran više nego što bi se očekivalo na temelju prosjeka za slične radove, dok vrijednost ispod 1 ukazuje na smanjenu citiranost u odnosu na radove u istoj predmetnoj kategoriji. Noviji članci mogu pokazivati veća odstupanja od norme koja će se s vremenom normalizirati kako se podatci budu ažurirali. Field-Weighted čimbenik citiranja služi kao alternativa ukupnim citatima za procjenu relativne vrijednosti članka obzirom da daje uvid u zainteresiranost željenog članka u odnosu na prosječne vrijednosti citiranja sličnih radova. (<https://www.wiley.com/en-us/network/publishing/research-publishing/editors/what-is-field-weighted-citation-impact>). U studiji Lenger i sur. (2020) može se uočiti i korelacija između Field-Weightedovog čimbenika i broja citiranja u obje baze. Naime, studija Lenger i sur. (2020) ima najveći Field-Weighted čimbenik citiranja (4,76), a ujedno pokazuje i najveći broj citata u 2022. godini u bazi WoSCC (52) i Scopusu (75).

Kako bi se predstavila zainteresiranost i fokus znanosti na prikazanu temu, izrađeni su grafovi koji prikazuju broj citiranja svih 9 pronađenih radova u dvije različite baze podataka. Bez obzira što su od tih 9 radova, samo 2 studije pogodne za donošenje zaključaka o razini dokaza D-manoze, na ovaj se način može prikazati koliko je D-manoza i cjelokupna tematika alternativa antibioticima u liječenju nekompliranih infekcija mokraćnog sustava u posljednjih nekoliko godina dobivala na značaju i važnosti. Iz priloženih grafova i vrijednosti R^2 može se zaključiti da je popularnost teme liječenja i profilakse urinarnih infekcija D-manozom iznimno rasla u posljednjih nekoliko godina što govori koliko je važno što prije pronaći nove alternative antibioticima koji zbog antimikrobne rezistencije bivaju sve slabiji i neučinkovitiji, a s više nuspojava.



Slika 5: Ovisnost broja citiranja u bazi Web of Science kroz posljednjih 4 godine radova iz tablice 2.



Slika 6: Ovisnost broja citiranja u bazi Scopus kroz posljednjih 4 godine radova iz tablice 2.

4.2. Metodologija probira studija

Neki radovi i studije uključivali su uz D-manozu i ostale kombinirane pripravke (npr. u radu Konesan i sur. (2022) rezultati pojedinih studija uključivali su kombinaciju brusnice i D-manoze, dok je u radu Parazzini i sur. (2022) jedna od prikazanih studija uključivala kombinaciju D-manoze i N-acetilcisteina) kojima se željela odrediti učinkovitost i sigurnost primjene što se nije moglo iskoristiti za donošenje zaključaka o razini dokaza za D-manozu kao monoterapijsku alternativu liječenja. Iz tog su razloga sve studije u kojima su ispitanici uz D-manozu, usporedno dobivali fiksne kombinacije s brusnicom, ptičjim dvornikom, N-acetilcisteinom, nesteroidnim protuupalnim lijekovima i drugim kombinacijama, isključene iz popisa onih koje odgovaraju zahtjevima postavljene teze ovog diplomskog rada. Pojedine kombinacije uključivale su D-manozu i antibiotik koju bi uspoređivale s učinkom samog antibiotika u monoterapiji, primjerice u radu Parzzini i sur. (2022). prikazani su rezultati studije u kojoj se uspoređivao učinak kombinacije D-manoze i antibiotika sulfometoksazola i trimetoprima s učinkom samog antibiotika. Nadalje, neki radovi su uz ispitanike ženskog spola, uključivali i ispitanike muškog spola (u radu De Nunzio i sur. (2021) stoji studija koja je u skupini ispitanika uključivala 38 žena, ali i 42 muškaraca) što također prelazi okvir teme ovog diplomskog rada pa su svi ti radovi i studije isključeni iz daljnjih analiza rezultata i materijala korištenih u donošenju zaključaka.

4.3. Rezultati probranih studija provedeni putem prilagođenih PICO kriterija

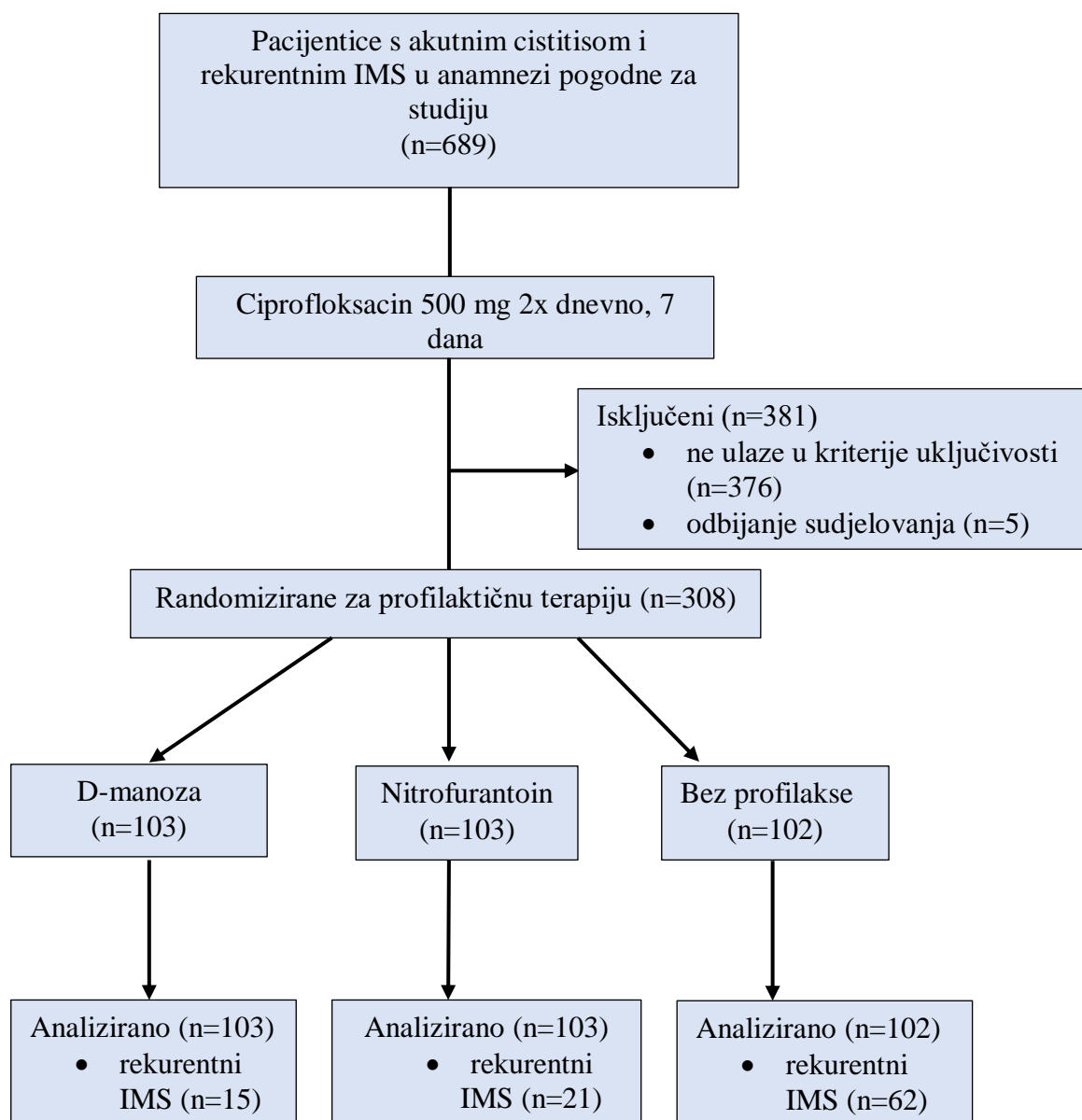
Probirom studija koje su se bavile isključivo pacijenticama koje su bolovale od infekcija mokraćnog sustava ili su u anamnezi imale rekurentne IMS, a pritom se liječile isključivo D-manozom kao monoterapijom, u tablici su sistematizirane dvije studije prema PICO smjernicama (Tablica 3), a detaljan opis dizajna i rezultata tih studija opisani su u tekstu ispod. Prikazane dvije studije obuhvaćaju sve kriterije uključivosti u donošenje zaključka o razini dokaza D-manoze za prevenciju i liječenje IMS u žena reproduktivne dobi.

Tablica 3: Prikaz studija kroz PICO kriterije

Studija	Dizajn studije i sudionici	Svrha studije	Opis studije i provedenih koraka	Rezultati
Kranjčec i sur., 2013.	Studija je dizajnirana kao prospektivna, randomizirana, kontrolirana studija koja uspoređuje učinkovitost dnevnog unosa D-manoze za prevenciju infekcija mokraćnog sustava s antibiotikom nitrofurantoinom. Sudionici su bile pacijentice (Ž) starije od 18 godina s pozitivnom anamnezom rekurentnih cistitisa.	Ispitati je li D-manoza primijenjena u oralnom obliku učinkovita u prevenciji rekurentnih epizoda infekcija mokraćnog sustava (IMS).	Nakon inicijalne terapije akutnog cistitisa antibiotikom ciprofloksacinom u dozi od 500 mg 2x dnevno kroz 7 dana, 308 pacijentica s rekurentnim cistitisima u anamnezi su nasumično podijeljene u 3 grupe. Prva grupa pacijentica (n = 103) je primala profilaksu s po. 2 g D-manoze svakodnevno kroz 6 mjeseci, druga grupa pacijentica (n = 103) je primala profilaksu s nitrofurantoinom u dozi od 50 mg po. dnevno i treća skupina pacijentica (n = 102) nije primala nikakvu profilaksu. Praćenje je trajalo 6 mjeseci.	Sveukupno 98 pacijentica imale su rekurentne IMS: 15 u skupini s D-manozom, 21 u skupini s nitrofurantoinom i 62 u skupini bez profilakse, sa stopom značajno višom u skupini bez profilakse. Bolesnice u skupini s D-manozom i skupini s nitrofurantoinom imale su značajno manji rizik od ponovne epizode IMS tijekom profilaktičke terapije u usporedbi s pacijenticama u skupini bez profilakse.
Porru i sur., 2014.	Studija je dizajnirana kao randomizirana, cross-over studija koja uspoređuje učinkovitost dnevnog unosa D-manoze za prevenciju i liječenje infekcija mokraćnog sustava s fiksnom kombinacijom antibiotika sulfometoksazola i trimetoprima. Sudionici su bile pacijentice (Ž) u dobi između 22 i 54 godina s akutnim simptomima infekcije mokraćnog sustava ili s 3 ili više epizoda rekurentnih IMS u posljednjih 12 mjeseci.	Procijeniti učinkovitost oralno primijenjene D-manoze kod liječenja i prevencije rekurentnih infekcija mokraćnog sustava (IMS).	Ukupno 60 pacijentica je nasumično podijeljeno u dvije skupine. Prva skupina (n = 30) uzimala je antibiotsku terapiju s 800 mg sulfometoksazola i 160 mg trimetoprima u režimu 5-dnevne antibiotske terapije dva puta dnevno nakon čega je slijedio režim istih antibiotika u istoj dozi, ali primijenjenih jednom dnevno prije spavanja kroz 1 tjedan svakog mjeseca narednih 23 tjedana, a druga skupina (n = 30) je oralno primjenjivala 1 g D-manoze po. 3 puta na dan svakih 8 sati kroz 2 tjedna, a nakon toga 1 g D-manoze 2 puta dnevno kroz 22 tjedna. Nakon 24 tjedana su pacijentice zamijenile skupine (cross-over) i onda uzimale terapiju suprotnu onoj dobivenoj u prvih 24 tjedana. Primarno se pratilo proteklo vrijeme do ponovnog recidiva.	Kod pacijentica na antibiotskoj terapiji, vrijeme proteklo do ponovne epizode cistitisa od kraja uzimanja profilaktičke terapije iznosilo je u prosjeku 52.7 dana, dok je za D-manozu to vrijeme iznosilo 200 dana. Od 60 pacijentica, 45 ih je imalo jednu epizodu tijekom 24-tjedne antibiotske terapije, 10 ih je imalo 2 epizode, a 5 nije imalo nikakvu infekciju. Kod skupine koja je uzimala D-manozu, 48 od 60 pacijentica je bilo bez zabilježenih infekcija tijekom 24-tjedne terapije D-manozom. Sekundarni ishodi bili su bol i hitnost mokrenja koje su pacijenti bilježili pomoću VAS skale tijekom epizoda infekcija mokraćnog sustava. Srednja vrijednost boli prema VAS skali prije terapije D-manozom iznosila je 4.4, dok je ta vrijednost nakon terapije iznosila u prosjeku 2.2. Srednja vrijednost za urgenciju prema VAS skali prije terapije iznosila je 4.6 te je pala na vrijednost 2.6 nakon provedene terapije D-manozom. Srednja vrijednost uriniranja tijekom 24 h prema VAS skali spustila se sa 7.1 prije terapije D-manozom na 4.7 nakon provedene terapije. Sve razlike u vrijednostima primarnih i sekundarnih ishoda prije i poslije provedene terapije statistički su značajne.

Prva studija Kranjčec i suradnika iz 2013. godine je prospektivna, randomizirana, kontrolirana studija koja uspoređuje učinkovitost dnevnog unosa D-manoze u obliku praška za sprječavanje rekurentnih infekcija mokraćnog sustava. Studija je ispitala učinkovitost na pacijentima od listopada 2010. do listopada 2012. godine u Općoj županijskoj bolnici Zabok i pet lokalnih centara opće medicine. U studiju su uključene sve žene koje su imale akutni cistitis i rekurentni cistitis u povijesti bolesti. Sve pacijentice dale su pisani pristanak za sudjelovanje u studiji. Kriteriji uključivosti u studiju bili su dob iznad 18 godina, pozitivni nalaz rekurentnih cistitisa u povijesti bolesti definiranog kao najmanje dvije epizode akutnog cistitisa u zadnjih 6 mjeseci i/ili 3 epizode akutnog cistitisa u posljednjoj godini. Sve pacijentice koje su bile trudne, koje su dojile ili pokušavale zatrudnjeti, imale simptome infekcije gornjeg mokraćnog sustava i simptome sistemskog upalnog odgovora (vrućica iznad 38 °C, broj bijelih krvnih zrnaca iznad 12 000), imale bilo kakve anomalije u anamnezi mokraćnog sustava, intersticijski cistitis ili dijabetes, ako su uzimale hormonsku terapiju, kontracepciju ili su prethodno uzimale antibiotsku terapiju u profilaksi, isključene su iz studije. Infekcije mokraćnog sustava dijagnosticirane su na temelju nalaza 1 mL urina uzorkovanog metodom srednjeg mlaza u kojemu je više od 10^3 CFU i na temelju najmanje dva od navedenih simptoma povezanih s donjim mokraćnim sustavom: dizurija, urgencija, suprapubična bol, nokturija i hematurija. Uzorci urina su uzeti metodom srednjeg mlaza pri čemu je trebao biti zadovoljen uvjet da pacijenti nisu mokrili najmanje 3 sata ranije i da su genitalno područje prije uzimanja uzorka očistili sterilnom vlažnom maramicom. Uzorci urinokulture pohranjeni su na 4°C i analizirani unutar 24 sata u županijskom Zavodu za javno zdravstvo. Sve pacijentice su akutni cistitis liječile ciprofloksacinom od 500 mg dva puta dnevno tijekom 7 dana, nakon čega su analizirani kontrolni uzorci urina. Pacijentice s manje od 10^3 CFU/ml u urinokulturi i bez prisutnih simptoma donjih dijelova mokraćnog sustava smatrane su izliječenima i pogodnima za sudjelovanje u studiji. Svaka od pacijentica je bacanjem kockice nasumično podijeljena u jednu od tri skupine temeljene na vrsti profilakse koju će pacijentice primati tijekom sljedećih 6 mjeseci. Skupina 1 činila je pacijentice koje su kao profilaksu primale 2 g D-manoze u obliku praha razrijeđene u 200 mL vode jednom dnevno navečer prema preporuci proizvođača. Skupina 2 (aktivna kontrola) činila je pacijentice koje su kao profilaksu primale 50 g nitrofurantoina jednom dnevno u večernjim satima. Skupina 3 (kontrolna skupina) činila je pacijentice koje nisu dobivale nikakvu profilaktičnu terapiju. Za procjenu suradljivosti, pacijentice su dobile list za samoprovjeru u koju su bilježile unos profilaktične terapije. Ukoliko je tijekom trajanja profilaktičnog perioda od 6 mjeseci, neka od pacijentica prijavila neke od simptoma koje upućuju na infekcije

mokraćnog sustava, napravljena je urinokultura. Kao kriterij za pojavu rekurentne infekcije koristio se parametar od 10^3 ili više CFU/mL. U slučaju recidiva kod pacijentice, profilaksa je prekinuta, propisana je antibiotska terapija, a te pacijentice nisu ponovno bile uključene u studiju. Period profilakse je prekinut nakon 6 mjeseci što je označavalo kraj ispitivanja, a primarna završna točka studije bio je broj pacijentica u svakoj skupini bez rekurentnih infekcija mokraćnog sustava nakon 6 mjeseci profilakse. Tijek studije prikazan je na CONSORT dijagramu (Slika 3). Tijekom trajanja studije niti jedna pacijentica nije bila isključena iz istraživanja, a medijan godina pacijentica iznosio je 49 godina, u rasponu od 20 godina do 79 godina.



Slika 7: Tijek i protokoli studije prikazani CONSORT dijagramom (preuzeto i prilagođeno prema Kranjčec i sur., (2013)).

Uvidom u rezultate studije, najčešće izolirana bakterija tijekom faze akutnog cistitisa bila je *Escherichia coli* kod 236 pacijenata (76.6%), nakon koje slijede *Enterococcus faecalis* (17, 5.5%), *Klebsiella pneumoniae* (12, 3.9%), *Streptococcus agalactiae* (8, 2.6%), *Proteus mirabilis* (7, 2.3%) i *Citrobacter freundii* (4, 1.3%). Dva mikroorganizma su izolirana u 24 pacijenata (7.8%), a značajne razlike u izoliranim mikroorganizmima po skupinama pacijentica nije bilo. Medijan broja CFU po kulturi iznosio je 10^4 /mL i nije se razlikovao među skupinama pacijentica. Tijekom razdoblja profilaktičke terapije, 98 pacijenatica (31.8%) su imale rekurentne infekcije mokraćnog sustava, a medijan vremena od početka profilakse do pojave simptoma iznosio je 30 dana (raspon od 21 do 41 dan). Vrijeme od početka profilakse do pojave simptoma nije se značajno razlikovalo između skupina. Broj ponovljenih epizoda cistitisa bio je značajno veći u skupini bez profilakse (62 recidiva na 102 pacijentice) u usporedbi sa skupinom s D-manozom (15 recidiva na 103 pacijentice) i skupinom s nitrofurantoinom (21 recidiv na 103 pacijentice). Pacijentice u skupini s D-manozom i skupini s nitrofurantoinom imale su značajno niži rizik od ponovne epizode cistitisa tijekom profilaktičke terapije u usporedbi s pacijenticama u skupini bez profilakse. Smanjenje rizika u usporedbi s kontrolnom skupinom iznosilo je 45%. Razlika između skupine koja je uzimala D-manozu kao profilaksu i skupine koje je kao profilaksu uzimala nitrofurantoin, nije bila značajna. Tijekom profilaktičke terapije, 37 pacijenatica od njih 206 (17.9%) koje su primale profilaksu prijavile su nuspojave, ali sve prijavljene nuspojave bile su blagog tipa i nisu zahtijevale zaustavljanje s uzimanjem profilaktičke terapije. Pacijentice u skupini koje su uzimale D-manozu imale su značajno manji rizik od nuspojava tijekom profilaktičke terapije u usporedbi sa skupinom koja je uzimala nitrofurantoin. Također, D-manozu po svom mehanizmu djelovanja ne uzrokuje antibiotsku rezistenciju, dok prevelika i nerazumna upotreba i propisivanje nitrofurantoina može u budućnosti prouzrokovati velike probleme s antibiotskom rezistencijom obzirom da velika količina nitrofurantoina na taj način završava i u otpadnim vodama i okolišu. U ovom istraživanju, D-manozu u prahu bila je jednako učinkovita u prevenciji infekcija mokraćnog sustava kao i standardna profilaktička terapija nitrofurantoinom tijekom 6 mjeseci. Obje skupine pacijentica koje su primale profilaktičku terapiju imale su značajno smanjenu stopu ponovne infekcije u usporedbi sa skupinom koja nije primala nikakvu profilaktičku terapiju, a skupina pacijentica koja je dobivala D-manozu bila je ujedno i u manjem riziku od nuspojava i razvoja antibiotske rezistencije od skupine pacijentica koje su dobivale nitrofurantoin (Kranjčec i sur., 2013).

Druga studija Porru i suradnika iz 2014. godine upotrebljena za evaluaciju stupnja dokaza D-manoze bila je randomizirana studija ukriženog dizajna (engl. *cross-over*) u kojoj su sudjelovale pacijentice (Ž) s akutnim simptomima infekcija mokraćnog sustava i tri ili više rekurentnih infekcija mokraćnog sustava u posljednjih godinu dana. Cilj ove studije bio je procijeniti može li se D-manosa u oralnom obliku koristiti kao sigurna i učinkovita terapija kod infekcija mokraćnog sustava i u profilaksi rekurentnih IMS kod odraslih žena. Kriterij uključenja sudionika u studiju bili su ženski spol, dob iznad 18 godina, akutna simptomatska infekcija mokraćnog sustava, zabilježeno tri ili više infekcija mokraćnog sustava u povijesti bolesti dijagnosticirane u posljednjih 12 mjeseci iz uzorka urina uzorkovanjem metodom srednjeg mlaza, neuzimanje antimikrobne terapije unutar 4 tjedna od početka studije, negativan test na trudnoću i neplaniranje trudnoće. Sve sudionice koje su imale infekcije gornjih mokraćnih puteva praćene temperaturom višom od 38 °C, boli ili osjetljivošću u bokovima, odnosno lumbalnom dijelu, ili su imale bubrežnu bolest, anatomske abnormalnosti, prethodne ginekološke zahvate te one koje su uzimale imunosupresivnu terapiju ili bolovale od imunosupresivnih bolesti, isključene su iz studije. Sve pacijentice dale su svoj pismeni pristanak na sudjelovanje u studiji. Studija je dizajnirana na način da je svakoj pacijentici koja je po svim kriterijima odgovarala sudjelovanju u studiji dodijeljen jedan od sljedećih režima terapije nasumičnim slijedom. Skupinu A činile su pacijentice koje su dobivale režim 5-dnevne antibiotske terapije s 800 mg sulfometoksazola i 160 mg trimetoprima dva puta dnevno nakon čega je slijedio režim istih antibiotika u istoj dozi, ali primijenjenih jednom dnevno prije spavanja kroz 1 tjedan svakog mjeseca narednih 23 tjedana. Skupinu B činile su pacijentice koje su dobivale režim oralne D-manoze u dozi od 1 g tri puta dnevno, svakih 8 sati tijekom 2 tjedna, a nakon toga 1 g dva puta dnevno tijekom 22 tjedna. Aktivnost D-manoze najbolja je kada urin ima neutralan pH, stoga se pacijentice uputilo da mjere pH mokraće pomoću pH mjernih trakica i koriste oralni natrijev bikarbonat u dozi od 250 mg dva puta dnevno ili kalijev citrat 1 g dva puta dnevno kao sredstva za alkalizaciju ukoliko bi pH bio u rasponu $\text{pH} < 7$. U svakoj skupini bilo je po 30 pacijentica, skupina A je prvo dobivala antibiotik, a skupina B D-manozu. Prijelazna točka bila je u 24. tjednu u obje skupine A i B kada su pacijentice iz skupine A prešle u skupinu B i pacijentice iz skupine B prešle u skupinu A. U analizu ishoda liječenja i nuspojava uključeni su podaci pacijentica iz obje skupine koje su imale simptomatsku infekciju mokraćnog sustava i vratile se na barem jedan kontrolni pregled. Bakteriurija sa simptomima infekcija mokraćnog sustava u ovoj studiji definirana je kao značajna ako je urinokultura bila pozitivna s najmanje 100 000 uropatogena po mililitru mokraće. Urinokulture su ponovljene kad god bi se pojavili simptomi tijekom provođenja studije i onda još jednom na kraju studije.

Proteklo vrijeme do recidiva, odnosno rekurentne infekcije mokraćnog sustava zabilježeno je za svaku pacijenticu i korišteno za usporedbu dvaju različitih terapijskih skupina A i B, a praćenje studije vođeno je kroz 12 mjeseci. Primarni ishod studije bio je parametar vremena do ponovnog recidiva, stoga se za usporedbu antibiotske terapije i terapije D-manozom primarno koristio parametar proteklog vremena do prvog recidiva infekcije mokraćnog sustava. Sekundarni ishodi bili su bol i hitnost mokrenja koje su pacijenti bilježili pomoću VAS skale¹ tijekom epizoda infekcija mokraćnog sustava. U studiju je ukupno bilo uključeno 60 pacijentica između 22 i 54 godina koje su se javile sa simptomima infekcije mokraćnog sustava. Uvidom u rezultate, možemo vidjeti da je značajna razlika u proteklom vremenu za ponovni razvoj infekcije kod skupine koja je uzimala antibiotik i skupine koja je uzimala D-manozu. Nakon inicijalne antibiotske terapije, sve pacijentice su imale negativnu urinokulturu 1 tjedan nakon terapije. Nakon toga praćeno je i bilježeno vrijeme do pojave prvog recidiva te je srednje vrijeme do pojave prve infekcije mokraćnog sustava za skupinu na antibiotskoj terapiji iznosilo 52,7 dana. Kod skupine koja je kao terapiju uzimala D-manozu srednje vrijeme do pojave prvog recidiva iznosilo je 200 dana. Možemo uvidjeti da je razlika srednjeg vremena do pojave prvog recidiva za skupinu na antibiotskoj terapiji i skupinu koja je uzimala D-manozu statistički značajna. Od 60 pacijentica, njih 45 (75%) imalo je 1 recidiv tijekom 24-tjedne antibiotske terapije, njih 10 (16,6%) imalo je 2 recidiva, a 5 pacijentica (8,3%) od ukupno 60 nije imalo zabilježen recidiv infekcije mokraćnog sustava tijekom 24-tjedne terapije antibiotikom. Tijekom 24-tjedne terapije D-manozom, od ukupno 60 pacijentica, njih 12 (20%) je imalo pozitivan nalaz urinokulture, dok je njih 48 (80%) bilo bez zabilježenih infekcija mokraćnog sustava. Zabilježeni rasponi pH vrijednosti urina tijekom studije iznosili su između 6,5 i 7,5. Sekundarni parametri koje se promatralo u ovoj studiji bili su bol i urgencija po VAS skali. Srednja vrijednost boli prema VAS skali prije terapije D-manozom iznosila je 4,4, dok je ta vrijednost nakon terapije iznosila u prosjeku 2,2. Srednja vrijednost za urgenciju prema VAS skali prije terapije iznosila je 4,6 te je pala na vrijednost 2,6 nakon provedene terapije D-manozom. Srednja vrijednost uriniranja tijekom 24 h spustila se sa 7,1 prije terapije D-manozom na 4,7 nakon provedene terapije. Sve razlike u vrijednostima primarnih i sekundarnih ishoda prije i poslije provedene terapije statistički su značajne. Nasumičnom usporedbom rezultata dobivenih nakon terapije D-manozom i nakon terapije antibiotikom, možemo vidjeti kako D-manozu predstavlja iznimno kvalitetan preparat za liječenje i prevenciju infekcija mokraćnog sustava, kako akutnih, tako i onih rekurentnih. U ovoj studiji uspoređene su dvije različite metode liječenja rekurentnih infekcija mokraćnog sustava, međutim ono što u ovoj

¹VAS skala – engl. visual analogue scale, vizualno analogna skala korištena u epidemiologiji i kliničkim ispitivanjima za mjerenje intenziteta ili frekvencije boli, ali i različitih drugih simptoma.

studiji nije bilo prisutno je skupina koja bi za terapiju dobivala placebo. Razlog neprovođenja placebo kontroliranog unakrsnog istraživanja leži u tome što akutne infekcije mokraćnog sustava mogu rezultirati ozbiljnim kliničkim simptomima, uključujući i bol, stoga je ta skupina, zbog povećanog rizika od razvoja recidiva, isključena iz istraživanja. Nadalje, kontrolna skupina u ovoj studiji uzimala je terapiju antibiotika samo kroz tjedan dana u mjesecu, a ne svakodnevno iz razloga što se smatra da dugoročnom svakodnevnom primjenom antibiotika ubijamo i dobre bakterije vaginalne i gastrointestinalne flore što opet povećava rizik od pojava infekcija zbog narušavanja mikrobiote sustava. Iz tog razloga je odabran režim doziranja 7 dana mjesečno, a ne svakodnevno što ujedno preporučuju i ograničeni dokazi i prijašnja iskustva s propisivanjem profilaktičke terapije. Podatci iz ove studije ukazuju na to da D-manoza ima i preventivno i terapeutsko djelovanje, a također bi se dodatnim optimizacijama strukture u budućnosti mogle pojaviti molekule s još boljim terapeutskim i profilaktičkim svojstvima. U studiji nisu prijavljene nikakve ozbiljnije nuspojave svakodnevnim uzimanjem D-manoze kroz 6 mjeseci (Porru i sur., 2014).

Prikaz rezultata studija provedeno je isključivo za opisane 2 studije obzirom da samo one odgovaraju tematici (ciljanoj skupini ispitanica) ovog diplomskog rada i uzeti su u obzir pri navođenju zaključaka ovog rada. Kratki opis tih dvaju studija prikazan je u tablici prema PICO kriterijima za sažimanje preglednih radova (Tablica 4).

Tablica 4: Sažetak studija kroz PICO kriterije.

Studija	Pacijenti/populacija	Intervencija	Usporedba	Ishod
Kranjčec i sur., 2013.	Pacijentice starije od 18 godina (n=308)	Svakodnevno uzimanje D-manoze propisane doze.	Usporedba učinka D-manoze s nitrofurantoinom i neuzimanjem ikakve terapije	Broj rekurentnih cistitisa koji su se pojavljivali kod žena bio je iznimno viši kod skupine pacijentica koje nisu uzimale bilo kakav oblik profilakse u usporedbi s onim skupinama koje su uzimale D-manozu ili nitrofurantoin.
Porru i sur., 2014.	Pacijentice starosti između 22 i 54 godina (n=60)	Svakodnevno uzimanje D-manoze propisane doze.	Usporedba učinka D-manoze sa sulfometoksazolom i trimetoprimom	Kod pacijentica na antibiotskoj terapiji, vrijeme proteklo do ponovne epizode cistitisa od kraja uzimanja profilaktičke terapije iznosilo je u prosjeku 52.7 dana, dok je za D-manozu vrijeme proteklo do ponovne epizode akutnog cistitisa 200 dana.

5. ZAKLJUČCI

Uvidom u rezultate i podatke iz dostupnih studija, možemo zaključiti da je D-manoza učinkovit dodatak prehrani kod liječenja i prevencije nekompliciranih, izvanbolničkih cistitisa i infekcija mokraćnog sustava u žena reproduktivne dobi (Porru i sur., 2014; Kranjčec i sur., 2013). Nadalje, mehanizam djelovanja D-manoze djeluje tako da ne ubija bakterije u mokraćnom sustavu, već visokim afinitetom vezanja za vezna mjesta FimH adhezina na pilama bakterija sprječava njihovo vezanje za uroepitel i time uzrokuje njihovo ispiranje iz mokraćnog sustava. Uzimajući u obzir mehanizam djelovanja i rezultate iz studija, također se može zaključiti da postoji korelacija s dozom uzetog pripravka D-manoze i učinka na mokraćni sustav. Više doze D-manoze (3-4 g dnevno podijeljeno u 2 ili 3 doze) preporučuju se u akutnim fazama infekcije zbog veće količine bakterija u mokraćnom sustavu koje je potrebno obložiti D-manozom i onemogućiti daljnje naseljavanje i razmnožavanje bakterija. Manje doze D-manoze (2 g D-manoze dnevno, uzete kao jedna ili više doza u danu) preporučuju se u prevenciji rekurentnih cistitisa i rekurentnih infekcija mokraćnog sustava jer u fazama između recidiva infekcije, broj bakterija nije toliko velik pa je dovoljna i manja doza D-manoze za ispiranje mokraćnog sustava i onemogućavanje daljnjeg vezanja bakterija za uroepitel. Iako je u studiji Porru i suradnici (2014) D-manoza u višim dozama prikazana i kao pogodna tvar u liječenju akutnih infekcija, više je vjerodostojnih rezultata prikazano za učinak D-manoze u profilaksi rekurentnih infekcija mokraćnog sustava u žena reproduktivne dobi. Pokazano je da D-manoza u usporedbi s antibioticima nitrofurantoinom i kombinacijom sulfometoksazola i trimetoprima ima statistički značajnu razliku u vremenu do pojave recidiva infekcije kod žena koje u anamnezi imaju rekurentne infekcije mokraćnog sustava. Rezultati studija pokazuju kako dugoročna svakodnevna upotreba D-manoze produljuje period bez ponovnih epizoda infekcija u usporedbi s nitrofurantoinom i kombinacijom sulfometoksazola i trimetoprima. Dodatni pozitivni učinci D-manoze su minimalni broj prijavljenih nuspojava za vrijeme profilaktičke terapije, očuvanje crijevne i vaginalne mikrobiote što također doprinosi smanjenju vjerojatnosti invazije patogenih bakterija te nemogućnost razvoja antibiotske rezistencije na istu. Antibiotici, osim što ubijaju patogene bakterije prisutne u mokraćnom sustavu, uništavaju i crijevnu i vaginalnu mikrobiotu koja je iznimno važna za očuvanje imunosti i sprječavanje infekcija. Nadalje, prekomjerna i nerazumna primjena antibiotika uzrokuje antibiotsku rezistenciju čime se

smanjuje sami učinak antibiotika i povećava vjerojatnost od ponovnih recidiva infekcije s neuspješnim ishodom liječenja. U ovom koraku, iznimno veliku ulogu ima farmaceut kao najdostupniji zdravstveni djelatnik i posljednja karika edukacije pacijenata o pravilnom uzimanju i potrošnji lijekova. Važnost farmaceuta u skrbi pacijenta, približavanja njegove terapije i odabira neinvazivne, a učinkovite metode prevencije od ponovnog nastanka bolesti doprinosi smanjenju antibiotske rezistencije, poboljšanju životnog stila pacijenta te smanjenju pritiska na ostale grane zdravstvenog sustava.

Iako rezultati studija govore u prilog učinku D-manoze kod liječenja i prevencije infekcija mokraćnog sustava, prema GRADE (engl. *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*) radnoj grupi (Atkins i sur., 2004), dostupni podatci proizašli su iz malih randomiziranih ispitivanja s niskom metodološkom kvalitetom koji D-manozu svrstavaju u skupinu II. po razini dokaza (Vidjeti Prilog 1 u poglavlju Prilozi). Usporedbom prikazanih dvaju studija, prospektivna, randomizirana i placebo kontrolirana studija Kranjčec i sur. iz 2013. godine zbog veće skupine ispitanika, kvalitetnije provedbe i postojanja placebo kontrolne skupine ima puno jaču razinu dokaza od studije Porru i sur. iz 2014. godine. Najveći doprinos toj razlici stvara izostavljanje placebo skupine iz studije Porru i suradnici iz 2014. godine gdje autori navode da placebo skupinu nisu uvodili u istraživanje zbog prevelike vjerojatnosti pojave simptoma infekcija mokraćnog sustava koji bi za ispitanike studije bili iznimno neugodni s potencijalnim komplicirajućim ishodima. Potrebna su daljnja istraživanja i provođenje većih, novijih i kvalitetnijih studija za povećanje razine dokaza i potvrdu učinkovitosti u liječenju i prevenciji kako rekurentnih, tako i akutnih infekcija mokraćnog sustava. U Republici Hrvatskoj, D-manoza se i dalje vodi kao dodatak prehrani što predstavlja veliki problem pri odabiru kvalitetno doziranog pripravka obzirom da dodatci prehrani ne prolaze većinu testova koji se provode na pripravcima registriranim kao biljni lijek koji onda ujedno i garantiraju propisanu dozu i kvalitetu pripravka.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

AML – antimikrobni lijekovi

AMR – antimikrobna rezistencija

ASB – asimptomatska bakteriurija

Asn135 – asparagin 135

Asp140 – asparaginska kiselina 140

Asp47 – asparaginska kiselina 47

Asp54 – asparaginska kiselina 54

CFU – engl. *colony-forming units*, hrv. jedinice koje tvore kolonije

CONSORT – engl. *consolidated standards of reporting trial*, hrv. konsolidirani standardi izvješćivanja o ispitivanjima ili studijama

E. coli – bakterija *Escherichia coli*

FimH – bakterijski adhezijski protein lociran na fimbrijama bakterije *Escherichia coli*

Gly133 – glicin 1133

GRADE – engl. *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*, hrv. Ocjene Preporuke, Procjene, Razvoja i Evaluacije

IMS - infekcije mokraćnog sustava

ISKRA – Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske

iv. – lat. *intravenous*, hrv. intravenska primjena

NSK – Nacionalna i sveučilišna knjižnica

pH – engl. *potential of hydrogen*, hrv. potencijal vodikovih iona, mjera za koncentraciju vodikovih iona i mjera za kiselost, bazičnost i neutralnost

Phe1 – fenilalanin 1

PICO – engl. P (*patient, problem, population*), I (*intervention*), C (*comparison*), O (*outcome*), hrv. P (pacijent, problem, populacija), I (intervencija), C (usporedba), O (ishod)

po. – lat. *per os*, hrv. primjena na/kroz usta (peroralna primjena)

UPEC – engl. *uropathogenic Escherichia coli*, hrv. uropatogena *Escherichia coli*

UPIa – uroplakin Ia

VAS – engl. *visual analogue scale*, hrv. vizualna analogna skala

WHO – engl. *World Health Organization*, hrv. Svjetska zdravstvena organizacija

7. LITERATURA

Ala-Jaakkola R, Laitila A, Ouwehand AC, Lehtoranta L. Role of D-mannose in urinary tract infections - a narrative review. *Nutr J*, 2022, 22;21(1):18.

Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent urinary tract infections management in women. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2013, 13(3):359-367.

Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W i sur. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 1:336.

Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, Hickling D, Kapoor A, Kenton KS, Kaufman MR, Rondonina MA, Stapleton A, Stothers L, Chai TC. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol*, 2019, 202(2):282-289.

Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S i sur. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J*, 2004, 328 (7454):1490.

Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R i sur. The safety of quinolones-a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 143:75-8.

Cooper TE, Teng C, Howell M, Teixeira-Pinto A, Jaure A, Wong G. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2022, 8(8):CD013608.

Crocetto F, Balsamo R, Amicuzi U, De Luca L, Falcone A, Mirto BF, Giampaglia G, Ferretti G, Capone F, Machiella F i sur. Novel Key Ingredients in Urinary Tract Health — The Role of D-mannose, Chondroitin Sulphate, Hyaluronic Acid, and N-acetylcysteine in Urinary Tract Infections (Uroial PLUS®). *Nutrients*, 2023, 15, 3573.

Ćosić I, Ćosić V. Komplikirane infekcije mokraćnog sustava u odraslih. *Acta Med Croatica*, 2016, 70, 249-255.

De Nunzio C, Bartoletti R, Tubaro A, Simonato A, Ficarra V. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Uncomplicated Cystitis: State of the Art and Future Perspectives. *Antibiotics*, 2021, 10(4):373.

Eells, SJ, Bharadwa, K, McKinnell, JA, and Miller, LG. Recurrent urinary tract infections among women: comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a Markov chain Monte Carlo model. *Clin Infect Dis*, 2014, 58, 147–160.

Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infections in women. *N Engl J Med*, 2003, 349: 259-266 .

Foxman, B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*, 2010, 7, 653–660.

Hilgart J, Miles C, Chase J. How to present an informative summary of findings table for systematic reviews of interventions: a tutorial. *Cochrane Ev Synth*, 2024, 2:e12093.

Hudson RE, Job KM, Sayre CL, Krepkova LV, Sherwin CM, Enioutina EY. Examination of Complementary Medicine for Treating Urinary Tract Infections Among Pregnant Women and Children. *Front Pharmacol*, 2022, 13:883216.

Konesan J, Liu L, Mansfield KJ. The Clinical Trial Outcomes of Cranberry, D-Mannose and NSAIDs in the Prevention or Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Systematic Review. *Pathogens*, 2022, 11(12):1471.

Kosalec I, suradnici. Antimikrobna rezistencija – izazovi i rješenja. Samobor, *Bones-digitalni marketing*, 2021, str. 96.

Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*, 2014, 32(1):79-84.

Kyriakides R, Jones P, Somani BK. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Focus*, 2021, 1166-1169.

Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL and Sutcliffe S. (2020). D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet.Gynecol*, 2020, 223-265.

Loebstein R, Addis A, Ho E, i sur. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42:1336-9.

Nalliah S, Fong JSH, Yi Thor AY, Lim OH. The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: A network meta-analysis. *Indian J Urol*, 2019, 35(2):147-155.

Nicolle LE, Bradley S, Colgan R i sur. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *ClinInfect*, 2005, 5:643-54.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD i sur. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021, 372:n71.

Parazzini F, Ricci E, Fedele F, Chiaffarino F, Esposito G, Cipriani S. Systematic review of the effect of D-mannose with or without other drugs in the treatment of symptoms of urinary tract infections/cystitis (Review). *Biomed Rep*, 2022, 17(2):69.

Pine SH. Organska kemija. Zagreb, Školska knjiga, 1994, str. 758-781.

Porru, D. i sur., Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot. *J clin Urol*, 2014, 7 (3) 208-213.

Sažetak dokaza i preporuka za antibiotsku terapiju kod nekomplikiranih cistitisa, 2024, <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>, pristupljeno 28. travnja 2024.

Scaglione F, Musazzi UM, Minghetti P. Considerations on D-mannose Mechanism of Action and Consequent Classification of Marketed Healthcare Products. *Front Pharmacol*, 2021, 12:636377.

Schaefer AJ. Infectious of the urinary tract. *Campbell Walsh Urology*, 2007, 254- 265.

Smelov V, Naber K, Truls E, Bjerklund J. Improved classification of urinary tractinfection: future considerations. *European Urology Supplements*, 2016, 15(4):71-80.

Šerek V, Andrašević AT, Andrašević S, Markotić A, Šerek V. Antimikrobno liječenje: profilaksa infekcije mokraćnog sustava odraslih osoba. *Medicus* 2006, 15(2): 251-256.

Škerk V, Andrašević AT, Andrašević S, Sušić E, Mlinarić AM, Mađarić V i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava- hrvatske nacionalne smjernice. *Liječ Vjesn*, 2009, 131: 105-118.

Što je Field-Weighted čimbenik citiranja, 2021., <https://www.wiley.com/en-us/network/publishing/research-publishing/editors/what-is-field-weighted-citation-impact>, pristupljeno 5. srpnja 2024.

Tan CW, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J*, 2016, 57(9):485-490.

Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(4):821-828.

Yamamoto S, Ishikawa K, Hayami H, Nakamura T, Miyairi I, Hoshino T, Hasui M, Tanaka K, Kiyota H, Arakawa S. JAID/JSC Guidelines for Clinical Management of Infectious Disease 2015 - Urinary tract infection/male genital infection. *J Infect Chemother*, 2017, 23(11):733-751.

8. SAŽETAK / SUMMARY

U suvremenoj medicini, infekcije mokraćnog sustava i dalje predstavljaju iznimno velik ekonomski i socijalni teret na zdravstveni sustav, a nerazumnim propisivanjem antibiotika pridonosi se povećanju antibiotske rezistencije kao i smanjenju njihove učinkovitosti, što također predstavlja jedan od najvećih problema suvremene medicine. Uzimajući u obzir sve te podatke, možemo zaključiti da budućnost liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava kod osoba ženskog spola, koje od istih i puno češće obolijevaju, moramo potražiti u učinkovitim alternativnim metodama, odnosno zamjenama za antibiotike. Nadalje, u smjernicama Europskog urološkog društva, najmanje je riječi i dokaza o učinku D-manoze što je ujedno i obraloženje odabira navedene teme. Pretragom literaturnih podataka i studija o učinkovitosti D-manoze kao monoterapije u liječenju i prevenciji rekurentnih IMS kod žena reproduktivne dobi, može se zaključiti da je D-manoza učinkovita kako u liječenju, tako i u prevenciji od ponovnih epizoda infekcija mokraćnog sustava, odnosno nekompliciranih cistitisa. Obzirom da je, za daljnje zaključke i potvrde s visokim razinama dokaza, potrebno provesti više preciznijih studija s većim brojem ispitanica, D-manoza se još uvijek vodi kao dodatak prehrani i za sada nema registriranih lijekova na bazi D-manoze, što je upitno sa strane kakvoće same tvari. Za temu ovog diplomskog rada pretražene su baze WoSCC i Scopus prema prilagođenim PRISMA smjernicama te su nakon probira studija koje obuhvaćaju temu ovog rada, studije opisane kroz PICO kriterije. Prema radnoj grupi GRADE, sve probrane studije korištene u evaluaciji dokaza D-manoze za ciljanu skupinu ispitanica isključivo su mala randomizirana ispitivanja s nižom metodološkom kvalitetom, stoga bi se razina dokaza D-manoze svrstala u skupinu II popisanih razina dokaza radne skupine GRADE. Zaključno, pacijente je potrebno educirati o upotrebi učinkovitih alternativnih metoda liječenja kojima bi se smanjila nerazumna potrošnja antibiotika i povećala svijest pacijenata o problemu antibiotske rezistencije. Upravo u tome svemu najveću ulogu može imati ljekarnik kao najdostupniji zdravstveni djelatnik koji bi na temelju znanstveno točnih i utvrđenih podataka, educirao građanke i građane o pravilnoj upotrebi terapije i razumnom pristupu liječenju.

In modern medicine, urinary tract infections continue to represent an extremely large economic and social burden on the health system, and the unreasonable prescription of antibiotics contributes to the increase of antibiotic resistance as well as to the reduction of their effectiveness, which is also one of the biggest problems of modern medicine. Considering all these data, we can conclude that the future of treatment and prophylaxis of urinary tract infections in women, who suffer from them much more often, must be found in effective alternative methods, i.e., substitutes for antibiotics. Furthermore, in the guidelines of the European Urological Society, there are only few words or evidence about the effect of D-mannose, which is also the main reason of choosing this topic. By searching literature data and studies on the effectiveness of D-mannose as monotherapy in the treatment and prevention of recurrent UTIs in women of reproductive age, it can be concluded that D-mannose is effective both in the treatment and in the prevention of repeated episodes of urinary tract infections, i.e., uncomplicated cystitis. Considering that, for further conclusions and confirmations with high levels of evidence, it is necessary to conduct more precise studies with a larger number of subjects, D-mannose is still used as a dietary supplement and for now there are no registered medicines based on D-mannose, which presents the questionable side of the quality of the substance itself. For the topic of this thesis, the WoSCC and Scopus databases were searched according to the adjusted PRISMA guidelines, and after selecting the studies that cover the topic of this thesis, the studies were described using the PICO criteria. According to the GRADE working group, all the selected studies used in the evaluation of the evidence of D-mannose for the target group of subjects are exclusively small, randomized trials with lower methodological quality, therefore the level of evidence of D-mannose would be classified in group II of the listed levels of evidence of the GRADE working group. In conclusion, patients need to be educated about the use of effective alternative treatment methods that would reduce the unreasonable consumption of antibiotics and increase patients' awareness of the problem of antibiotic resistance. In solving all the mentioned problems, the greatest role can be played by the pharmacist as the most accessible healthcare worker who, based on scientifically accurate and established data, would educate citizens about the correct use of therapy and a reasonable approach to treatment.

9. PRILOZI

Prilog 1: Razine dokaza prema GRADE radnoj grupi (Atkins i sur., 2004).

- I. Dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (niski potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti.
- II. Mala randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (niska metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti.
- III. Prospektivne kohortne studije.
- IV. Retrospektivne kohortne studije.
- V. Studije bez kontrolne skupine, izvješća o slučaju, mišljenja stručnjaka.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za mikrobiologiju
Schrottova 39, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

D-manoza u prevenciji nekomplikiranih rekurentnih izvanbolničkih cistitisa u žena reproduktivne dobi – stupanj dokaza

Patrik Kovačić

SAŽETAK

U suvremenoj medicini, infekcije mokraćnog sustava i dalje predstavljaju iznimno velik ekonomski i socijalni teret na zdravstveni sustav, a nerazumnim propisivanjem antibiotika pridonosi se povećanju antibiotske rezistencije kao i smanjenju njihove učinkovitosti, što također predstavlja jedan od najvećih problema suvremene medicine. Uzimajući u obzir sve te podatke, možemo zaključiti da budućnost liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava kod osoba ženskog spola, koje od istih i puno češće obolijevaju, moramo potražiti u učinkovitim alternativnim metodama, odnosno zamjenama za antibiotike. Nadalje, u smjernicama Europskog urološkog društva, najmanje je riječi i dokaza o učinku D-manoze što je ujedno i obraloženje odabira navedene teme. Pretragom literaturnih podataka i studija o učinkovitosti D-manoze kao monoterapije u liječenju i prevenciji rekurentnih IMS kod žena reproduktivne dobi, može se zaključiti da je D-manoza učinkovita kako u liječenju, tako i u prevenciji od ponovnih epizoda infekcija mokraćnog sustava, odnosno nekomplikiranih cistitisa. Obzirom da je, za daljnje zaključke i potvrde s visokim razinama dokaza, potrebno provesti više preciznijih studija s većim brojem ispitanica, D-manoza se još uvijek vodi kao dodatak prehrani i za sada nema registriranih lijekova na bazi D-manoze, što je upitno sa strane kakvoće same tvari. Za temu ovog diplomskog rada pretražene su baze WoSCC i Scopus prema prilagođenim PRISMA smjernicama te su nakon probira studija koje obuhvaćaju temu ovog rada, studije opisane kroz PICO kriterije. Prema radnoj grupi GRADE, sve prabrane studije korištene u evaluaciji dokaza D-manoze za ciljane skupine ispitanica isključivo su mala randomizirana ispitivanja s nižom metodološkom kvalitetom, stoga bi se razina dokaza D-manoze svrstala u skupinu II popisanih razina dokaza radne skupine GRADE. Zaključno, pacijente je potrebno educirati o upotrebi učinkovitih alternativnih metoda liječenja kojima bi se smanjila nerazumna potrošnja antibiotika i povećala svijest pacijenata o problemu antibiotske rezistencije. Upravo u tome svemu najveću ulogu može imati ljekarnik kao najdostupniji zdravstveni djelatnik koji bi na temelju znanstveno točnih i utvrđenih podataka, educirao građanke i građane o pravilnoj upotrebi terapije i razumnom pristupu liječenju.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 42 stranica, 7 grafičkih prikaza, 4 tablica i 37 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: D-manoza, cistitis, infekcije mokraćnog sustava, cistitis kod žena

Mentor: **Dr. sc. Ivan Kosalec**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ivan Kosalec**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Petra Turčić, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2024.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Microbiology
Schrottova 39, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

D-mannose in the prevention of uncomplicated recurrent outhospital cystitis in women of reproductive age - level of evidence

Patrik Kovačić

SUMMARY

In modern medicine, urinary tract infections (UTIs) continue to represent an extremely large economic and social burden on the health system, and the unreasonable prescription of antibiotics contributes to the increase of antibiotic resistance as well as to the reduction of their effectiveness, which is also one of the biggest problems of modern medicine. Considering all these data, we can conclude that the future of treatment and prophylaxis of urinary tract infections in women, who suffer from them much more often, must be found in effective alternative methods, i.e., substitutes for antibiotics. Furthermore, in the guidelines of the European Urological Society, there are only few words or evidence about the effect of D-mannose, which is also the main reason of choosing this topic. By searching literature data and studies on the effectiveness of D-mannose as monotherapy in the treatment and prevention of recurrent UTIs in women of reproductive age, it can be concluded that D-mannose is effective both in the treatment and in the prevention of repeated episodes of urinary tract infections, i.e., uncomplicated cystitis. Considering that, for further conclusions and confirmations with high levels of evidence, it is necessary to conduct more precise studies with a larger number of subjects, D-mannose is still used as a dietary supplement and for now there are no registered medicines based on D-mannose, which presents the questionable side of the quality of the substance itself. For the topic of this thesis, the WoSCC and Scopus databases were searched according to the adjusted PRISMA guidelines, and after selecting the studies that cover the topic of this thesis, the studies were described using the PICO criteria. According to the GRADE working group, all the selected studies used in the evaluation of the evidence of D-mannose for the target group of subjects are exclusively small, randomized trials with lower methodological quality, therefore the level of evidence of D-mannose would be classified in group II of the listed levels of evidence of the GRADE working group. In conclusion, patients need to be educated about the use of effective alternative treatment methods that would reduce the unreasonable consumption of antibiotics and increase patients' awareness of the problem of antibiotic resistance. In solving all the mentioned problems, the greatest role can be played by the pharmacist as the most accessible healthcare worker who, based on scientifically accurate and established data, would educate citizens about the correct use of therapy and a reasonable approach to treatment.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 42 pages, 7 figures, 4 tables and 37 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *D-mannose, cystitis, urinary tract infections, cystitis in women*

Mentor: **Ivan Kosalec, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Ivan Kosalec, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Petra Turčić, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2024.