SUPLEMEN
Volume 15, Suplemen, 2023
https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp

HIJP : HEALTH INFORMATION JURNAL PENELITIAN

Peran Cranberry Terhadap Rekurensi Infeksi Saluran Kemih: Sebuah Review

Audina Aliansa Dimas Tara[1*], Bella Chechelia Tambunan[2], Gita Khusnul Khatimah[3], Aurora Rahyu Pasya[4], Kezia Susanti[5]

[1]Universitas Tarumanagara, Indonesia; aliansaaja@gmail.com
[2]Universitas Tarumanagara, Indonesia; bchechelia@gmail.com
[3]Universitas Tarumanagara, Indonesia; gitakhusnul.k@gmail.com
[4]Universitas Tarumanagara, Indonesia; aurorarahyup@gmail.com
[5]Universitas Tarumanagara, Indonesia; keziasusanti18@gmail.com

*(Korespondensi e-mail: aliansaaja@gmail.com)

ABSTRAK

Infeksi saluran kemih (ISK) berulang didefinisikan sebagai setidaknya tiga episode ISK dalam dua belas bulan, atau setidaknya dua episode dalam enam bulan. Menurut World Health Organization (WHO), penyakit infeksi saluran kemih (ISK) adalah penyakit infeksi kedua tersering dan sebanyak 8,3 juta kasus dilaporkan per tahun. Terdapat banyak faktor yang dapat mempengaruhi perkembangan dan kekambuhan ISK. Wanita yang pernah mengalami ISK berulang memiliki resiko lebih tinggi dibandingkan mereka yang tidak pernah terdiagnosis ISK. Antibiotik merupakan tatalaksana profilaksis pada ISK berulang. Namun ada alternatif yang tersedia, seperti cranberry, probiotik, dan obat tradisional cina. Cranberry merupakan alternatif yang dapat dipilih dalam pencegahan ISK di era tingginya angka resistensi terhadap antibiotik dan ISK berulang. Cranberry bekerja terutama dengan mencegah perlekatan pili tipe 1 dan strain p-fimbriae ke epitel saluran kemih. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui manfaat penggunaan cranberry terhadap ISK berulang serta efektivitas penggunaan cranberry terhadap profilaksis terjadinya ISK berulang dibandingkan dengan antibiotik profilaksis. Metode penelitian ini merupakan literature review dengan pencarian dan pemilihan literatur-literatur yang diterbitkan dalam rentang 10 tahun terakhir kemudian telah dilakukan seleksi jurnal dengan kriteria akses terbuka dan yang memenuhi didapatkan 47 jurnal. Hasil penelitian menunjukkan jus Cranberry dikatakan dapat menurunkan pH urin untuk mengobati ISK dan memiliki zat proanthocyanidins sehingga mencegah perlekatan bakteri dalam saluran kemih. Studi lain melaporkan bahwa konsentrasi asam hipurat dalam urin tidak cukup untuk efek antibakteri. Selain itu beberapa studi menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara penggunaan produk Cranberry dengan pasien yang menerima placebo. Sehingga konsumsi ekstrak Cranberry ini tidak dapat menggantikan antibiotik saat terjadi ISK yang sedang aktif. Konsumsi ekstrak cranberry dapat disarankan untuk terapi tambahan pada ISK yang sedang aktif, maupun sebagai profilaksis ISK berulang, namun harus tetap bersamaan dengan antibiotik..

Kata kunci: infeksi saluran kemih berulang, ISK, cranberry, antibiotik profilaksis.

Abstract

Recurrent urinary tract infection (UTI) was defined as at least three episodes of UTI within twelve months, or at least two episodes within six months. According to the World Health Organization (WHO), urinary tract infection (UTI) is the second most common infectious disease and as many as 8.3 million cases are reported per year. There are many factors that can influence the development and recurrence of a UTI. Women who have had a recurrent UTI have a higher risk than those who have never been diagnosed with a uti. Antibiotics are a prophylactic treatment for recurrent UTIs. However there are alternatives available, such as cranberries, probiotics, and traditional Chinese medicine. Cranberry is an alternative that can be selected in the prevention of UTI in an era of high

rates of antibiotic resistance and recurrent UTI. Cranberries work mainly by preventing the attachment of type 1 pili and p-fimbriae strains to the epithelium of the urinary tract. This study aims to determine the benefits of using cranberries for recurrent UTIs and the effectiveness of using cranberries for prophylaxis of recurrent UTIs compared to prophylactic antibiotics. This research method is a literature review by searching and selecting literature published in the last 10 years and then selecting journals with open access selection and 47 journals that fulfill this are obtained. The results showed that cranberry juice can lower urine pH to treat UTIs and has proanthocyanidins that prevent bacteria from sticking to the bladder. Another study reported that the concentration of hippuric acid in urine is insufficient for antibacterial effect. In addition, several studies stated that there was no significant difference between the use of cranberry products and patients who received a placebo. So consumption of Cranberry extract cannot replace antibiotics when an active UTI occurs. Consumption of cranberry extract can be recommended for additional therapy for active UTIs, as well as for recurrent ISK prophylaxis, but must be kept together with antibiotics.

Keywords: *Recurrent Urinary Tract Infection, UTI, Cranberry, Antibiotic Prophylaxis.*

PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan infeksi yang terjadi pada traktus urinarius. Berdasarkan letak anatominya, ISK dikategorikan menjadi infeksi saluran kemih bagian atas dan bawah. ISK dikategorikan sebagai pielonefritis dan infeksi ginjal ketika mengenai bagian atas saluran kemih (ureter dan parenkim ginjal), dan sebagai sistitis dan uretritis ketika mengenai kandung kemih atau uretra (saluran infeksi bawah) (Yani et al., 2022). Kemudian, ISK berulang didefinisikan sebagai setidaknya tiga episode ISK dalam dua belas bulan, atau setidaknya dua episode dalam enam bulan. ISK berulang dapat dibagi menjadi ISK re-infeksi dan ISK persisten (Caldas et al., 2018). ISK re-infeksi didefinisikan sebagai ISK yang timbul oleh mikroorganisme yang berbeda setelah pengobatan yang adekuat atau selesai pengobatan. Sedangkan ISK persisten merupakan ISK yang timbul dalam periode pengobatan maupun setelah selesai pengobatan dengan mikroorganisme yang sama (Shabbir et al., 2022).

Menurut World Health Organization (WHO), penyakit infeksi saluran kemih (ISK) adalah penyakit infeksi kedua tersering secara global yang terjadi setelah infeksi saluran pernafasan dan sebanyak 8,3 juta kasus dilaporkan per tahun (Khabipova et al., 2022). Berdasarkan data Departemen Kesehatan Republik Indonesia penderita infeksi saluran kemih di Indonesia berjumlah 90-100 kasus per 100.000 penduduk per tahun atau sekitar 180.000 kasus per tahun. Insiden kasus infeksi saluran kemih di indonesia terbilang masih cukup tinggi dikarenakan penderita infeksi saluran kemih di indonesia diperkirakan mencapai 222 juta jiwa (Maugeri et al., 2022).

Pada kasus ISK, puncak insidensi infeksi terjadi pada wanita muda yang aktif secara seksual yang berusia 18 hingga 24 tahun. Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) adalah agen etiologi utama untuk sebagian besar infeksi ISK yang menyebabkan sekitar 85% sistitis, tetapi bakteri Gram-negatif lainnya, seperti Klebsiella pneumoniae, dan beberapa kokus Gram-positif, seperti spesies staphylococcal dan enterococcal juga terlibat dalam etiopatogenisitas infeksi saluran kemih. Infeksi polimikrobial yang melibatkan bakteri Gram-positif mungkin juga berdampak pada kejadian kasus ISK (González de Llano et al., 2020).

Rute infeksi pada ISK adalah infeksi ascenden dari vagina, perineum atau daerah perianal dengan adanya kolonisasi uropatogen di vagina yang ditandai dengan penggantian laktobasilus penghasil hidrogen peroksida dengan E. coli (Jurikova et al., 2018). Cranberry memiliki kandungan antioksidan yang tinggi dibandingkan buah beri lainnya. Cranberry mengandung senyawa polifenol, seperti flavonoid, katekin, dan asam fenolik yang dapat memicu berbagai efek biologis, seperti antioksidan, modulasi aktivitas enzim, dan efek

pengaturan ekspresi gen yang berhubungan dengan efeknya sebagai agen antibakterial, antivirus, antimutagenik, dan antikarsinogenik (Meena et al., 2021). Cranberry juga mengandung proanthocyanidins tipe A (PACs), yang dapat menghambat kepatuhan fimbriae P dari E. coli ke reseptor sel uroepitel. Buah ini banyak dikonsumsi dalam bentuk kering dan digunakan dalam beberapa produk seperti jus, sereal dan coklat Beberapa penelitian telah dilakukan yang membandingkan produk cranberry dengan plasebo atau tanpa pengobatan (Batura et al., 2020). Dalam penelitian yang dilakukan Kontiokari dan rekan13, kombinasi jus cranberry-lingonberry memberikan angka lebih rendah dalam rekurensi ISK dibanding dengan grup yang diberi Lactobacillus dan grup kontrol (Sihra et al., 2018). Cranberry mengandung karbohidrat kompleks dan gula, salah satunya adalah D-mannose yang terbukti dapat menghambat perlekatan uropatogen E. coli pada beberapa percobaan in vitro. Kandungan vitamin C, fruktosa, dan pH cranberry yang rendah dipercaya dapat memberikan efek antibakterial yang ditemukan pada percobaan tikus (Valente et al., 2022).

Saat ini, pencegahan rekurensi dan tatalaksana ISK berfokus pada penggunaan antibiotik. Penggunaan antibiotik ini berakibat pada tingginya angka resistensi, sehingga banyak penelitian yang meneliti pengobatan adjuvan lain seperti buah cranberry, yang dapat membantu pencegahan terjadinya rekurensi ISK (Fisher et al., 2018). Berdasarkan hal tersebut, peneliti merangkum beberapa studi literatur mengenai manfaat penggunaan cranberry terhadap rekurensi ISK serta efektivitas penggunaan cranberry terhadap profilaksis terjadinya ISK berulang.

METODE

Penulis melakukan pencarian dan pemilihan literatur-literatur terkait topik peran cranberry terhadap rekurensi infeksi saluran kemih dengan kata kunci cranberry, antibiotic prophylaxis, recurrence, prevention, urinary tract infection.

Sumber literatur yang digunakan, yaitu Google Scholar, PubMed, EBSCO, Science Direct, Medline, Hindawi, Cochrane yang diterbitkan dalam rentang 10 tahun terakhir (2013-2023). Dari hasil pencarian jurnal berdasarkan kata kunci, dilakukan seleksi jurnal dengan kriteria akses terbuka dan yang memenuhi didapatkan 47 jurnal. Penulisan dimulai dengan melakukan peninjauan isi dari setiap literatur yang memenuhi kriteria penulis, melakukan tukar pikiran, dan pemeriksaan silang dengan sumber-sumber primer lainnya (Moussa et al., 2020).

Hasil diskusi disusun dalam sebuah format yang terorganisir mulai dari definisi, faktor resiko infeksi saluran kemih, peran, efektivitas, dan implementasi profilaksis cranberry pada rekurensi infeksi saluran kemih (Pannek, 2020).

HASIL

Konsumsi produk *cranberry* baik sediaan jus maupun kapsul setiap hari telah dikenal sebagai cara untuk mencegah ISK. Jus *cranberry* dapat menurunkan pH urin yang baik untuk pengobatan ISK, hal ini dikaitkan dengan pembentukan asam hipurat melalui metabolisme asam kuinat yang ada dalam produk *Cranberry*. Tetapi studi lainnya melaporkan bahwa konsentrasi asam hipurat dalam urin tidak cukup untuk efek antibakteri. Selanjutnya, proanthocyanidins yang terdapat dalam produk *Cranberry* dilaporkan menghambat pengikatan P-fimbriae sel uroepithel *E. coli*, yang mencegah perlekatan bakteri dalam saluran kemih. Beberapa studi menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara penggunaan produk *Cranberry* dengan pasien yang diberi minuman plasebo, karena dalam hasil akhir tetap didapatkan adanya bakteriuria dan tetap mengalami pyuria. Beberapa studi mengizinkan penggunaan *Cranberry* untuk pencegahan rekurensi ISK, tetapi penting untuk

diketahui bahwa belum ada bukti ilmiah yang konkrit dan manfaat yang terbukti. Pada studi ini, dinyatakan bahwa dokter tidak boleh mempromosikan dan menyarankan penggunaan *Cranberry* karena belum adanya bukti ilmiah terkait manfaat *cranberry*. Maka, harus mencakup penggunaan antimikroba yang lebih bijak untuk perawatan rekurensi ISK (Wagenlehner et al., 2018).

Cranberry dalam bentuk jus, selai, jeli dan saus merupakan sumber senyawa bioaktif yang sangat baik, terutama senyawa polifenol, yaitu flavonoid, anthocyanin, dan asam fenolik. Kandungan quercetin pada *cranberry* memberikan efek antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, antifungal, antikanker dan antibakterial. Antiinflamasi yang didapat dari *cranberry* dapat membantu dalam pencegahan dan pengobatan gangguan kardiovaskular dan beberapa jenis kanker. Efek antibakterial dan kardioprotektif didapatkan dari kandungan anthocyanins dan resveratrol, dimana resveratrol juga dapat memberikan efek antifungal. Proanthocyanidin memberi efek proteksi terhadap saluran kemih sehingga dapat mencegah terjadinya infeksi saluran kemih (Alsubaie & Barry, 2019).

Dosis yang disarankan dalam mengonsumsi ekstrak *Cranberry* untuk membersihkan saluran kemih adalah 36mg PAC dalam sediaan kapsul. Jika terdapat tanda dan gejala awal ISK, dapat mengonsumsi 2 kapsul pada waktu yang sama dalam 2 hari dan dilanjutkan dengan konsumsi 1 kapsul per hari dalam 26 hari. Pada pasien yang aktif berhubungan seksual, disarankan mengonsumsi 2 kapsul sebelum atau setelah berhubungan seksual, kemudian konsumsi 1 kapsul perhari dalam 3 hari selanjutnya. Tetapi, konsumsi ekstrak *Cranberry* ini tidak dapat menggantikan antibiotik saat terjadi ISK yang sedang aktif, dan disarankan untuk mengkombinasikan kapsul ekstrak *Cranberry* dengan antibiotik. Efek samping yang dapat terjadi pada konsumsi produk turunan *cranberry* yang mengandung proanthocyanidins antara lain reaksi alergi seperti ruam, gatal/bengkak pada wajah, lidah dan tenggorokan, pusing berputar, sulit bernapas, nyeri berkelanjutan atau rasa terbakar saat BAK, nyeri abdomen yang berat, diare, mual, muntah, hingga tanda adanya batu ginjal seperti terasa nyeri atau sulit berkemih, dan BAK berwarna merah atau merah muda. Pada wanita hamil tidak disarankan untuk mengonsumsi produk ini (Mantzorou & Giaginis, 2018).

Diskusi

Infeksi Saluran Kemih

ISK didefinisikan sebagai infeksi pada saluran kemih dengan kolonisasi bakteri >100.000 unit/mL. Gejala yang sering terjadi adalah nyeri berkemih *(dysuria)*, frekuensi buang air kecil, nokturia, perasaan buang air kecil yang tidak komplit (hestitancy), keinginan yang kuat untuk berkemih *(urgency)*, ketidaknyamanan pada suprapubik, dan bisa terdapat hematuria. ISK dapat terjadi secara asimtomatik dan simtomatik. ISK yang simtomatik diklasifikasikan menjadi sistitis, pyelonephritis dan urosepsis, dimana sindrom urosepsis adalah fase yang paling berbahaya. Berdasarkan tingkat keparahannya dibagi menjadi komplikata dan non-komplikata serta urosepsis. ISK non-komplikata disebut juga sebagai sistitis atau *lower-ISK* (Bono et al., 2022) **.** Terdapat juga kategori ISK recurrent dimana 2 episode dari acute bacterial cystitis dengan durasi gejala setidaknya 6 bulan atau 3 kali episode kambuh dalam 1 tahun. ISK berulang lebih sering terjadi pada populasi wanita (Kyriakides et al., 2021).

Faktor risiko untuk terjadinya ISK berulang pada populasi pre-menopause adalah frekuensi *sexual intercourse* , perubahan flora normal bakteri, riwayat ISK saat masih kecil atau riwayat keluarga yang mengalami ISK, serta golongan darah. Faktor risiko lain seperti kebiasaan setelah berhubungan seksual tidak melakukan miksi, pakaian dalam yang terlalu ketat, pemakaian cairan pembersih vagina, kebersihan serta status sirkumsisi dari pasangan seksualnya. Pada wanita yang sudah menopause, riwayat ISK pada saat sebelum menopause

meningkatkan rekurensi saat sudah menopause. Atrofi vulvovaginal juga merupakan faktor risiko ISK karena berhubungan dengan kadar estrogen, produksi glikogen dan kolonisasi *lactobacilli* sehingga dapat menurunkan kolonisasi patogen dengan produksi asam laktat melalui metabolisme glukosa yang dapat menurunkan pH vagina. Pemakaian kateter, inkontinensia urin juga meningkatkan risiko ISK (Asma et al., 2018).

Peran dan Cara Kerja *Cranberry*

Cranberry memiliki kandungan antioksidan yang tinggi dibandingkan buah beri lainnya. Buah ini banyak dikonsumsi *dalam* bentuk kering dan digunakan dalam beberapa produk seperti jus, sereal dan coklat. Tingginya konsentrasi polifenol pada *cranberry* memiliki hubungan dengan antibakterial, antivirus. Pada uji in vivo (percobaan pada hewan) terbukti bahwa ekstrak *cranberry* dapat mengurangi protein C-Reaktif dan interleukin proinflamasi, meningkatkan sintesis NO, mengurangi infeksi karena Helicobacter pylori, dan meningkatkan sensitivitas sel ß pankreas terhadap glukosa. Beberapa studi mengatakan bahwa 364 mg/hari merupakan konsentrasi polifenol minimal yang dianjurkan untuk mengurangi stres oksidatif, oksidasi lipid, dan mencegah pembentukan produk peroksidasi. polifenol memiliki mekanisme langsung yaitu dengan menghilangkan superoksida radikal dan ROS lainnya yang terdapat dalam organisme dan mekanisme tidak langsung yaitu dengan stimulasi pertahanan antioksidan endogen melalui stimulasi faktor transkripsi sehingga dapat melindungi tubuh dari stress oksidatif sehingga fungsi mitokondria dapat membaik yang ditandai dengan pembentukan ATP. *Cranberry* juga dapat menurunkan kolesterol LDL (LDL-C) dan kolesterol total, meningkatkan kolesterol HDL (HDL-C) dan fungsi endotel, serta meningkatkan kadar antioksidan plasma (Gaitonde et al., 2019).

Cranberry merupakan alternatif yang dapat dipilih dalam pencegahan ISK di era tingginya angka resistensi terhadap antibiotik dan rekurensi ISK. *Cranberry* yang dikonsumsi dapat berupa buah segar maupun dalam bentuk yang dikeringkan ataupun dalam bentuk lain seperti jus atau ekstrak *cranberry*. Buah segar *cranberry* memiliki kandungan bioaktif terbaik dibandingkan bentuk lain. Dalam studi in vitro yang melibatkan 39 wanita premenopause yang terkonfirmasi ISK dengan kultur, didapatkan bahwa 240mL jus *cranberry* dapat mencegah 80% adhesi *E. coli* dan efeknya berlangsung hingga 10 jam. Pada RCT yang membandingkan antara konsumsi 300 mL jus *cranberry* komersil (mengandung 36 mg proanthocyanidins) dengan plasebo pada 153 lansia wanita, didapatkan grup *cranberry* memiliki angka bakteriuria 42% lebih rendah dibanding grup plasebo, sehingga direkomendasikan untuk mengonsumsi jus *cranberry* 300 mL per hari (Smith et al., 2018).

Efektivitas *Cranberry* Dalam Mencegah Rekurensi ISK

Salah satu sifat *E. coli* adalah perlekatannya pada jaringan inang. Struktur protein utama yang terkait dengan fenomena ini adalah protein adhesin, berdasarkan bentuknya: pili atau fimbriae. Adhesi bakteri dilakukan dengan mengikat lektin yang terpapar pada permukaan sel fimbria pada jaringan inang. Pili adalah filamen kecil yang memungkinkan bakteri menempel pada jaringan inang. Protein ini dapat berupa mannose-resistant atau mannose-sensitive yang disebut pili tipe 1, yang dapat melekatkan bakteri pada urothelium. Strain *E. coli* yang lebih ganas, diisolasi dari pasien dengan pielonefritis dan ISK berulang, memiliki jenis fimbria lain, terutama p-fimbriae (pielonefritis fimbriae). Fimbriae ini berikatan dengan glikosfingolipid dari membran ganda lipid sel ginjal, yang mendahului invasi parenkim ginjal. *Cranberry* bekerja terutama dengan mencegah adhesi tipe 1 dan strain p-fimbriae (terutama dari *E. coli*) ke urothelium. adhesi ini dimediasi oleh dua komponen *cranberry* yaitu fruktosa, yang menghambat perlekatan fimbriae tipe 1, dan PAC, yang menghambat perlekatan p-fimbriae sehingga adhesi pada bakteri tidak dapat menginfeksi permukaan mukosa. Pengikatan ujung

fimbrial bakteri protein ke permukaan mukosa pada uroepithelium terjadi sebagai asosiasi reseptor-ligan spesifik yang disukai oleh interaksi hidrofobik. mekanisme senyawa *cranberry* juga bertindak sebagai analog reseptor yang secara kompetitif menghambat adhesi *E. coli* ke sel inang dengan mengikat ujung fimbrial. Mekanisme lain aktivitas *cranberry* adalah pengurangan in vitro ekspresi p-fimbriae di *E. coli* dengan mengubah konformasi molekul permukaan sehingga *cranberry* dapat menurunkan virulensi strain *E. coli*. PAC (proanthocyanidins) adalah bagian aktif dalam *cranberry* atau *cranberry* tipe A, bisa aktif di usus besar dan saluran kemih dengan mengikat isolat *E. coli* rektal uropatogenik dan mengubah tekanan seleksi bakteri di usus besar untuk mendukung strain non-adheren sehingga menjadikannya anti-adheren sebelum dimasukkan ke dalam saluran kemih. Sebagian besar penelitian berfokus pada *E. coli* uropatogenik tipe 1 dan *E. coli* p-fimbriated, tetapi ada banyak penelitian in vitro yang juga menunjukkan terhambatnya perlekatan bakteri padaProteus spp, P. aeruginosa, E. faecalis, S. aureus, S. typhimurium dan K. pneumoniae. Bahkan galur *E. coli* yang resistan terhadap berbagai obat menunjukkan penghambatan perlekatan pada sel uroepitel dengan adanya proanthocyanidin (Khan et al., 2019).

Menurut penelitian ini yang dilakukan uji kepada 213 orang tanpa adanya perbedaan *background* yang signifikan dari group A (*cranberry*) dan P (plasebo). Didapat pasien kambuh 32 dari 107 pada group A, dan 38 dari 106 dari group P. Pada uji 170 orang (52 orang usia <50 tahun, dan 118 orang >50 tahun) yang mengalami *acute cystitis uncomplicated* tidak ada perbedaan signifikan antara group A dan P pada usia <50 tahun namun ada perbedaan signifikan pada group A dan P pada uji >50 tahun. Sehingga didapatkan hasil bahwa jus *cranberry* memiliki efek pencegahan yang sedikit signifikan terhadap kekambuhan ISK. Selain itu, usia >50 tahun secara signifikan berhubungan dengan kekambuhan ISK; namun, riwayat kambuh ISK selama 1 tahun terakhir tidak berhubungan dengan kekambuhan ISK saat ini/dimasa mendatang. Hasil akhir dari efektivitas *cranberry* setelah melewati beberapa penelitian didapatkan 29.1% terjadi kekambuhan pada orang yang mengkonsumsi *cranberry* dan 49.2% kambuh pada pasien placebo. Pencegahan kekambuhan ISK dengan *cranberry* efektif pada pasien usia >50 tahun (A‘t Hoen et al., 2021).

Pada sebuah RCT double blind yang dilakukan pada 319 wanita dengan rata-rata usia 21 tahun, 240 mL jus *cranberry* yang diberikan dua kali sehari ternyata tidak memiliki efek signifikan untuk mencegah rekurensi ISK dibanding grup plasebo. Kemungkinan ini terjadi dikarenakan jus plasebo yang digunakan mengandung asam askorbat yang dapat mencegah rekurensi ISK. Pada studi lain yang menggunakan 120 mL dan 240 mL jus *cranberry* dan dibandingkan dengan plasebo pada 176 wanita premenopause yang memiliki riwayat ISK, tidak didapatkan perbedaan berarti dalam pencegahan ISK namun ditemukan adanya efek protektif terhadap frimbrie P *E. coli* pada grup wanita yang mengonsumsi jus *cranberry* (Sihra et al., 2018) . Efektivitas *cranberry* dalam pencegahan ISK masih di perdebatkan. Meskipun beberapa penelitian mengungkapkan *cranberry* tidak memberikan efek proteksi, namun 2 studi systematic review terbaru mengungkapkan bahwa *cranberry* dapat dijadikan pilihan alternatif untuk pencegahan ISK di populasi dewasa (Czajkowski et al., 2021). Pada satu penelitian RCT, dilakukan pemberian ekstrak *cranberry* proanthocyanidins dosis tinggi yang tersedia secara komersial (2 × 18,5 mg setiap hari) dan dosis rendah (2x1 gram) selama 24 minggu, dan menunjukkan hasil tidak ada perbedaan signifikan diantara keduanya dalam penurunan jumlah gejala infeksi saluran kemih namun mungkin proanthocyanidins dosis tinggi memiliki dampak pencegahan pada kekambuhan infeksi saluran kemih simtomatik pada wanita yang mengalami kurang dari 5 kasus infeksi per tahun. Peran *cranberry* dalam pencegahan rekurensi ISK diperantarai oleh proanthocyanidins yang terkandung dalam buahnya. Belum diketahui secara pasti dosis yang sebaiknya diberikan untuk mendapatkan

efek proteksi *cranberry* secara maksimal, namun studi Howel dkk merekomendasikan konsumsi proantocyanidins 72 mg setiap hari dapat memberikan efek proteksi yang lebih baik untuk mencegah ISK di wanita lansia. Kemampuan proteksi pada *cranberry* bila diukur melalui ratio hazard adalah 0.68 , jika dibandingkan dengan placebo dimana hal ini tidak berarti signifikan (paraphrase kalimatnya) sehingga perlu dilakukannya penelitian secara cohort yang mungkin lebih menunjukkan manfaat dari jus *cranberry* (Anger et al., 2019).

Perbandingan *Cranberry vs* Antibiotik Dalam Rekurensi ISK

Profilaksis rekurensi ISK biasanya menggunakan antibiotik. Namun ada pilihan lain yang tersedia, seperti *cranberry*, probiotik, dan obat tradisional cina. Antibiotik yang dipilih biasanya adalah kotrimoksazol atau nitrofurantoin yang diberikan selama 6 bulan. Pada penelitian RCT yang dilakukan pada wanita premenopause yang membandingkan antara efektivitas dan biaya pencegahan ISK dengan jus *cranberry* dan antibiotik trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) selama 12 bulan, terbukti bahwa *cranberry* kurang efektif mencegah rekurensi ISK dibanding dengan antibiotik. Dari segi biaya yang dikeluarkan selama 12 bulan, grup antibiotik memiliki biaya yang jauh lebih rendah dibanding grup *cranberry* dan memiliki angka kepuasan yang lebih tinggi. Pada systematic review yang melibatkan 16 clinical trials dengan 1426 anak usia neonatus hingga 18 tahun mengenai pencegahan ISK dengan intervensi non antibiotik, didapatkan *cranberry* efektif mencegah rekurensi ISK jika dibandingkan dengan plasebo dan tanpa pengobatan namun kurang efektif jika dibandingkan dengan antibiotik profilaksis (Anger et al., 2019).

Studi yang dilakukan oleh Murdo dkk yang melibatkan 137 wanita berusia >45 tahun mengenai efektivitas ekstrak *cranberry* (500 mg per hari) dan antibiotik dosis rendah (TMP-SMX) selama 6 bulan dalam pencegahan ISK berulang mendapatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan signifikan untuk kedua grup, namun *cranberry* memberikan efek samping lebih rendah dibandingkan antibiotik. Pada studi lain di 221 wanita dengan usai lebih muda yang mengalami ISK rekuren, membandingkan 500 mg kapsul *cranberry* dan pemberian TMP-SMX 480 mg per hari selama 12 bulan, mendukung teori pertama bahwa antibiotik lebih unggul dalam menurunkan angka rekurensi namun meningkatkan risiko resistensi antibiotik (Tache et al., 2022).

Uji coba secara acak yang dilakukan dari 1 Januari 2005 sampai 31 Agustus 2007 di Belanda yang telah disetujui oleh komite etik kedokteran dari 10 pusat yang berpartisipasi. Daftar Nomor Uji Coba Terkendali Acak Standar Internasional (ISRCTN 50717094). Pada wanita pra-menopause, berusia 18 tahun atau lebih melaporkan memiliki setidaknya 3 gejala ISK pada tahun sebelum pendaftaran memenuhi syarat. Jumlah target 280 peserta untuk uji coba ini (140 di setiap kelompok). Wanita diacak untuk konsumsi 12 bulan antara lain (1) 1 tablet dengan 480 mg TMP-SMX pada malam hari dan 1 kapsul plasebo dua kali sehari atau (2) 1 kapsul dengan ekstrak *cranberry* 500 mg (Cran-Max; Proprietary Nutritionals, Inc, Kearny, New Jersey) dua kali sehari dan 1 tablet plasebo pada malam hari. Jumlah PAC Tipe A dalam ekstrak *cranberry* adalah 9,1 mg/g. Hasil klinis setelah 12 bulan, rata-rata jumlah ISK pada kelompok *cranberry* lebih banyak daripada kelompok TMP-SMX tetapi perbedaan ini tidak signifikan secara statistik pada ambang konvensional 0,05 (perbedaan rata-rata 1,6, 95% CI -0,23 hingga 3,5). Wanita pada kelompok *cranberry* mengalami lebih sedikit QALY (Quality-Adjusted Life Year), dan merasa kurang puas dibandingkan dengan wanita pada kelompok TMP-SMX. Namun bila dilihat dari perhitungan interval kepercayaan 95%, perbedaan kedua kelompok tersebut tidak signifikan bila dilihat dari segi biaya, profilaksis dengan *cranberry* terhitung lebih mahal.

KESIMPULAN DAN SARAN

Cranberry bekerja terutama dengan mencegah adhesi tipe 1 dan strain p-fimbriae (terutama dari E. coli) ke urotelium. Adhesi ini dimediasi oleh dua komponen cranberry yaitu fruktosa, yang menghambat perlekatan fimbriae tipe 1, dan PAC (proanthocyanidins), yang menghambat perlekatan p-fimbriae sehingga adhesi pada bakteri tidak dapat menginfeksi permukaan mukosa. Cranberry dapat menurunkan pH urin yang baik untuk pengobatan ISK terkait dengan pembentukan asam hipurat melalui metabolisme asam kuinat yang ada dalam produk cranberry.

Cranberry dapat digunakan sebagai pendamping antibiotik profilaksis dalam upaya pencegahan angka kejadian ISK. Cranberry dapat menjadi pilihan sebagai pendamping antibiotik profilaksis yang efektif dalam upaya pencegahan angka kejadian ISK, serta dapat mengurangi risiko kekambuhan ISK tanpa komplikasi pada wanita tidak hamil. Penggunaan cranberry tanpa antibiotik profilaksis dinilai kurang efektif dalam pencegahan angka kejadian ISK.

DAFTAR PUSTAKA

A‘t Hoen, L., Bogaert, G., Radmayr, C., Dogan, H. S., Nijman, R. J. M., Quaedackers, J., Rawashdeh, Y. F., Silay, M. S., Tekgul, S., & Bhatt, N. R. (2021). Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *Journal of Pediatric Urology*, *17*(2), 200–207. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2021.01.037

Alsubaie, S. S., & Barry, M. A. (2019). Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge. *Kidney Research and Clinical Practice*, *38*(4), 441. https://doi.org/https://doi.org/10.23876%2Fj.krcp.19.091

Anger, J., Lee, U., Ackerman, A. L., Chou, R., Chughtai, B., Clemens, J. Q., Hickling, D., Kapoor, A., Kenton, K. S., & Kaufman, M. R. (2019). Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *The Journal of Urology*, *202*(2), 282–289. https://doi.org/https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000296

Asma, B., Vicky, L., Stephanie, D., Yves, D., Amy, H., & Sylvie, D. (2018). Standardised high dose versus low dose cranberry Proanthocyanidin extracts for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women [PACCANN]: a double blind randomised controlled trial protocol. *BMC Urology*, *18*, 1–7. https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12894-018-0342-7

Batura, D., Warden, R., Hashemzehi, T., & Figaszewska, M. J. (2020). Intravesical sodium hyaluronate reduces severity, frequency and improves quality of life in recurrent UTI. *International Urology and Nephrology*, *52*, 219–224. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11255-019-02315-x

Caldas, A. P. S., Coelho, O. G. L., & Bressan, J. (2018). Cranberry antioxidant power on oxidative stress, inflammation and mitochondrial damage. *International Journal of Food Properties*, *21*(1), 582–592. https://doi.org/https://doi.org/10.1080/10942912.2017.1409758

Czajkowski, K., Broś-Konopielko, M., & Teliga-Czajkowska, J. (2021). Urinary tract infection in women. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*, *20*(1), 40–47. https://doi.org/https://doi.org/10.5114/pm.2021.105382

Fisher, H., Oluboyede, Y., Chadwick, T., Abdel-Fattah, M., Brennand, C., Fader, M., Harrison, S., Hilton, P., Larcombe, J., & Little, P. (2018). Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a

randomised, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*, *18*(9), 957–968. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30279-2

Gaitonde, S., Malik, R. D., & Zimmern, P. E. (2019). Financial burden of recurrent urinary tract infections in women: a time-driven activity-based cost analysis. *Urology*, *128*, 47–54. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.01.031

González de Llano, D., Moreno-Arribas, M. V., & Bartolomé, B. (2020). Cranberry polyphenols and prevention against urinary tract infections: relevant considerations. *Molecules*, *25*(15), 3523. https://doi.org/https://doi.org/10.3390/molecules25153523

Jurikova, T., Skrovankova, S., Mlcek, J., Balla, S., & Snopek, L. (2018). Bioactive compounds, antioxidant activity, and biological effects of European cranberry (Vaccinium oxycoccos). *Molecules*, *24*(1), 24. https://doi.org/https://doi.org/10.3390/molecules24010024

Khabipova, N., Valeeva, L., Shaidullina, E., Kabanov, D., Vorobev, V., Gimadeev, Z., & Sharipova, M. (2022). *Antibiotic resistance of biofilm-related catheter-associated urinary tract isolates of Pseudomonas aeruginosa*. https://doi.org/https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2195627/v1

Khan, A., Jhaveri, R., Seed, P. C., & Arshad, M. (2019). Update on associated risk factors, diagnosis, and management of recurrent urinary tract infections in children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, *8*(2), 152–159. https://doi.org/https://doi.org/10.1093/jpids/piy065

Kyriakides, R., Jones, P., & Somani, B. K. (2021). Role of D-mannose in the prevention of recurrent urinary tract infections: evidence from a systematic review of the literature. *European Urology Focus*, *7*(5), 1166–1169. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.09.004

Mantzorou, M., & Giaginis, C. (2018). Cranberry consumption against urinary tract infections: clinical state-of-the-art and future perspectives. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, *19*(13), 1049–1063. https://doi.org/https://doi.org/10.2174/1389201020666181206104129

Maugeri, A., Lombardo, G. E., Cirmi, S., Süntar, I., Barreca, D., Laganà, G., & Navarra, M. (2022). Pharmacology and toxicology of tannins. *Archives of Toxicology*, *96*(5), 1257–1277. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00204-022-03250-0

Meena, J., Thomas, C. C., Kumar, J., Raut, S., & Hari, P. (2021). Non-antibiotic interventions for prevention of urinary tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pediatrics*, *180*(12), 3535–3545. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00431-021-04091-2

Moussa, M., Abou Chakra, M., Dellis, A., Moussa, Y., & Papatsoris, A. (2020). Pharmacotherapeutic advances for recurrent urinary tract infections in women. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *21*(16), 2011–2026. https://doi.org/https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1795128

Pannek, J. (2020). Prevention of recurrent urinary tract infections in neurourology. *European Urology Focus*, *6*(5), 817–819. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.01.015

Shabbir, F., Nisar, S., Ashraf, B., Ahmed, I., & Khan, H. (2022). Association of Various Factors with the Presence of Urinary Tract Infections Among Patients Suffering from Stroke. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, *72*(5), 1522–1525.

https://doi.org/https://doi.org/10.51253/pafmj.v72i5.7962

Sihra, N., Goodman, A., Zakri, R., Sahai, A., & Malde, S. (2018). Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, *15*(12), 750–776. https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41585-018-0106-x

Smith, A. L., Brown, J., Wyman, J. F., Berry, A., Newman, D. K., & Stapleton, A. E. (2018). Treatment and prevention of recurrent lower urinary tract infections in women: a rapid review with practice recommendations. *The Journal of Urology*, *200*(6), 1174–1191. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.04.088

Tache, A. M., Dinu, L. D., & Vamanu, E. (2022). Novel insights on plant extracts to prevent and treat recurrent urinary tract infections. *Applied Sciences*, *12*(5), 2635. https://doi.org/https://doi.org/10.3390/app12052635

Valente, J., Pendry, B. A., & Galante, E. (2022). Cranberry (Vaccinium macrocarpon) as a prophylaxis for urinary tract infections in women: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Journal of Herbal Medicine*, 100602. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.hermed.2022.100602

Wagenlehner, F., Wullt, B., Ballarini, S., Zingg, D., & Naber, K. G. (2018). Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, *18*(1), 107–117. https://doi.org/https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1359543

Yani, S. F., Indriarini, M. Y., & Barus, L. S. (2022). Gambaran Self Awareness Tentang Tindakan Vulva Hygiene Pada Wanita Dewasa Dalam Mencegah Infeksi Saluran Kemih. *Jurnal Kesehatan*, *10*(2), 50–67. https://journal.stikesborromeus.ac.id/index.php/jks/article/view/60