

# Keamanan *Cranberry* untuk Pencegahan Infeksi Saluran Kemih

**Terence Judian**

Rumah Sakit Umum Pluit, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Infeksi saluran kemih umum ditemukan dengan kejadian rekurensi tinggi. Pengobatan infeksi saluran kemih adalah dengan antibiotik, namun resistensi kuman terhadap antibiotik lini pertama mulai menjadi masalah kesehatan. *Cranberry* dapat mencegah adhesi kuman ke sel pejamu sehingga mencegah kejadian ISK. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan keamanan *cranberry* untuk pencegahan infeksi saluran kemih. Pencarian studi dari *database* elektronik yaitu Google Scholar, PubMed, dan ScienceDirect sesuai pertanyaan klinis dengan *framework* PICO. Studi dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Luaran yang diekstraksi adalah efektivitas dan keamanan *cranberry* untuk pencegahan ISK. Dari 8 studi yang ditelaah, 7 studi menemukan bahwa *cranberry* dapat mencegah kejadian ISK secara bermakna, sedangkan 1 studi tidak bermakna. Tiga studi menyatakan bahwa efek samping cenderung minimal. *Cranberry* dapat mencegah kejadian ISK dengan efek samping minimal. Kandungan PACs (*proanthocyanidins*) dalam *cranberry* dapat mencegah adhesi kuman, sehingga mencegah kolonisasi traktus urinarius. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis dan durasi pemberian *cranberry*.

**Kata Kunci:** *Cranberry*, PAC, pencegahan infeksi saluran kemih, *proanthocyanidin*.

## ABSTRACT

Urinary tract infection is a common disease with high recurrence. UTI is usually treated with antibiotics, however high bacteria resistance towards first-line antibiotic treatment is becoming a health issue. Cranberries have been shown to prevent the adhesion of bacteria to host cell, hence preventing UTI. This systematic review aimed to determine the effectivity and safety of cranberry for prevention of urinary tract infection. Systematic Review was done with search engine from Google Scholar, PubMed, and ScienceDirect, starting with forming clinical question using PICO framework. Studies included was selected based on inclusion and exclusion criteria. The outcomes extracted from each study are the effectiveness and safety of cranberries in UTI prevention. Eight studies were reviewed, seven studies concluded that cranberries can significantly prevent UTI, while 1 study found that the result was not significant. Three studies reported minimal adverse effect in a small percentage of patients. Cranberries can reduce the incidence of recurrent UTI with minimal adverse effect. PACs (proanthocyanidins) in cranberries can prevent bacteria adhesion, therefore preventing colonization of the bacteria in the urinary tract. Further research on dose and duration are required. **Terence Judian. Effectivity and Safety of Cranberries for Prevention of Urinary Tract Infection.**

**Keywords:** Cranberries, PAC, prevention of urinary tract infection, *proanthocyanidin*.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih (ISK) berulang didefinisikan sebagai adanya 3 episode infeksi saluran kemih dalam kurun waktu 12 bulan atau dua episode infeksi saluran kemih dalam 6 bulan terakhir.<sup>1</sup>

Infeksi saluran kemih merupakan salah satu infeksi bakteri yang paling umum ditemukan, dengan kejadian rekurensi yang cukup tinggi (30%-50%).<sup>2</sup>

Etiologi utama ISK adalah bakteri *uropathogenic Escherichia coli* (UPEC), yang mencakup 65%

dari total kasus infeksi saluran kemih.<sup>3</sup>

Antibiotik lini pertama menurut pedoman European Association of Urology untuk ISK tanpa komplikasi meliputi pilihan *phosphomycin* oral atau *nitrofurantoin*, namun di era resistensi antibiotik yang mulai meningkat, mulai terjadi resistensi kuman terhadap antibiotik lini pertama tersebut.<sup>1,2</sup>

Bakteri UPEC memiliki banyak faktor virulensi, salah satunya adalah struktur *fimbriae*. Struktur *fimbriae* tersebut berperan dalam adhesi kuman ke permukaan sel pejamu, sehingga

terjadi kolonisasi kuman pada traktur urinarius.<sup>4</sup>

Ekstrak buah *cranberry* telah dipakai oleh suku Indian di Amerika Utara untuk mengobati ISK.<sup>5</sup> *Cranberry* mengandung *proanthocyanidins* tipe A (PACs) yang mampu menghambat adhesi *fimbriae* kuman *Escherichia coli* pada sel *uro-epithelial*, sehingga dapat menghambat kolonisasi sel kandung kemih.<sup>6</sup>

Beberapa penelitian melaporkan efektivitas *cranberry* untuk mencegah rekurensi ISK, namun hasilnya masih bervariasi.<sup>7</sup> Maki,

**Alamat Korespondensi** email: ter221295@gmail.com



*et al*,<sup>8</sup> dan Vostalov, *et al*,<sup>9</sup> melaporkan bahwa konsumsi ekstrak *cranberry* mampu menurunkan kejadian ISK berulang. Namun, pedoman EAU masih menyatakan bahwa bukti manfaat *cranberry* untuk pencegahan ISK belum jelas. Pedoman menyatakan bahwa klinisi bisa merekomendasikan produk *cranberry* untuk pencegahan ISK pada praktik klinis dengan catatan bahwa pasien sudah diedukasi bahwa bukti penelitian masih lemah.<sup>1</sup>

Oleh karena itu, tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menelaah efektivitas dan keamanan *cranberry* dalam pencegahan ISK.

## METODE

Sesuai tujuan penulisan, *framework* PICO digunakan untuk menyusun pertanyaan penelitian. Pencarian literatur awal menggunakan referensi dari *database* elektronik Google Scholar, PubMed, dan ScienceDirect, menggunakan kata kunci "Prevention", "Urinary Tract Infection" dan "Cranberry". Literatur yang terbit dalam kurun waktu 10 tahun terakhir

Kriteria inklusi: (1) Literatur mengenai peran *cranberry* dalam pencegahan ISK, (2) Literatur penelitian dengan metode studi *pilot* atau uji klinik teracak atau tidak teracak. Kriteria eksklusi adalah literatur dengan: (1) Pasien di bawah usia 18 tahun, (2) Artikel tidak bisa diakses, (3) Literatur di luar 10 tahun terakhir, (4) Literatur bukan dalam bahasa Indonesia atau Inggris.

Pencarian awal menggunakan kata kunci, dilanjutkan dengan analisis judul dan abstrak untuk menilai relevansi literatur dalam 10 tahun terakhir. Literatur yang relevan akan ditinjau teks lengkapnya untuk penilaian kesesuaian dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Data dari teks lengkap yang diekstraksi meliputi nama penulis, lokasi dan desain studi, populasi pasien dalam studi, intervensi dan kontrol studi, serta luaran primer efektivitas dan luaran sekunder keamanan.

## HASIL

### Karakteristik Studi

Dari hasil pencarian, didapatkan 8 studi untuk ditelaah lebih lanjut, terdiri dari 2 studi dari Amerika (n = 2), 2 studi dari Belanda (n = 2), 1 studi dari Republik Ceko (n = 1), 1 studi dari Perancis (n = 1), 1 studi dari Italia (n = 1),

dan 1 studi dari India (n = 1). Studi tersebut dipublikasi antara tahun 2014 hingga 2020. Jumlah sampel dalam studi-studi tersebut berkisar antara 44 hingga 519 pasien. Terdapat total 2.067 pasien yang dievaluasi pada tinjauan sistematis ini. Detail ekstraksi data terlampir pada **Tabel 2**. Luaran yang ditelaah adalah efektivitas dan keamanan *cranberry* untuk pencegahan ISK.

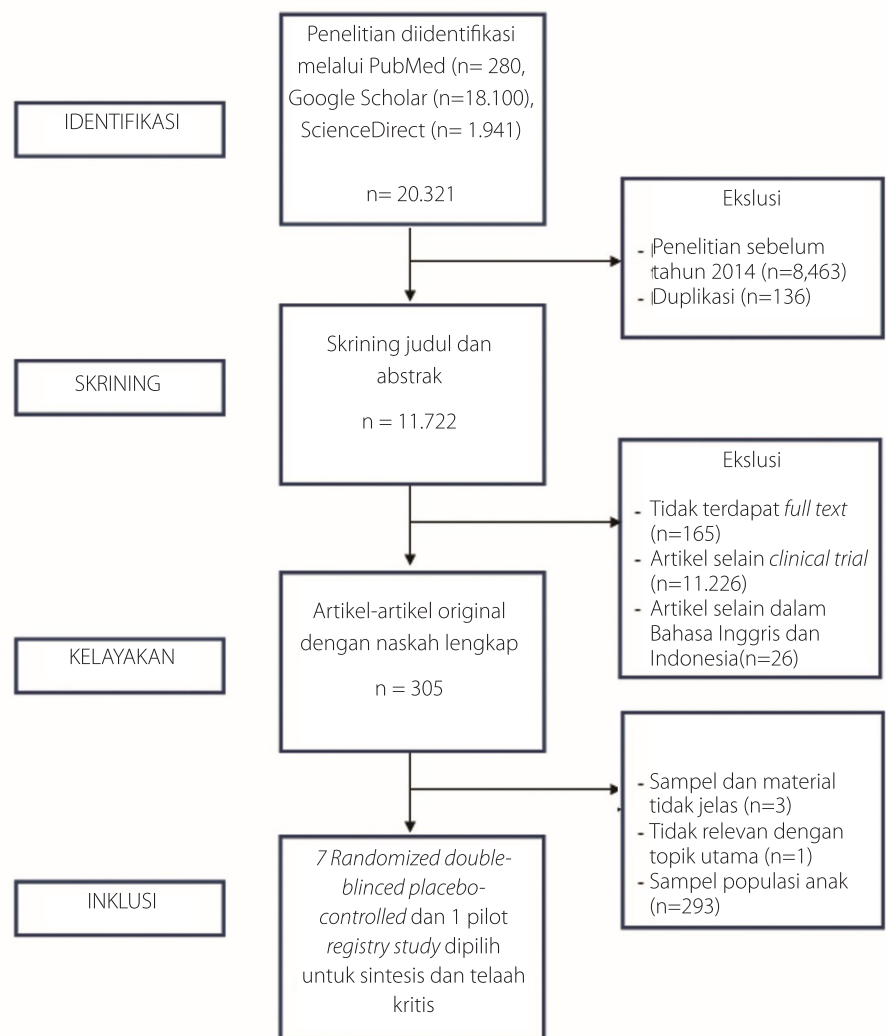
### Efektivitas *Cranberry* untuk Pencegahan ISK

Sejumlah 7 dari 8 studi yang ditelaah menunjukkan hasil bahwa *cranberry* memiliki

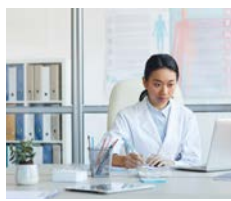
peran dalam pencegahan ISK. Maki, *et al*, membandingkan konsumsi 240 mL jus *cranberry* setiap hari dengan plasebo selama 24 minggu; didapatkan kejadian ISK lebih rendah di kelompok yang mengonsumsi *cranberry* dibandingkan di kelompok plasebo (p = 0,017).<sup>8</sup> Studi Vostalov, *et al*,<sup>9</sup> dan Foxman, *et al*,<sup>11</sup> juga mendapatkan hasil serupa bahwa jumlah ISK di kelompok intervensi dengan kapsul ekstrak *cranberry* lebih rendah dibanding kelompok kontrol (p = 0,04, p = 0,008). Studi Ledda, *et al*, meneliti populasi khusus laki-laki, menemukan hasil serupa

Tabel 1. PICO.

Population	Intervention	Comparison	Outcome
Pasien di atas usia 18 tahun	<i>Cranberry</i>	Plasebo	Efektivitas dan keamanan <i>cranberry</i> dalam pencegahan ISK



Skema. Alur pemilihan artikel dan seleksi studi.



Tabel 2. Karakteristik studi yang dianalisis.

Author	Studi		Populasi Pasien	Intervensi	Kontrol	Luaran	
	Lokasi	Desain				Efektivitas	Keamanan
Maki, et al. <sup>8</sup> (2016)	Amerika	Randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial	373 pasien wanita rentang usia 20-70 tahun dengan riwayat ISK minimal 2 episode tiap tahun	240 mL jus <i>cranberry</i> setiap hari dalam periode waktu 24 minggu	Minuman plasebo dalam periode waktu 24 minggu	39 pasien terdiagnosis ISK di kelompok intervensi, 67 pasien terdiagnosis ISK di kelompok plasebo (p = 0,017)	5% pasien mengalami <i>adverse event</i> meliputi nyeri kepala, sinusitis, dan infeksi saluran pernapasan atas
Caljouw, et al. <sup>10</sup> (2014)	Belanda	Randomized double-blinded placebo-controlled multicenter trial	519 pasien berusia di atas 65 tahun dengan risiko tinggi ISK yang menjalani perawatan di fasilitas perawatan jangka panjang	Kapsul ekstrak <i>cranberry</i> dengan kandungan 1,8% <i>Proanthocyanidins</i> . Kapsul diminum 2 x sehari dalam periode waktu 12 bulan	Kapsul plasebo diminum 2 kali sehari dalam periode waktu 12 bulan	Pasien Risiko Tinggi: Insiden infeksi saluran kemih pada kelompok intervensi lebih rendah dibanding pada kelompok plasebo (62,8 vs 84,8 tiap 100 pasien, p=0,04)	Tidak dijabarkan
			412 pasien berusia di atas 65 tahun dengan risiko rendah ISK yang menjalani perawatan di fasilitas perawatan jangka panjang			Pasien Risiko Rendah: Tidak terdapat perbedaan insiden antara kelompok intervensi dan plasebo (40 vs 30 tiap 100 pasien, p = 0,3)	
Vostalov, et al. <sup>9</sup> (2015)	Republik Ceko	Randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial	182 Pasien berusia 18-75 tahun dengan riwayat ISK bergejala rekuren	Kapsul ekstrak <i>cranberry</i> dengan kandungan 1,4 mg PACs dikonsumsi 2 kapsul setiap hari dalam periode waktu 6 bulan	Kapsul plasebo dikonsumsi 2 kali sehari dalam periode waktu 6 bulan	Kejadian ISK di kelompok intervensi lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (10,84% vs 25,81%; p = 0,04)	Tidak didapatkan <i>adverse events</i>
Foxman, et al. <sup>11</sup> (2015)	Amerika	Randomized double-blinded placebo-controlled study	160 pasien wanita di atas usia 18 tahun tidak hamil, yang menjalani operasi pelvis	Kapsul ekstrak <i>cranberry</i> setara 8 ons <i>cranberry</i> , dikonsumsi 2 kali sehari dalam periode waktu 6 minggu	Kapsul plasebo dikonsumsi 2 kali sehari dalam periode waktu 6 minggu	Kejadian ISK di kelompok intervensi lebih rendah dibanding kelompok kontrol (15/80 vs 30/80; p = 0,008)	Tidak dijabarkan
Mooren, et al. <sup>6</sup> (2020)	Belanda	Randomized double-blinded placebo-controlled trial	210 pasien wanita di atas usia 18 tahun tidak hamil, yang akan menjalani operasi pelvis	Kapsul ekstrak <i>cranberry</i> dengan kandungan 36 mg PAC, 2 kali sehari dalam periode waktu 6 minggu	Kapsul plasebo dikonsumsi 2 kali sehari dalam periode waktu 6 minggu	Kejadian ISK lebih rendah pada kelompok intervensi dibanding kontrol, namun secara statistik tidak bermakna (12,4% vs 20,4%; p = 0,13)	Tidak dijabarkan



Author	Studi		Populasi Pasien	Intervensi	Kontrol	Luaran	
	Lokasi	Desain				Efektivitas	Keamanan
Bruyere, et al. <sup>12</sup> (2019)	Perancis	Randomized double-blinded placebo-controlled trial	86 pasien wanita di atas 18 tahun dengan riwayat 4 episode sistitis dalam periode waktu 12 bulan	Kapsul berisi campuran <i>cranberry</i> dan <i>propolis</i> sebagai intervensi, dikonsumsi 2 kali sehari dalam periode waktu 6 bulan	Kapsul plasebo dikonsumsi 2 kali sehari dalam periode waktu 6 bulan	Kejadian ISK pada kelompok intervensi lebih rendah dibanding kelompok kontrol (0,7 ± 1,1 vs 1,3 ± 1,1; p = 0,0257)	Efek samping gangguan pencernaan
Ledda, et al. <sup>13</sup> (2016)	Italia	Pilot registry study	44 pasien laki-laki berusia di atas 65 tahun dengan riwayat pembesaran prostat jinak	Kapsul ekstrak <i>cranberry</i> dengan kandungan aktif 36 mg PACs. Kapsul dikonsumsi 1 kali setiap hari dalam periode waktu 60 hari	Populasi kontrol diedukasi untuk minum lebih banyak air, menghindari menahan buang air kecil, disarankan konsumsi minuman rendah kafein dan melakukan aktivitas fisik sedang	Kejadian ISK pada kelompok intervensi lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (p = 0,0062)	Tidak dilaporkan
Koradia, et al. <sup>14</sup> (2019)	India	Randomized double-blinded placebo-controlled pilot clinical trial	81 pasien wanita berusia 18 – 55 tahun dengan riwayat 2 episode ISK dalam 6 bulan terakhir atau 3 episode ISK dalam 12 bulan terakhir	Kapsul campuran ekstrak <i>cranberry</i> dan probiotik <i>Lacidocillus acidophilus</i> , dikonsumsi selama periode 26 minggu	Kapsul plasebo dikonsumsi selama 26 minggu	Kejadian ISK lebih rendah pada kelompok intervensi dibanding kelompok kontrol (9,1% vs 33,3%; p = 0,0053)	3 pasien (6,8%) mengalami <i>adverse event</i> berupa distensi abdomen dan diare

Keterangan: ISK: Infeksi saluran kemih; PAC: *proanthocyanidin*.

bahwa kejadian ISK lebih rendah di kelompok intervensi dibanding kelompok kontrol (p = 0,0062).<sup>13</sup> Studi Caljouw, et al, membagi populasi pasien menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok risiko tinggi dan risiko rendah.<sup>10</sup> Hasil studi menemukan bahwa ekstrak kapsul *cranberry* dapat menurunkan kejadian ISK di kelompok risiko tinggi, namun tidak bermakna di kelompok risiko rendah (p = 0,04, p = 0,3). Koradia, et al, menemukan bahwa kombinasi ekstrak *cranberry* dan probiotik *Lactobacillus* berperan dalam pencegahan ISK (p = 0,0053).<sup>14</sup> Bruyere, et al, meneliti kapsul kombinasi ekstrak *cranberry* dan *propolis*; kejadian ISK lebih rendah pada kelompok intervensi dibanding kelompok kontrol (p = 0,0257).<sup>12</sup>

Hasil berlawanan didapatkan pada studi Mooren, et al,<sup>6</sup> yang menunjukkan bahwa *cranberry* tidak memiliki peran dalam pencegahan ISK; jumlah kejadian ISK di kelompok intervensi lebih sedikit dibandingkan di kelompok kontrol, namun tidak bermakna (12,4% vs 20,4%; p = 0,13).<sup>6</sup>

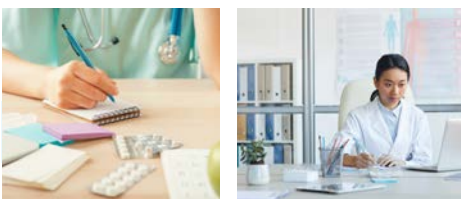
#### Keamanan

Terdapat 3 dari 8 penelitian yang menelaah keamanan konsumsi *cranberry*. Studi-studi tersebut melaporkan bahwa efek samping hanya minimal dan terjadi pada sebagian kecil populasi. Maki, et al, melaporkan sekitar 5% pasien mengalami nyeri kepala, sinusitis, atau infeksi saluran pernapasan atas.<sup>8</sup> Bruyere, et al, melaporkan bahwa efek samping pada populasi pasien adalah gangguan

pencernaan.<sup>12</sup> Sementara itu, Vostalov, et al, tidak menemukan *adverse event* pada populasi yang ditelitinya.<sup>9</sup>

#### DISKUSI

ISK merupakan salah satu penyakit umum dengan beban penyakit yang tinggi, dengan 400 juta kasus dan 230 ribu kematian pada tahun 2019.<sup>15</sup> Bakteri utama penyebab ISK adalah UPEC. Kunci utama patogenesis bakteri UPEC adalah kolonisasi di mukosa *vesica urinaria* dengan berbagai faktor virulensi. Faktor virulensi utama pada permukaan sel kuman adalah *fimbriae*, terutama *fimbriae* tipe 1 dan *fimbriae* P. *Fimbriae* membantu proses adhesi kuman ke permukaan mukosa sel pejamu, invasi mukosa *vesica urinaria*, formasi *biofilm*, dan induksi sitokin.<sup>4,16</sup>



Buah *cranberry* memiliki banyak komponen, salah satu komponen utamanya adalah PACs (*proanthocyanidins*). PACs adalah sejenis *polyphenol* yang ditemukan pada berbagai tumbuhan.<sup>17</sup> Mekanisme *cranberry* dalam pencegahan ISK adalah melalui komponen PACs yang memiliki properti anti-adhesi, sehingga mencegah bakteri UPEC menempel pada mukosa vesika urinaria, hal ini menyebabkan bakteri tersebut tidak bisa menginfeksi.<sup>18,19</sup>

Tinjauan sistematis ini menelaah 8 studi, terdapat 7 studi yang menyatakan *cranberry* memiliki efek pencegahan ISK. Dari 8 studi tersebut, 6 studi menggunakan monoterapi *cranberry*, 2 studi menggunakan terapi kombinasi. Dari 6 studi monoterapi *cranberry*, 5 studi dari Maki, *et al*, Caljouw, *et al*, Vostalov, *et al*, Foxman, *et al*, dan Ledda, *et al*, menunjukkan hasil serupa, yaitu terdapat penurunan kejadian ISK setelah selama beberapa periode waktu tertentu mengonsumsi *cranberry*.<sup>9-11,13</sup> Sementara itu, studi Mooren, *et al*, menunjukkan hasil yang tidak bermakna secara statistik. Mooren, *et al*, menyatakan dalam diskusi bahwa alasan tidak terdapat perbedaan kejadian ISK pada kelompok intervensi dan kontrol adalah karena karakteristik dasar pasien kelompok intervensi memiliki risiko ISK yang lebih tinggi dibanding kelompok kontrol, kultur urin hanya dilakukan jika pasien melaporkan keluhan yang perlu evaluasi lebih lanjut, dan beberapa pasien diduga tidak melaporkan gejala ISK serta tidak berobat ke pusat penelitian melainkan ke dokter umum terdekat.<sup>6</sup>

Studi Bruyere, *et al*, meneliti efek kombinasi *cranberry* dengan *propolis* untuk pencegahan ISK.<sup>12</sup> *Cranberry* telah diketahui memiliki efek anti-adhesi terhadap bakteri UPEC, disertai temuan bahwa *propolis* memiliki sifat bakteriostatik yang bersifat *time-dependent*. Efek sinergistik kombinasi *cranberry* dan *propolis* diketahui dapat memperpanjang efek anti-adhesi dari *proanthocyanidins* dalam *cranberry*. Studi Koradia, *et al*, meneliti efek kombinasi *cranberry* dengan probiotik *Lactobacillus*. Peneliti menemukan bahwa probiotik memiliki efek baik pada mikrobiota gastrointestinal, sehingga dapat mensupresi pertumbuhan *Escherichia coli* dan *Enterococcus faecalis*. Hasil studi Koradia, *et al*, menunjukkan hasil baik dari terapi kombinasi dibanding plasebo, namun keterbatasan studi tersebut adalah tidak ada evaluasi apakah terapi kombinasi *cranberry* dan probiotik lebih baik dibandingkan dengan monoterapi *cranberry* ataupun probiotik.<sup>14</sup>

Berbagai penelitian sudah membuktikan terdapat dampak pencegahan ISK dari konsumsi *cranberry*, namun Pedoman European Association of Urology menyatakan belum terdapat bukti kuat pencegahan ISK dengan metode konsumsi *cranberry* terutama karena masalah dosis dan durasi waktu pemberian *cranberry*.<sup>1</sup> Studi yang kami telaah menggunakan *cranberry* dengan dosis PACs yang cukup bervariasi, dimulai dari 2,8 mg per hari hingga 72 mg per hari. Studi Vostalov, *et al*, yang menggunakan dosis PACs 2,8 mg setiap hari mampu menurunkan kejadian ISK yang signifikan secara statistik (10,84% vs

25,81%;  $p = 0,04$ ).<sup>9</sup> Di lain sisi, studi Mooren, *et al*, menggunakan dosis PACs tinggi 72 mg setiap hari, mampu menurunkan kejadian ISK pada kelompok *cranberry*, namun tidak bermakna (12,4% vs 20,4%;  $p = 0,13$ ).<sup>6</sup> Babar, *et al*, meneliti perbedaan dosis tinggi dan dosis rendah PACs buah *cranberry* dihubungkan dengan efektivitasnya untuk mencegah ISK. Populasi studi ini adalah wanita berusia 18 tahun ke atas dengan riwayat ISK berulang. Hasilnya menunjukkan bahwa kelompok dosis tinggi PACs memiliki kejadian ISK lebih rendah dalam *follow-up* 24 minggu dibandingkan dengan kelompok dosis rendah, namun tidak signifikan; dinyatakan bahwa hasil tersebut disebabkan oleh variasi komponen mikrobiota usus individu (*reservoir* untuk bakteri UPEC) menyebabkan variasi kerentanan tiap individu terhadap kejadian rekurensi ISK.<sup>20</sup>

Terdapat beberapa keterbatasan tinjauan sistematis ini. Sebagian besar studi dalam tinjauan literatur ini bukan berasal dari kawasan Asia. Peneliti hanya memilih menelaah studi berbahasa Indonesia dan Inggris dengan teks lengkap.

#### SIMPULAN

Kajian literatur ini mendukung peran *cranberry* dalam pencegahan infeksi saluran kemih (ISK). Terdapat 7 studi yang secara konsisten menunjukkan efektivitas *cranberry*, di mana 3 studi melaporkan *adverse events* yang minimal. Penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan untuk validasi efek *cranberry* dalam pencegahan ISK, terutama mengenai dosis dan durasi waktu pemberiannya.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, Cai T, Geerlings S, Koves B, et al. EAU guideline on urological infection. Eur Assoc Urol [Internet]. 2023:1-84. Available from: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2023.pdf>.
2. Liu H, Howell AB, Zhang DJ, Khoo C. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess bacterial anti-adhesive activity in human urine following consumption of a cranberry supplement. Food Funct. 2019;10(12):7645-52. DOI: 10.1039/c9fo01198f.
3. Jeitler M, Michalsen A, Schwiertz A, Kessler CS, Koppold-Liebscher D, Grasmann J, et al. Effects of a supplement containing a cranberry extract on recurrent urinary tract infections and intestinal microbiota: A prospective, uncontrolled exploratory study. J Integr Complement Med. 2022;28(5):399-406. DOI: 10.1089/jicm.2021.0300.
4. Shah C, Baral R, Bartaula B, Shrestha LB. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. BMC Microbiol. 2019;19(1):204. DOI: 10.1186/s12866-019-1587-3.
5. 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. DOI: 10.3390/pathogens11121471.
6. Mooren ES, Liefers WJ, De Leeuw JW. Cranberries after pelvic floor surgery for urinary tract infection prophylaxis: A randomized controlled trial. Neurourol Urodyn. 2020; 39(5):1543-9. doi: 10.1002/nau.24391.
7. Gbinigie O, Allen J, Williams N, Moore M, Hay AD, Heneghan C, et al. Does cranberry extract reduce antibiotic use for symptoms of acute uncomplicated urinary tract infections (CUTI)? A feasibility randomised trial. BMJ Open 2021;11(2):e046791. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-046791.



8. Maki KC, Kaspar KL, Khoo C, Derrig LH, Schild AL, Gupta K. Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(6):1434–42. DOI: 10.3945/ajcn.116.130542.
9. Vostalova J, Vidlar A, Simanek V, Galandakova A, Kosina P, Vacek J, et al. Are high proanthocyanidins key to cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection? *Phytother Res.* 2015;29(10):1559–67. DOI: 10.1002/ptr.5427.
10. Caljouw MAA, Van Den Hout WB, Putter H, Achterberg WP, Cools HJM, Gussekloo J. Effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infections in vulnerable older persons: A double-blind randomized placebo-controlled trial in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(1):103–10. DOI: 10.1111/jgs.12593.
11. Foxman B, Cronenwett AEW, Spino C, Berger MB, Morgan DM. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: Results of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(2):194.e1-194.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.04.003.
12. Bruyere F, Azzouzi AR, Lavigne JP, Droupy S, Coloby P, Game X, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled study evaluating the efficacy of a combination of propolis and cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) (DUAB®) in preventing low urinary tract infection recurrence in women complaining of recurrent cystitis. *Urol Int.* 2019;103(1):41–8. DOI: 10.1159/000496695.
13. Ledda A, Belcaro G, Dugall M, Feragalli B, Riva A, Togni S, et al. Cranberry extract in elderly with BPH associated with urinary tract infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:5205–9.
14. Koradia P, Kapadia S, Trivedi Y, Chanchu G, Harper A. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: A controlled pilot study. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(9):733–40. DOI: 10.1080/14787210.2019.1664287.
15. Whelan S, Lucey B, Finn K. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC)-associated urinary tract infections: The molecular basis for challenges to effective treatment. *Microorganisms.* 2023;11(9):2169. DOI: 10.3390/microorganisms11092169.
16. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: Virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol.* 2017;8:1566. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01566.
17. Dong B, Zimmerman R, Dang L, Pillai G. Cranberry for the prevention and treatment of non-complicated urinary tract infections. *SOJ Pharm Sci.* 2018;6(1):1-9. DOI: 10.15226/2374-6866/6/1/00193.
18. Luís Â, Domingues F, Pereira L. Can cranberries contribute to reduce the incidence of urinary tract infections? A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of clinical trials. *J Urol.* 2017;198(3):614–21. DOI: 10.1016/j.juro.2017.03.078.
19. Rauf A, Imran M, Abu-Izneid T, lahtisham-Ul-Haq, Patel S, Pan X, et al. Proanthocyanidins: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother.* 2019;116:108999. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108999.
20. Babar A, Moore L, Leblanc V, Dudonne S, Desjardins Y, Lemieux S, et al. High dose versus low dose standardized cranberry proanthocyanidin extract for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women: A double-blind randomized controlled trial. *BMC Urol.* 2021;21(1):44. DOI: 10.1186/s12894-021-00811-w.