

Results: In all groups, there was a statistical significance among the values before the operation ($p=0.000$). In the group treated with ammonium, pH value changed from average 7.42 to 7.25, HCO_3^- from average 25.06 mmol/l to 16.88 mmol/l, base excess (BE) from 0.97 mmol/l to -8.68 mmol/l, Cl from 116 mmol/l to 127 mmol/l ($p=0.000$). In this group, it was observed that the severity of metabolic acidosis increased by the time in all cases ($p=0.000$).

Conclusion: This study confirms the effect of NH_4 on the pathogenesis of hyperchloremic metabolic acidosis in ureterosigmoidostomy.

GİRİŞ

19.yy. sonunda ilk diversiyon uygulamalarından beri diversiyon sonrası metabolik komplikasyonların özellikle hiperkloremik metabolik asidozisin bir sorun olduğu bilinmektedir. Hiperkloremik metabolik asidozis ilk kez 1950 yılında bilateral ureterosigmoidostomi sonrası bildirildi¹. İlk ureterosigmoidostomi uygulanan serilerde hastaların %80'inde hiperkloremik metabolik asidozisin gelişmesi ve pyelonefrit ile önemli ölümcül tehdit oluşturmaları 1950'lerde inkontinan diversiyonlara yönelimi artırmıştır. İleal konduitte daha düşük elektrolit bozukluğunun görülmesi hiperkloremik metabolik asidozis'e olan dikkatin azalmasına neden olmuştur².

Geçen dekad da, Hinman'ın detübülizasyon kavramını ortaya atmasından sonra daha ziyade kolon ve ileal segmentler kullanılarak yüksek kapasiteli, düşük basınç sağlamak amacıyla daha geniş rezervuarlar oluşturulmaya başlanmıştır³. Yapılan büyük rezervuarlarda idrara maruz kalan artmış barsak yüzey alanı ve idrarın rezervuarda kalış süresiyle orantılı olarak postoperatuar dönemde, önemli bir metabolik komplikasyon olarak hiperkloremik metabolik asidozis yeniden önem kazanmış ve bu sendromun patofizyolojisi ile ilgili çalışmalar artırılmıştır. Son yıllarda Koch ve ark.'nın çalışmalarında asidoz patogeneziinde esas nedenin idrardaki amonyumun reabsorpsiyonu olduğu vurgulanmış, bikarbonat sekresyonunun da ikinci derecede önemli olduğu öne sürülmüştür^{4,5,6}.

Kanatlılar doğal ureterosigmoidostomi varlığı olarak niteleyebileceğimiz ureterointestinal bileşime sahiptirler ve pürin metabolizmasının son ürünü ürik asittir^{7,8,9}. İdrar bileşimleri amonyum içermemektedir¹⁰. Bu çalışmada ürointestinal diversiyonda hiperkloremik metabolik asidoz patogeneziinde amonyum etkinliğini değerlendirmek amacıyla; kanatlılarda kloakal mesafeye amonyum vererek hiperkloremik metabolik asidoz ile amonyum ilişkisini irdeledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Brolier tipi (*gallus domesticus*), ortalama ağırlığı 1840 ± 30 g olan toplam 55 adet tavuk kullanıldı. Kan gazı için arteriyel kan; sol aksiller çizgiye 2 cm uzaklıkta sol 2. interkostal mesafeden, önceden 1000 ünite/ml'lik heparinle yıkanan 5 cc lik enjektör ile girilerek sol kalpten 2 ml olarak alındı. Çalışma grubunda 14 olguda işlem öncesi arteriyel kan gazı örneği alındıktan sonra 0.5 mg pilocarpine ile anal bölgeye lokal anestezi uygulandı. Daha sonra 100 mg NH_4Cl +10 ml S.F. karışımı 50 cc'lik kalın uçlu enjektör ile kloakal mesafeye verildikten sonra 2/0 sütür ile anüs purse string tarzında kapatıldı. İşlem sonrası anal kaçak, abdominal bası ile kontrol edildi. 3 ayrı kontrol gurubu oluşturuldu (Tablo 1).

Grup	Sayı	Kloakal enjeksiyon		Anal Sütür
		NH_4Cl 100mg	SF10 ml	
1	14	+	+	+
2	13	-	+	+
3	13	-	-	+
4	12	-	-	-

Tablo 1. Bulgular

Birinci kontrol gurubunda serum fizyolojinin kan gazı parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla 13 olguda anal mesafeye amonyum klorür verilmeksizin sadece 10 ml serum fizyolojik verildikten sonra anüs lokal anestezi sonrası sütürle kapatıldı. İkinci kontrol gurubunda anüsü sütürle kapatmanın kan gazı parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirmek

amacıyla 13 olguda kloakal aralığa hiçbir madde verilmeden sadece anüs sütürle kapatıldı. Üçüncü kontrol gurubunda ise 12 olguda belli aralıklarla kan almanın (stres paterni) kan gazı parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla hiç bir işlem yapmaksızın aynı aralıklarla sadece kan alındı. Tüm olgularda işlem öncesi (0. Saat) işlem sonrası 3. saat, 24. saat ve 48. saat'larda kan gazı ve klor ölçümü için kan örnekleri alındı. İşlem öncesi kan gaz analizinde HCO_3^- 16 mmol/l' nin altında, BE -3 ve üzerinde olan olgular asidoz lehine değerlendirilerek çalışma dışı kabul edildi. Tüm denekler aynı besin maddesi ile aynı ortamda yaşatıldılar. İstatistiksel çalışmada gruplar arası değerlendirmede tekrarlı ölçümler varyans analizi yapıldı. İkili kıyaslamalarda Tukey-HSD test ve her bir parametrenin zamanla değişimini değerlendirmede ise paired t test kullanıldı. Kan gazı ölçümleri Cibacorning 288 cihazı ile yapıldı.

BULGULAR

Tüm gruplarda kan gazı parametrelerinden pH, HCO_3^- , BE ve Cl değerleri incelendi. Tekrarlı ölçümler varyans analizinde işlem öncesi değerler (0.saat) tüm gruplarda homojendi ($p=0.000$).

Uygulama öncesi (0.saat). pH ortalama 7.41 ± 0.46 , HCO_3^- ortalama 25.05 ± 3.41 mmol/l, BE ortalama 0.96 ± 3.4 mmol/l, Cl ortalama 116.5 ± 2.71 mmol/l olarak saptandı. Çalışma gurubunda, işlem öncesi pH ortalama 7.42'den 48.saat sonunda 7.25'e, HCO_3^- 25.06 mmol/l'den 16.88 mmol/l'ye, BE 0.97 mmol/l'den -8.68 mmol/l'ye, Cl 116 mmol'den 127 mmol'ye değişim gösterdi ($p=0.000$). Gruplar arası parametrelerin ikili kıyaslamasında pH değişimleri I.grupta 3. 24 ve 48.saat ölçümlerinde azaldı ($p=0.000$) (Tablo 2, Grafik 1). HCO_3^- değerleri gruplar arasında erken dönemde değişmezken ($p=0.109$), 24 ve 48.saat ölçümlerinde çalışma gurubunda diğer gruplardan farklı olarak belirgin derecede azaldı ($p=0.000$) (Tablo 3, Grafik 2). İşlem sonrası tüm ölçümlerde çalışma gurubunda BE azaldı ($p=0.000$) (Tablo 4, Grafik 3). Cl, 48. saat ölçümlerde çalışma gurubunda artış gözlemlendi ($p=0.000$) (Tablo 5, Grafik 4). Çalışma gurubunda tüm olgularda hiperkloremik metabolik asidoz gelişti ve zamanla hiperkloremik metabolik asidoz şiddetinin artışı arasında korelasyon saptandı ($p=0.000$). 3 olgu işlem öncesi kan alma sırasında hemotaraks nedeniyle, çalışma gurubunda da erken dönemde (ilk 24 saat), 4 olgu asidoz nedeniyle kaybedildi.

Group	0.h avr $\pm$ SD	3.h avr $\pm$ SD	24.h avr $\pm$ SD	48.h avr $\pm$ SD	p
I	7.42 $\pm$ 0.08	7.36 $\pm$ 0.07	7.33 $\pm$ 0.09	7.25 $\pm$ 0.08	0.006
II	7.42 $\pm$ 0.10	7.43 $\pm$ 0.05	7.42 $\pm$ 0.10	7.36 $\pm$ 0.07	0.360
III	7.41 $\pm$ 0.04	7.44 $\pm$ 0.02	7.44 $\pm$ 0.04	7.40 $\pm$ 0.02	0.174
IV	7.40 $\pm$ 0.05	7.41 $\pm$ 0.04	7.42 $\pm$ 0.04	7.43 $\pm$ 0.05	0.516
p'	0.915	0.002	0.009	0.000	

Tablo 2. Olgular arasında pH/zaman değişim tablosu

Group	0.h avr $\pm$ SD	3.h avr $\pm$ SD	24.h avr $\pm$ SD	48.h avr $\pm$ SD	p
I	25.06 $\pm$ 3.4	21.87 $\pm$ 2.5	19.46 $\pm$ 3.9	16.88 $\pm$ 2.3	0.002
II	24.57 $\pm$ 3.1	24.33 $\pm$ 3.0	24.06 $\pm$ 4.0	24.38 $\pm$ 1.7	0.463
III	24.11 $\pm$ 2.0	24.21 $\pm$ 2.7	25.35 $\pm$ 1.7	25.58 $\pm$ 1.8	0.967
IV	24.81 $\pm$ 2.2	24.38 $\pm$ 2.2	24.38 $\pm$ 2.6	25.10 $\pm$ 3.4	0.894
p'	0.870	0.109	0.000	0.000	

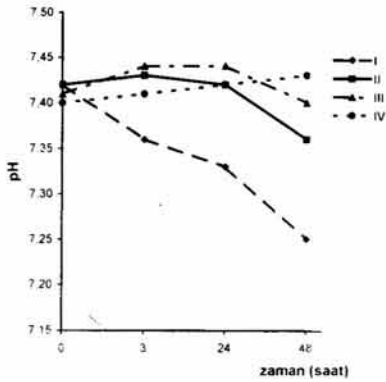
Tablo3. Olgular arasında HCO_3^- /zaman değişim tablosu

Group	0.h avr±SD	3.h avr±SD	24.h avr±SD	48.h avr±SD	p
I	0.97±2.2	-2.86±2.6	-6.22±2.3	-8.68±2.7	0.004
II	-0.03±1.1	0.76±3.5	-0.52±1.4	-2.53±1.7	0.390
III	0.27±2.1	0.81±2.9	-0.10±2.8	-2.33±1.9	0.232
IV	0.07±1.3	1.12±1.4	1.19±2.6	1.32±3.3	0.849
p*	0.830	0.003	0.000	0.000	

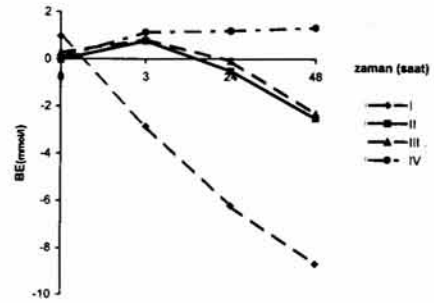
Tablo4. Olgular arasında BE zaman değişim tablosu

Group	0.h avr±SD	3.h avr±SD	24.h avr±SD	48.h avr±SD	p
I	116.50±2.7	118.08±3.2	125.64±3.6	127.63±3.8	0.008
II	116.92±3.2	118.83±3.7	119.33±3.1	121.00±3.1	0.070
III	117.45±2.4	118.64±2.33	118.50±2.2	121.67±2.1	0.060
IV	117.30±2.4	118.10±2.6	119.20±4.0	117.90±3.9	0.548
p*	0.870	0.940	0.020	0.000	

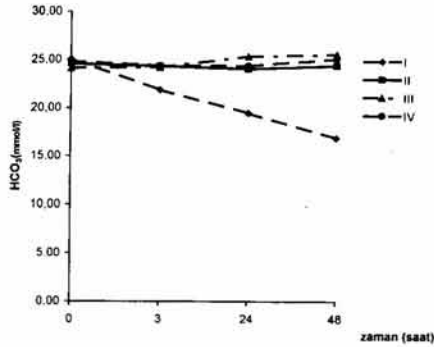
Tablo5. Olgular arasında Cl zaman değişim tablosu



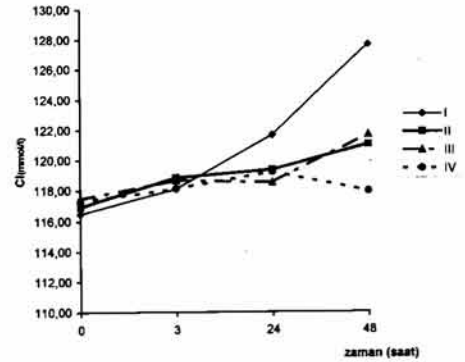
Grafik 1. Olgular arasında pH zaman değişim grafiği



Grafik 3. Olgular arasında BE/zaman değişim grafiği



Grafik 2. Olgular arasında HCO₃/zaman değişim grafiği



Grafik 4. Olgular arasında Cl/zaman değişim grafiği

TARTIŞMA

İlk ürointestinal diversiyon olarak üreterosigmoidostomi Simon tarafından 1852 yılında uygulandıktan sonra¹¹, postoperatuar dönemde hasta morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde etkileyen başta hiperkloremik metabolik asidoz olmak üzere çeşitli metabolik komplikasyonlar hep sorun olmuştur. Üreterosigmoidostomi sonrası hiperkloremik metabolik asidoz komplikasyonu ilk kez Ferris ve ark. tarafından 1950 yılında tanımlandıktan sonra bu sendromun patofizyolojisi ile ilgili çalışmalar yoğunlaştırılmıştır¹. İlk çalışmalarda asidoz etyolojisinde esas neden üriner klor'un kolon tarafından absorpsiyonu olarak kabul edilmiş ve tedavide tuz kısıtlaması önerilmiştir¹². Daha sonraları yapılan çalışmalarda, pyelonefrit atakları sonucu oluşan renal tübüler hasarın renal asidifikasyon defektine neden olarak asidozu alevlendirdiği kabul edildi¹³. Ancak 1952'de Boyce ve ark. ilk kez asidoz patogenezinde intestinal mukozanın tarafından üriner amonyum klor absorpsiyonunun esas neden olduğuna dikkatleri çekmişlerdir¹⁴. 1950'lerde hiperkloremik metabolik asidoz, elektrolit bozukluğu, pyelonefrit ve renal yetmezlik gibi ölümcül komplikasyonlar nedeniyle üreterosigmoidostomiden uzaklaştırılmış ve inkontinan diversiyonlara yönelim artmıştır. İleal konduitte daha az oranda asidoz ve elektrolit bozukluğunun gözlenmesi asidoz etyolojisi ile ilgili çalışmaların duraksamasına neden olmuştur.

Son dekadda Hinman'ın detübülerize barsak segmentlerinin yüksek kapasiteli, düşük basınçlı rezervuar oluşturmadaki önemini vurgulamasından sonra daha geniş kontinan rezervuarlar oluşturulmaya başlanmış ve postoperatuar dönemde hiperkloremik metabolik asidoz yeniden önem kazanmıştır. Son yıllarda Koch ve ark. diversiyon sonrası temel asit yükünün birincil kaynağının absorbe olan üriner amonyum olduğunu, intestinal bikarbonat sekresyonunun ise ikincil derecede önemli olduğunu vurgulamışlardır⁵.

Nisbeten impermeabl olan ürotelyal mukozaya karşı, gastrointestinal mukozanın spesifik absorptif veya sekreatuar özellikleri vardır. İntestinal hücre bazolateral membranında bulunan

Na-K ATP ase. Na-K elektro kimyasal gradien-tini düzenlerken, HCO₃ öncelikle karbonik anhidraz etkisiyle jejunumda absorbe edilir, fakat ileum ve kolonda Cl ile değişerek sekrete edilir¹⁵. İntestinal mukozanın üriner traktla interpoze edildiğinde, İleal ve kolonik içeriklerden belirgin derecede hipertonic, asidik ve farklı elektrolit içeriğine sahip olan idrar ve kan arasında su ve solütlerin fizyolojik değişimi, ciddi metabolik komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır. İleum ve kolon kullanılarak yapılan üriner diversiyonlarda postoperatuar en önemli metabolik komplikasyon hiperkloremik metabolik asidoz'dur¹⁶. Üreterosigmoidostomili hastaların yaklaşık %80'inde hiperkloremik metabolik asidoz geliştiği gözlenmiştir ve ileum veya kolon kullanılarak yapılan diğer kontinan üriner diversiyonlarda bu oran %10-65 arasında değişmektedir^{17,18}. Dikkatli metabolik çalışma ve kan gazı ölçümleri ile bu oranın arttığı gözlenebilir. Koch ve ark. kontinan diversiyonlu hastaların tümünde orta derecede sistemik asidoz ve üriner asidifikasyon defekti saptadılar¹⁹. Üriner diversiyonda postoperatuar dönemde hasta morbiditesi ve mortalitesini önemli ölçüde etkileyen ve özellikle kemik demineralizasyonu, hepatik disfonksiyon, elektrolit bozukluğu gibi diğer metabolik komplikasyonların da temel nedeni olan bu sendromun patofizyolojisi ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır¹⁶.

Amaç hastalığın patofizyolojisini aydınlatarak etkin tedavi ve profilaktik yöntemlerin saptanmasıdır. Koch ve ark. amonyum iyonun, Na-H antiportunda Na substisyonu olarak ve aynı zamanda K kanalları boyunca K substitusyonu olarak lümenin intestinal hücre içine transfer olduğunu vurguladılar. Sonuçta intestinal artmış amonyum konsantrasyonuna bağlı olarak sodyum ve potasyumun intestinal absorpsiyonunda göreceli olarak azalmaktadır⁵.

Çalışmamızda doğal üreterosigmoidostomi varyantı olarak nitelenebileceğimiz kanatlılar ailesinden tavukları kullandık. Kanatlılarda üreter ve kloakal yapının morfolojik ve histolojik değerlendirmesinde: mesanenin bulunmadığını ve üreterin submukozal tünel ile ürodeum olarak nitelenen bir barsak ünitesine açıldığını saptadık. Kloakanın morfolojik incelemesinde rektuma

karşılık gelen koprodum, mesaneye karşılık gelen ürodum ve anüse karşılık gelen proktodum olmak üzere 3 farklı barsak bölümünden oluştuğu izlendi. Tüm segmentlerin histolojik incelemesinde üreteral anastomoz hattı olan ürodumun villöz yapı içermediği ve transizyonel epitel örtüsü olduğu diğer bölümlerin ise villöz yapı içeren kolumnar epitel ile döşeli olduğu saptandı. Kanatlılarda pürin metabolizmasının son ürünü ürik asittir ve idrarın temel bileşimini oluşturur^{7,10}. Protein metabolizması sonucu ortaya çıkan amonyak ise ürik asite dönüştürülerek idrara çıkar. Amonyak karaciğerde ATP enerjisiyle glutamik asite dönüştürülür. Glutamik asit, 5-fosforibozil-1 pirofosfat (PRPP) enzimi ile inosin 5-monofosfata ve sonuçta ürik asite çevrilir. Böylece idrara direk amonyak çıkışı önlenmektedir¹⁰.

Broiler tipi tavuklarda kan gazı parametrelerinin normal sınırlarını veteriner literatüründe bulamadık. Tüm olgularda işlem öncesi kan gazı parametrelerinin ortalama değerleri insan kan gazı parametrelerinin ortalama değerlerine benzerlik gösterdiği saptandı. Bu nedenle kan gazı parametrelerinin değerlendirilmesinde insan kan gazı parametrelerinin normal sınırları referans alındı. Kloakal mesafeye NH_4Cl verdiğimiz tavukların tümünde hiperkloremik metabolik asidoz gelişti. 1. grupta ph, 3, 24 ve 48. saat ölçümlerinde belirgin olarak azaldı ($p=0.000$). Diğer parametrelerde de (BE , HCO_3) anlamlı azalma meydana geldi. Birinci grupta; BE , NH_4Cl uygulama sonrasında tüm kan örneklerinde azalmıştı. ($P=0.000$). HCO_3 , 3. saat örneğinde diğer grupta benzer olsada, 24. ve 48. saat ölçümlerinde artan değerlerle azaldı. Bu sonuçlar NH_4Cl verilen grupta zamana bağlı olarak asidoz şiddetinin alevlendiğini göstermektedir. Ürointestinal diversiyonlarda da idrarın lümen ile uzun süreli temasının asidozu alevlendirdiği kabul edilmektedir¹⁶.

Önceleri üriner diversiyonda asidoz tedavisinde patogeneze tam bilinmediğinden çeşitli yanlış tedaviler uygulanmıştır⁵. Günümüzde üriner diversiyonu takiben major asit yükünün net iyonize amonyum absorpsiyonu sonucu olduğu kabul edilmektedir. Doğal ürointestinal formülü kanatlılarda yaptığımız bu çalışmanın sonuçları

da asidoz patogenezinde amonyum absorpsiyonunun etkili olduğunu desteklemektedir.

Bu çalışmaların sonucunda artık hedef: amonyumun transportunun kesin sellüler mekanizmalarının saptanarak transportun spesifik inhibisyonunun yapılmasıdır. Yakın gelecekte bu amaçla yapılan çalışmaların sonuçlanmasıyla; belkide ürologlar 21. yüzyıla girerken hastalara metabolik komplikasyonları azaltılmış güvenli ideal bir diversiyon sunmanın huzurunu yaşayacaklardır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmaya katkılarından dolayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD Başkanı Prof. Dr. Mustafa Şenocak ve İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya anabilim dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Süleyman Tekeli'ye teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

- 1- Ferris, D. O. and Odel, H. M.: Electrolyte pattern of the blood after bilateral ureterosigmoidostomy. J. A. M. A., 142: 634, 1950.
- 2- Stamey, T. A.: The pathogenesis and implications of the electrolyte imbalance in ureterosigmoidostomy. Surg. Gynec. & Obst., 103: 736, 1956.
- 3- Hinman, F., Jr.: Selection of intestinal segments of bladder substitution: physical and physiological characteristics. J. Urol., 139: 519, 1988.
- 4- Koch, M. O., Mc Dougal, W. S., Flora, M. D.: Urease and the acidosis of urinary intestinal diversion. J. Urol., 146: 458, 1991.
- 5- Koch, M. O., Mc Dougal, W. S., Thomson, C. O.: Mechanisms of solute transport following urinary diversion through intestinal segments: An experimental study with rats. J. Urol., 146: 1390, 1991.
- 6- Mc Dougal, W. S., Stampfer, D. S., Kirley, S., Bennet, P.M., Lin, C.W.: Intestinal ammonium transport by ammonium and hydrogen exchange. J. Am. Coll. Surg., 181: 241, 1995.
- 7- Grau, H. Anatomie Hausvögel, Handbouch der Vergleichenden Anatomie der Haustiere. (Ziet Aschmann, O., Ackerknecht, E., Grau, H., ed) 18. Auflage, Berlin Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1073-124, 1977.
- 8- Hodges, R.D.: The Digestive System. The histology of the fowl. (Hodges, R.D., ed) London, New York, San Francisco, Academic Press. 84-88, 1974.
- 9- King, A.S., Mc Lelland, J.: Cloaca and Vent. Birds. Their structure and function. (King, A.S.,

- Mc Lelland, J. ed). Second edition. London, Philadelphia, Toronto, Bailliere Tindall 187-198, 1984.
- 10- Kaneko, J. J., Cornelius, C. E.: Clinical biochemistry of domestic animals. Academic press, New York, San Francisco, London, Second edition, Volume 2: 34-36, 1971.
 - 11- Simon, J.: Ectopia vesicae (absence of the anterior walls of the bladder and pubic abdominal parietes); operation for directing the orificies of the ureter into the rectum; temporary success; subsequent death; autopsy. *Lancet*, 2: 568, 1852.
 - 12- Odel, H. M., Ferris, D. O. and Priestley, J. T.: Further observations on the electrolyte pattern after bilateral ureterosigmoidostomy. *J. Urol.*, 65: 1013, 1951.
 - 13- Lapidus, J.: Mechanism of electrolyte imbalance following ureterosigmoid transplantation. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 93: 691, 1951.
 - 14- Boyce, W. H. and Vest, S. A.: The role of ammonia reabsorption in acid base imbalance following ureterosigmoidostomy. *J. Urol.*, 67: 169, 1952.
 - 15- Libertino, J. A., Smith, J. J., Malone, M. J.: Use of bowel in urologic surgery. *Urol. Clin. North Am.*, Volume 24, Number 4: 715-722, 1997.
 - 16- McDougal, W. S.: Metabolic complications of urinary intestinal diversion. *J. Urol.* 147: 1199, 1992.
 - 17- Boyd, S. D., Schiff, W. M., Skinner, D. G., Lieskovsky, G., Kanellos, A. W. and Klimaszewski, A. D.: Prospective study of metabolic abnormalities in patient with continent Koch pouch urinary diversion. *Urology*, 33: 85, 1989.
 - 18- Thüroff, J. W., Alken, P. and Hohenfellner, R.: The Mainz pouch (mixed augmentation with ileum n zecum) for bladder augmentation and continent diversion. In: *Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion*. Edited by L. R. King, A.R. Stone and G. D. Webster. Chicago: Year Book Medical Publishers, pp 252-268, 1987.
 - 19- Koch, M. O., McDougal W. S., Reddy, P. K. and Lange, P. H.: Metabolic alterations following continent urinary diversion through colonic segments. *J. Urol.*, 145: 270, 1991.