

ÜRETAL KATETERİZASYON SONUCU OLUŞTURULAN ENFEKSİYONDA İDRAR ASİTLEŞTİRİCİSİ OLARAK AMONYUM KLORİD, ASKORBİK ASİT VE POTASYUM DİHİDROJEN FOSFAT'IN AKUT ETKİLERİ

Arif Kurtdede¹
Aslan Kalınbacak³

M. Kazım Börkür²
Betül Tanyel⁴

Acute effects of ammonium chloride, ascorbic acid and potassium dihydrogen phosphate as urinary acidifiers in urethral catheterization-induced infection.

Summary: *In this survey, infection was induced by 2 or 3 consecutive urethral catheterization in 20 male dogs. They were divided into 4 groups of 5 dogs each. As urinary acidifiers, first second and third group dogs were administered orally ammonium chloride (200 mg/kg body weight), ascorbic acid (1000 mg) and potassium dihydrogen phosphate (35 mg/kg body weight) with their morning feeds respectively. The fourth group dogs (Control group) were not given any medicament. All of the dogs were fed with pelleted dog food. Urine pH, blood pH, HCO_3^- and base status were measured before and 2 and 6 hours after the administration of urinary acidifiers. Significant ($p < 0.05$) decrease in urine pH was detected only in the dogs given ammonium chloride at the sixth hour of the trial. The pH of the urine collected from control dogs showed significant increase 2 and 6 hour after feeding ($p < 0.01$).*

As a result, ammonium chloride was found more effective to decrease urine pH than ascorbic acid and potassium dihydrogen phosphate in the dogs infected with urethral catheterization.

Özet: *Bu araştırmada, 20 erkek köpekte uretral kateterizasyon 2-3 kez uygulanarak enfeksiyon oluşturuldu. Köpekler herbiri 5 köpektten oluşan dört gruba ayrıldılar. İdrar asitleştiricisi olarak birinci guruba ammonium chloride (200 mg/kg vücut ağırlığı) ikinci guruba askorbik asit (1000 mg) ve üçüncü guruba potasyum dihidrojen fosfat (35 mg/kg) sabah gıdalarıyla birlikte oral verildi. Dördüncü gurup köpeklere (Kontrol gurubu) hiçbir ilaç verilmedi. Araştırmadaki köpeklerin hepsine peletlenmiş köpek yemi verildi. İdrar pH'sı, kan pH'sı, HCO_3^- ve baz durumu idrar asitleştiricilerinin verilmesinden önce ve verildikten 2 ve 6 saat sonra saptandı. İdrar pH'sında önemli düşüşe sadece*

1. Prof. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
2. Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları, Ankara.
3. Araş Gör., A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları, Ankara.
4. Yük. Kim., A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları, Ankara.

amonyum klorid verilen köpeklerde çalışmanın 6. saatinde rastlandı. Kontrol gurubu köpeklerde beslenmeden 2 ve 6 saat sonra idrar pH'larında önemli yükselme ($p<0.001$) belirlendi.

Sonuç olarak, üretral kateterizasyon uygulanarak enfekte edilen köpeklerde idrar pH'sının düşürülmesinde amonyum klorid'in askorbik asit ve potasyum dihidrojen fosfat'dan daha etkili olduğu anlaşıldı.

Giriş

Aşağı üriner sistem enfeksiyonları üretral kateterizasyonun en önemli komplikasyonudur. Bunun sağaltım ve profilaksisinde antibiyotikler ve idrar yolları antiseptiklerinin yanısıra idrar asitleştiricileri de kullanılmaktadır (1,4-7).

İdrar asitleştiricileri aşağı üriner sistem hastalıklarının ve alkali karakterli idrar taşlarının sağaltım ve profilaksisinde kullanılmaktadır (1, 4, 6, 7). Veteriner kliniklerinde en sık kullanılan idrar asitleştiricilerinin DL-methionin, amonyum klorid, askorbik asit, asit fosfat tuzları, mandelik asit ve etilen diamin hidroklorid olduğu belirtilmektedir (4, 5, 8). İdeal bir idrar asitleştiricisinin yan etkisinin az olması, asitleştirici etkisinin kuvvetli ve kullanımının kolay olması istenir (4, 5, 7, 9). İdrar asitleştiricilerinin metabolik asidoz ve üremide, alkali ortamda etkili olan antibiyotiklerin kullanılmasının gerektiği durumlarda ve asit karakterli üroliti bulunan olgularda kullanılmasının kontraendike olduğu belirtilmektedir (2, 4, 6, 7, 10).

Bu araştırmanın amacı üretral kateterizasyon sonucu oluşturulan aşağı üriner sistem enfeksiyonunda idrar asitleştiricisi olarak amonyum klorid, askorbik asit ve potasyum dihidrojen fosfat'ın idrar pH'sında oluşturduğu akut değişiklikleri karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, 20-25 kg canlı ağırlıkta, 2-3 yaşlı, melez 20 erkek köpek kullanıldı. Ankara Keçiören Belediye'sinden sağlanan köpeklere kuduz aşısı yapıldı (Rabisin, Rhone Merieux). İvermectin (İvomec, Topkim) ve niclosamid (Şeridif, DİF) uygulandı. Köpekler AÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı bokslarında barındırıldılar ve Ankara Yem Sanayii'nden sağlanan köpek yemi (65-70 kcal ME/gün) ile beslendiler. Bokslarında sürekli su bulundu.

Deneme öncesi sistosentezle alınan idrar örneklerinin fiziksel (Renk, bulanıklık, pH), kimyasal (Protein, kan, hemoglobin, safra asitleri, glukoz, keton cisimleri) ve mikroskopik (eritrosit, lökosit, çeşitli epitel hücreleri, kristaller) muayeneleri yapıldı. İdrarın bakteriyolojik kültürü yapılarak bakteri izole edilip edilemediği, izole edilen bakterinin koloni sayısı belirlendi.

Köpeklere günde bir kez uretra kateteri (Dog catheter, Ret As 92 size 6 FG, Veterinary Product of Protex Ltd.) antisepsi kurallarına uyularak uygulandı. Her

kateterizasyondan 24 saat sonra idrar muayeneleri ve bakteriyolojik kültürleri tekrarlandı. Aşağı üriner sistem enfeksiyonunun başladığı idrarın bakteriyolojik kültüründe 100.000'in üzerinde bakteri izole edilmesi ve klinik muayenede aşağı üriner sistem enfeksiyonunu akla getirecek semptomlar ile idrarın muayenesinde yangıya özgü bulguların belirlenmesiyle anlaşıldı. Bu aşamada köpekler dört guruba ayrıldılar. İdrar asitleştiricisi olarak birinci gurup köpeklere amonyum klorid (Ammonium chloride, Horasan) 200 mg/kg vücut ağırlığı dozunda, ikinci gurup köpeklere askorbik asit (Redoxan, Roche) 1000 mg total dozunda, üçüncü gurup köpeklere potasyum dihidrojen fosfat (Potassium dihydrogen phosphate, Merck) 35 mg/kg dozunda sabah gıdalarıyla birlikte verildi. Dördüncü gurup köpekler kontrol gurubu olarak ayrıldı ve gıdalarına hiçbir ilaç katılmadı.

İdrar pH'sı ölçümleri deneme öncesi ve denemenin 2. ile 6. saatlerinde gönüllü ürinasyon ile toplanan idrarlarda pH'metrede (Nell Elektronik Cihazlar İmalat ve Ticaret A.Ş. Ankara), kan pH, HCO₃⁻ ve baz durumu idrarın toplandığı zamanlarda plastik heparinize edilmiş enjektörlere vena sefalika antebrahi'den havayla teması minimum olacak şekilde alınan 2 ml kanda, Blood Gase Analyser'de (Ciba, Corning 170 Diagnostics Ltd. Halstead, Essex England) ölçüldü.

İdrarın muayenesi A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı laboratuvarında, idrarın bakteriyolojik kültürü Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Mikrobiyoloji Bölümü'nde yapıldı.

Sonuçların istatistiki değerlendirilmesi eşlemeye dayalı "t" testiyle yapıldı (3).

Bulgular

Deneme öncesi alınan idrar örneklerinin fiziksel, kimyasal ve mikroskopik muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. İdrar pH'ları 6.0-6.5 arasındaydı. Bakteriyolojik kültürlerde (Sistosentezle alınan idrarlarda) herhangi bir bakteri üremesi olmadı.

Üretral kateterizasyon uygulanan köpeklerde ilk kateterizasyondan 48 saat sonra pollaküri, dysüri ve 8 köpekte hematüri gözlemlendi. Kimyasal muayenede proteinüri ve hematüriye 14 köpekte rastlandı. Mikroskopik kontrolde köpeklerin hepsinde bol lökosit ve eritrosit belirlendi. Ayrıca köpeklerin 17'sinde tripel fosfat kristallerine rastlandı. Gönüllü ürinasyonla alınan idrar örneklerinin 11'inde *Proteus mirabilis*, 4'ünde *Proteus vulgaris*, 3'ünde *Staphylococcus epidermidis*; 1'inde hemolitik streptococcus, 1'inde *Proteus mirabilis* ve *Staphylococcus aureus* birlikte izole edildi. İdrarın bakteriyolojik kültürlerinde bakteri üremesine 16 köpekte ikinci, 4 köpekte üçüncü kateterizasyondan 24 saat sonra alınan idrar örneklerinde rastlandı.

İdrar asitleştiricileri verilen köpekler ile kontrol köpeklerinden belirlenen idrar pH değerleri Tablo 1, venöz kan pH değerleri Tablo 2, venöz kan HCO₃⁻ değerleri Tablo 3 ve Venöz kan baz durumunu gösteren değerler Tablo 4'de gösterildi.

Tablo 1. Amonyum klorid, askorbik asit ve potasyum dihidrojen fosfat verilen köpeklerde idrar pH'sı değerleri

Zaman Saat	Amonyum klorid n:5 200 mg/kg $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)	Askorbik asit n:5 1000 mg $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)	Potasyum dihidrojen fosfat n:5 35 mg/kg $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)	Kontrol n:5 $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)
0	7.19 \pm 0.13	7.07 \pm 0.43	7.69 \pm 0.33	6.80 \pm 0.21
2	(6.82 - 8.01)	(5.72 - 8.38)	(6.57 - 8.60)	(5.76 - 7.40)
	7.03 \pm 0.17	7.52 \pm 0.47	8.22 \pm 0.14	7.62 \pm 0.11***
	(6.75 - 8.69)	(6.28 - 8.38)	(7.38 - 8.50)	(7.05 - 8.03)
6	6.87 \pm 0.30*	7.55 \pm 0.14	8.14 \pm 0.05	7.96 \pm 0.17***
	(5.85 - 8.25)	(7.30 - 8.10)	(7.95 - 8.25)	(7.52 - 8.45)

x: p < 0.05

xx: p < 0.001

Tablo 2. Amonyum klorid, askorbik asit ve potasyum dihidrojen fosfat verilen köpeklerde venöz kan pH değerleri

Zaman Saat	Amonyum klorid n:5 200 mg/kg $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)	Askorbik asit n:5 1000 mg $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)	Potasyum dihidrojen fosfat n:5 35 mg/kg $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)	Kontrol n:5 $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)
0	7.287 \pm 0.02	7.294 \pm 0.02	7.322 \pm 0.02	7.311 \pm 0.02
2	(7.240 - 7.335)	(7.218 - 7.342)	(7.260 - 7.392)	(7.206 - 7.348)
	7.298 \pm 0.01	7.351 \pm 0.01*	7.407 \pm 0.01*	7.361 \pm 0.01**
	(7.285 - 7.350)	(7.305 - 7.395)	(7.367 - 7.440)	(7.315 - 7.390)
6	7.305 \pm 0.04	7.340 \pm 0.03	7.371 \pm 0.01	7.320 \pm 0.02
	(7.258 - 7.401)	(7.218 - 7.437)	(7.324 - 7.431)	(7.210 - 7.397)

x: p < 0.05

xx: p < 0.001

Tablo 3. Amonyum klorid, askorbik asit ve potasyum dihidrojen fosfat verilen köpeklerde venöz kan HCO₃ değerleri

Zaman Saat	Amonyum klorid n:5 200 mg/kg $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)	Askorbik asit n:5 1000 mg $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)	Potasyum dihidrojen fosfat n:5 35 mg/kg $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)	Kontrol n:5 $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)
0	22.72 \pm 0.74	22.84 \pm 0.34	24.96 \pm 0.74	21.45 \pm 1.92
2	(20.0 - 24.5) 22.98 \pm 1.05 (19.8 - 26.3)	(22.0 - 24.0) 24.24 \pm 0.41 ^{xx} (23.5 - 25.7)	(22.2 - 26.5) 27.18 \pm 1.07 (24.6 - 30.8)	(15.8 - 25.0) 24.80 \pm 0.65 (22.7 - 26.4)
6	23.2 \pm 1.28 (20.7 - 27.5)	24.76 \pm 1.58 (20.1 - 29.8)	27.48 \pm 1.03 ^x (24.2 - 30.6)	24.75 \pm 0.47 (23.0 - 25.6)

x: p < 0.05

xx: p < 0.01

Tablo 4. Amonyum klorid, askorbik asit ve potasyum dihidrojen fosfat verilen köpeklerde venöz kan baz durumu değerleri

Zaman Saat	Amonyum klorid n:5 200 mg/kg $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)	Askorbik asit n:5 1000 mg $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)	Potasyum dihidrojen fosfat n:5 35 mg/kg $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)	Kontrol n:5 $\bar{x} \pm S\bar{x}$ (min-max)
0	-2.80 \pm 0.45	-3.08 \pm 0.85	-0.78 \pm 1.06	-4.05 \pm 2.30
2	(-4.0) - (-0.5) -1.78 \pm 1.02 (-3.4) - (2.0)	(-5.9) - (-1.0) -0.62 \pm 0.58 ^{xx} (-2.3) - (0.8)	(-3.9) - (-1.6) 3.32 \pm 1.09 ^{xx} (0.6) - (6.9)	(-10.0) - (-0.5) 0.09 \pm 0.70 (-2.0) - (1.6)
6	-1.10 \pm 2.01 (-4.80) - (6.7)	0.56 \pm 2.13 ^x (-7.5) - (5.9)	2.42 \pm 1.23 ^x (-1.4) - (6.4)	-0.69 \pm 0.90 (-2.6) - (1.4)

x: p < 0.05

xx: p < 0.01

Tablo 1'de amonyum klorid verilen guruptaki köpeklere ait idrarlar hariç diğerlerinde idrar pH'larının yükseldiği, bu yükselmenin kontrol gurubunda istatistiki olarak önemli olduğu görülmektedir. Amonyum klorid verilen köpeklerde idrar pH'sının düştüğü, özellikle 6. saatteki değerin istatistiki olarak önemli olduğu belirlendi ($p<0.05$). Kan pH'larının idrar asitleştiricileri verilen gruplarda ve kontrol gurubundaki köpeklerde yükseldiği (Tablo 2), bu yükselmenin askorbik asit ve potasyum dihidrojen fosfat verilenlerde $p<0.05$ düzeyinde, kontrol köpeklerinde ise $p<0.01$ düzeyinde önemli olduğu saptandı. Venöz kan HCO_3^- değerlerinin bütün guruplarda yükseldiği (Tablo 3), yükselmenin askorbik asit verilenlerde ($p<0.01$) ve potasyum dihidrojen fosfat verilenlerde ($p<0.05$) önemli olduğu saptandı. Kan bikarbonat düzeyindeki değişikliklere paralel olarak tüm gruplarda baz açığının kapandığı (Tablo 4), bu değişimin askorbik asit ve potasyum dihidrojen fosfat verilen guruplarda istatistiki olarak önemli olduğu saptandı ($p<0.05$ ve $p<0.01$).

Tartışma ve Sonuç

Üretral kateterizasyonun aşağı üriner sistem enfeksiyonlarına neden olma riskinin yüksek olduğu bildirimlerine (4-6) uygun olarak bu çalışmada uretral kateterizasyon uygulanan sağlıklı köpeklerin 16'sında iki, 4'ünde üç uygulamadan sonra enfeksiyonun meydana geldiği belirlendi. Enfekte idrarların 16'sında Proteus türü bakterilerin izole edilmesi, çeşitli araştırmaların (1, 4, 5, 10) bu konudaki bildirimlerine uygunluk göstermektedir. Aşağı üriner sistem enfeksiyonlarında idrar pH'sındaki yükselmede Proteus türünde olduğu gibi üreyi yıkımlayan bakterilerin önemli katkısı olduğu belirtilmektedir (1, 4, 7, 10). Ayrıca idrar pH'sının yükselmesinde gıdanın da etkisinin olduğu bildirimlerine (1, 10) benzer olarak, bu çalışmada hiçbir ilaç verilmeyen dördüncü guruptaki köpeklerde idrar pH'sının beslenmeden 2 ve 6 saat sonra istatistiki olarak önemli düzeyde yükselmesi (Tablo 1) peletlenmiş köpek yeminin idrarı alkalileştirici etkisinin fazla olduğunu göstermektedir. Aşağı üriner sistemin bakteriyel nedenli enfeksiyonlarında idrar pH'sının idrar asitleştiricisi kullanılarak istenen (6'nın altı) düzeye düşürülmesinin (2, 4) mümkün olamayacağı bu nedenle antibiyotik kullanılarak bakterilerin üremesinin önlenmesinin gerektiği vurgulanmaktadır (4). Nitekim bakteriyel enfeksiyonun meydana geldiği bu çalışmadaki köpeklerde idrar pH'sı sadece amonyum klorid verilenlerde önemli düzeyde düşmesine karşın arzulanan idrar pH'sına ulaşılamamıştır. Shorth ve ark. (10), 197 mg/kg vücut ağırlığı dozunda amonyum klorid verilen köpeklerde sistitis belirtisinin ortadan kalktığını fakat asitleştirici kullanımına ara verilince enfeksiyon bulgularının tekrar ortaya çıktığını vurgulamaktadırlar. Bu çalışmada idrar pH'sı amonyum klorid kullanılanlarda önemli düzeyde düşerken kan pH'sında düşüşe rastlanmaması sistemik bir organ hastalığı bulunmayanlarda bu asitleştiricinin güvenle kullanılabileceğini gösterdiği kanısındayız.

Sonuç olarak, antisepsi kurallarına uyulmasına karşın 2-3 uretral kateterizasyonun aşağı üriner sistem enfeksiyonu oluşturabileceği, enfeksiyonda Proteus türü bakterilerin önemli rolü olduğu ve aşağı üriner sistemin bakteriyel en-

feksiyonlarında idrar pH'sının düşürülmesinde amonyum klorid'in 200 mg/kg'lık dozunun yeterli olduğu, askorbik asidin 1000 mg, potasyum dihidrojen fosfat'ın 35 mg/kg'lık dozlarının ise yetersiz kaldığı kanısına varıldı.

Kaynaklar

1. Brodey, R.S. (1955). *Canine urolithiasis*. JAVMA., 126: 1-9.
2. Brumfitt, W. and Percival, A. (1962). *Adjustment of urine pH in the chemotherapy of urinary tract infection: A laboratory and clinical assessment*. Lancet., 1: 186-190.
3. Düzgüneş, O., Kesici, T. ve Gürbüz, F. (1983) "*İstatistik Metotları I*". A.Ü. Ziraat Fak. Yay., 861. A.Ü. Basımevi ANKARA.
4. Hardy R. (1977). *Indications for acidifiers and antiseptics in urinary tract disorders*. p. 1176-1180. Ed. Kirk, R.W., In: "Current Veterinary Therapy VI- Small Animal Practice". W.B. Saunders Comp. Philadelphia
5. Murphy, F.J. and Smauel, Z. (1965). *Ascorbic acid as a urinary acidifying agent: 1. Comparison with the ketogenic effect of fasting*. J Urol., 94: 297-299.
6. Murphy, F.J., Zelman, S. and Mau, W. (1965). *Ascorbic acid as a urinary acidifying agent: 2. Its adjunctive role in chronic urinary infection*. J. Urol., 94: 300-303.
7. Osborne, C.A., Klausner, J.S., Krawiec, D.R. and Griffith, D.P. (1981). *Canine struvite urolithiasis: Problems and their dissolutions*. JAVMA., 179(3): 239-244.
8. Senior, D.F., Merchant, S.R. and Sundstrom, D.A. (1984). *Ammonium chloride as a long-term urinary acidifier in the dog*. Calif Vet., 11: 7-9.
9. Shaw, D.H. (1989). *Acut respons of urine pH following ammonium chloride administration to dogs*. Am J Vet Res., 50(11): 1829-1830.
10. Short, E.C. and Hammond, P.B. (1964). *Ammonium chloride as a urinary acidifier in the dog*. JAVMA., 144(8): 864-867.