

KANATLILARDA GUT HASTALIĞININ OLUŞUMU ve BESLENME ile İLİŞKİSİ (derleme)

Varol KURTOĞLU¹

Behiç COŞKUN¹

Development of gout and its relation to feeding in chicks

SUMMARY

Like infectious diseases, non infectious diseases have also been of importance. One major disadvantage in prevention in non infectious disease is lack of vaccine application. One of the non infectious diseases is gout. Its aetiology shows multi-factoriel characteristic. Thus, measures in prevention the disease should be planned in many aspects. The gout, which is a lethal disease could be consequently responsible for economical losses for both egg and broiler production.

KEY WORDS: Poultry, gout, nutrition

ÖZET

Kanatlı hayvanlarda enfeksiyöz hastalıkların yanında enfeksiyonlara bağlı olmayan hastalıklarda önemli bir yer tutar ve bu hastalıklardan korunmak için aşı uygulaması da söz konusu değildir. Bu grup hastalıklardan olan gut hastalığının oluşmasında çok değişik faktörler rol aldığından alınacak tedbirlerin de çok yönlü olması gerekir. Öldürücü bir hastalık olan gut, hem yumurta tavukları hem de broilerlerde oluşabildiği için yumurta ve et olarak büyük ekonomik kayıplara sebep olabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Kanatlı, gut, beslenme

GUT ve GUTUN TANIMI

Gut, kanda ürik asit miktarının artması (ürisemi), iç organlar üzerinde ve sinovial sıvıda monosodyum ürat kristallerinin bulunuşu ile karakterize olan ve başta kanatlılar olmak üzere sürüngenlerde, memeli hayvanlarda ve insanlarda görülen bir metabolizma hastalığıdır (Austic ve Cole 1976, Bertolini ve Masarei 1979, Frederik 1991, Matsubara ve ark. 1989, Holmes 1985, Pennes ve Martel 1986, Rock ve ark. 1986). Gutta çeşitli dokularda değişik tip ve şekillerde oluşan kristal kümeciklerine tofi (tophi) adı verilir (Frederick 1991, Holmes 1985, Pennes ve Martel 1986, Rock ve ark. 1986). Hiperürisemi ve gut olguları etiyoloji bakımından birbirine yakın olan terimler olmakla beraber birbirlerinden farklıdır. Hiperürisemi ürik asidin aşırı bir şekilde kanda birikmesi ile şekillenen biyokimyasal bir değişikliktir (Frederick 1991). Ancak bir semptom oluşturan ve bir bozuklukla beraber görülen hiperürisemi hastalık olarak değerlendirilebilir (Pennes ve Martel 1986, Rock ve ark. 1986).

Gut etiyolojik açıdan primer ve sekonder gut olarak sınıflandırılabilir. Primer gut, bilinmeyen bir sebeple fazla miktarda üretilen pürinlerin yıkımlanmaları sonucunda aşırı ürik asit üretimi, ya da ürik asidin yeterli atılamamasına bağlı olarak oluşan hiperürisemi ile birlikte şekillenir ve çeşitli hastalıklarla beraber bulunur. Sekonder gut ise mevcut olan ve bilinen bir hastalığa bağlı olarak oluşur ve primer gutta olduğu gibi hiperürisemi ile birlikte şekillenir. Bu formda da ürik asit sentezi artar, böbreklerden atılım azalır (Pennes ve Martel 1986, Rock ve ark. 1986).

Kanatlılarda karakteristik bozuklukların ve ürik asit

kristallerinin dağılışı durumuna göre hastalığın visceral ve artikuler (sinovial) gut olmak üzere iki tipi vardır (Matsubara ve ark. 1989, Minbay ve ark. 1985, Panigraphy ve Butcher 1985, Sönmez 1992). Visceral ve sinovial gut ayrı ayrı yada ikisi bir arada oluşabilir (Hafstad ve ark. 1978, Panigraphy ve Butcher 1985). Visceral gut hastalığın akut, sinovial gut ise kronik formu olarak kabul edilir ve her iki formda da tofi oluşumu görülebilir (Matsubara ve ark. 1989, Minbay ve ark. 1985, Panigraphy ve Butcher 1985, Sönmez 1992).

Visceral gut özellikle kalp, karaciğer ve böbrekler gibi iç organlar üzerinde ürik asit kristallerinin birikimi ile karakterizedir. Bu form diğer forma göre hem daha sık görülür hem de ölüm oranı daha yüksektir (Minbay ve ark. 1985, Sönmez 1992). Bu formda bazen eklemlerin ve tendo kılıflarının sinovial membranlarında da ürat kristalleri birikebilmekle birlikte doku reaksiyonu, yangı, periartikuler yayılma meydana gelmez (Matsubara ve ark. 1989). Artikular gut bacak eklemlerinin şişmesi, subkutan dokularda ve ayak tabanında ödemlerle karakterizedir ve daha az şekillenmektedir (Minbay ve ark. 1985, Niznik ve ark. 1985). Bu formda eklemler, ligamentler ve tendo kılıfları etrafında biriken ürat kristalleri, perifer bölgelere yayılma eğiliminde olup krema kıvamında, yapışkan, kumlu ve ağrılıdır. Hasarlı bölgeler antebrahium tendo kılıfları ve ayağın eklem yerleridir (Hafstad ve ark. 1978, Mert 1991, Panigraphy ve Butcher 1985). Artikuler gutta visceral yüzeylerde ürat depolanması meydana gelmez (Matsubara ve ark. 1989).

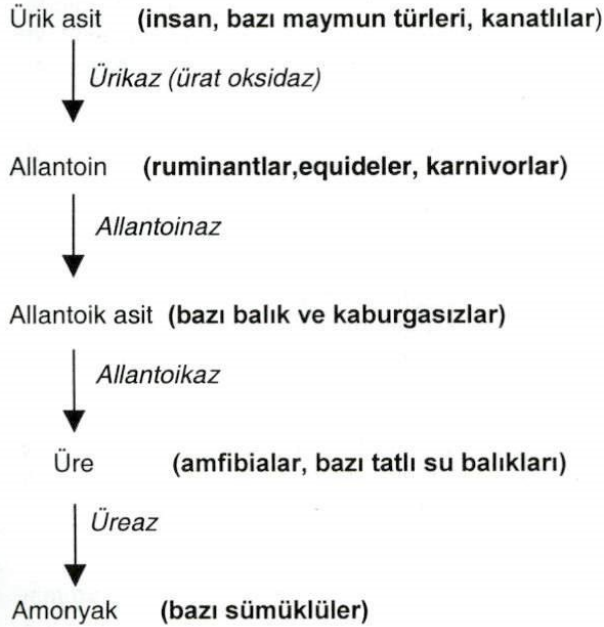
Veteriner hekimlikte sadece kanatlılarda önem taşıyan gut hastalığı, benzer şekilde insanlarda da gözlenmektedir (Bertolini ve Masarei 1979, Frederick 1991). İnsanlarda gut genel olarak erkeklerde ve en

çok 50 yaş dolaylarında görülür. Kadınlarda ise erkeklere göre görülme oranı % 10'un altındadır (Pennes ve Martel 1986) ve çoğunlukla menapoz sonrasında rastlanır (Tuna 1982).

Ürik Asidin Oluşum Mekanizması

Protein metabolizmasının son ürünü hayvan türlerine göre farklılık göstermektedir. Veteriner Hekimlik ile ilgili hayvan türleri ele alındığında; ruminant, equide ve karnivorlarda son ürün allantoin; insan ve kanatlılarda ise ürik asittir. İnsanlarda ürik asit karaciğerde üreye dönüşerek üre formunda dışarı atılırken, kanatlılarda ise hiçbir değişikliğe uğramadan ürik asit şeklinde vücudu terk eder (Hevia ve Clifford 1977, Rock ve ark. 1986) (Şekil 1). Normal azot ve asit baz dengesine sahip bir kanatlıda yaklaşık olarak toplam azotun % 80'i ürik asit, % 15'i amonyak, %1-10 kadarı üre olarak atılır (Coles 1986).

Şekil 1. Protein Metabolizmasının Hayvan Türlerine Göre Son Ürünleri.



Ürik asit; protein, NPN ve nükleik asitlerin (pürinlerin) katabolizması sonucunda açığa çıkar, plazmada ve pH'sı 7.4 olan vücut sıvılarında hemen hepsi monovalan sodyum tuzu şeklinde bulunur. pH'sı daha düşük olan idrarda ise serbest ürik asit formuna dönüşür (Coles 1986, Currey 1980, Panigraphy ve Butcher 1985, Ulrich 1990). Ürik asitin bütün canlılarda başlıca sentez yeri karaciğer olup bunun yanında kısmen böbreklerde de sentezlenmektedir (Mert 1991, Pennes ve Martel 1986, Ulrich 1990). Vücutta suda çözünmeyen kristaller halinde bulunduğu için dolayı kısa süre içerisinde dışarı atılması gereken ürik asidin atılımı özellikle böbrek fonksiyonlarının bozulması halinde azalmaktadır. Ürik asidin atılım hızı primer olarak plazma ürik asit konsantrasyonu ve böbrek portal kan akış hızı tarafından etkilenir. Normal kan ürik asit seviyesi tüm kanatlılar için 2-15 mg/dl'dir. Bu oran 20 mg/dl' nin üzerine çıktığı zaman hiperürisemi ve bunun sonucunda gut meydana gelir (Coles 1986).

Kan ürik asit seviyesinin artması temelde ürik asit oluşumundaki (pürin katabolizmasında) artış veya ürik asitin atılım hızında azalmaya bağlı olarak meydana gelir (Currey 1980).

Gut ile Ürik Asitin (Üratın) Plazma Proteinlerine Bağlanması Arasındaki İlişki: Yüz yıldan fazla bir zamandan beri yüksek serum ürik asit düzeyinin gut için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Üratın plazma proteinleri ile bağlanması gutun oluşum mekanizmasını açıklayabilir (Bertolini ve Masarei 1979, Taddeo ve ark. 1990). Ürik asidin plazmada eriyebilir bir formda olması için plazma proteinleri ile bağlı olması gerekir. Diğer bir deyişle plazma proteinlerine bağlı ürat, ürik asitin çözünabilir formudur. Bu bağlanma üratin suda (idrarda) çözünerek böbrekler yoluyla atılmasını sağlar ve dokularda ürat kristallerinin birikimine engel olur (Taddeo ve ark. 1990). Proteinin ürati bağlaması veya üratin bağlanması albumin ve total ürat konsantrasyonuna bağlı olmayıp serbest ürat ve proteinle bağlı olan ürat konsantrasyonuna bağlıdır. Üratın plazma proteinine bağlanması sadece üratin presipitasyonunu önlemekle kalmaz, aynı zamanda ürik asidin böbreklerden atılımını da etkiler (Bertolini ve Masarei 1979).

ETİYOLOJİ

Gut hastalığının etiolojisi tam olarak bilinmemektedir (Austic ve Cole 1976, Hafstad ve ark. 1978, Panigraphy ve Butcher 1985). Hiperürisemi gutun bir ön aşaması olduğu için hiperürisemiye sebep olan faktörler aynı zamanda gut oluşumunu sağlayan faktörlerdir. Kanatlılarda hiperürisemi ve gutun oluşmasında temelde çevresel ve genetik faktörler rol almaktadır. Çevresel faktörler içerisinde beslenmeye bağlı faktörler, hastalıklar, stres, kötü bakım şartları, hareketsizlik, mevsim ve bazı ilaçlar sayılabilir (Constantini 1989, Das ve ark. 1992, Hafstad ve ark. 1978, Panigraphy ve Butcher 1985, Pennes ve Martel 1986, Rao ve Achariyo 1991, Siller 1981, Sönmez 1992):

I-ÇEVRESEL FAKTÖRLER

A-BESLENMEYE BAĞLI FAKTÖRLER

1-Rasyon Proteininin Yüksek Olması

Ürik asit, proteinlerin, NPN'lerin ve pürinlerin katabolizması sonucu oluşan bir madde (Coles 1986, Panigraphy ve Butcher 1985) olduğundan rasyon protein düzeyi ile kan ürik asit düzeyi arasında önemli bir ilişki vardır (Coles 1986, Hevia ve Clifford 1977, Ueno ve ark. 1988). Yüksek oranda protein içeren rasyonlar, ürik asit biyosentezini ve buna bağlı olarak serum ürik asit miktarını artırarak hiperürisemiye sebep olurlar (Coles 1986).

Protein düzeyi % 40 olan rasyonla beslenen hindilerde ve yüksek proteinli rasyon tüketen yumurta tavuklarında gut olaylarının arttığı bildirilmektedir (Hafstad ve ark. 1978). Yapılan bir araştırmada (Mazurkiewicz ve ark. 1970) ihtiyaçlarının 3-5 misli hayvansal protein içeren rasyonlarla beslenen tavuklarda 6 haftalık yem tüketiminden sonra ishal olaylarını takip eden ölümler şekillenmiş ve hayvanların yapılan otopsilerinde tipik gut lezyonlarına

Tablo 1. Cıvcıverlerde Rasyon Protein Düzeyinin Ürik Asit Metabolizması ve Proteinin Kullanılabilirliği Üzerine Etkisi.

	Rasyon Protein Düzeyi			
	%11	%20	%43	%80
Günlük protein alımı (g)	3.3	7.5	14.3	21.9
Günlük ağırlık kazancı (g)	11.5	18.5	19.8	14.3
Protein etkinlik derecesi (PER)	2.9	2.4	1.4	0.6
Plazma ürik asit (mg/dl)	1.5	2.9	3.9	5.6
Günlük ürik asit atılımı (mg)	189	593	1642	3745

rastlanmıştır. Cıvcıverlerde de gut meydana gelebilmektedir (Hafstad ve ark. 1978, Karasawa ve ark. 1991). Ham protein düzeyi %38 olan rasyonlarla beslenen cıvcıverlerde artikuler gut olduğu, rasyon proteinini %20 ye düşürüldüğünde gut belirtilerinde tedrici bir azalma meydana geldiği bildirilmektedir (Hafstad ve ark. 1978). Cıvcıverlerde ürik asit metabolizması, rasyonun protein oranındaki değişikliklerin yanı sıra, rasyondaki proteinin etkinlik derecesinden (PER) de etkilenmektedir. Yapılan bir çalışmada (Hevia ve Clifford 1977), hayvanlar %22 protein ihtiva eden rasyonla beslendikleri 21 günlük ön deneme periyodunu takiben, 4 gruba ayrılarak sırasıyla % 11, 20, 43 ve 80 protein ihtiva eden esas deneme dönemine alınarak iki hafta süreyle beslenmiş ve deneme periyodunun sonunda dışkı ve kan örnekleri alınmıştır. Rasyondaki protein düzeyine paralel olarak günlük plazma ürik asit miktarı ve günlük ürik asit atılımının arttığı; yine rasyon PER'i ile ürik asit atılımı arasında ters bir ilişkinin varlığı tespit edilmiştir (Tablo 1).

2- Rasyon Kalsiyumunun (Ca) Yüksek Olması

Kanatlılarda Ca'un normal atılım yeri böbreklerdir. Fazla Ca zamanla böbrek tubullerinde birikerek böbrek fonksiyonlarının bozulmasına ve böbrek dokusunda harabiyete yol açarak gut oluşumu için uygun bir zemin oluşturur. Yumurta tavukları, rasyonları ile aldıkları kalsiyumun büyük bir kısmını yumurta yapımında kullandıkları için yüksek Ca'lu rasyonlara yarkalara göre daha az duyarlıdır. Yarkalarda Ca'u yüksek rasyonlar ve IBV'ün bazı şuşlarının ayrı ayrı veya beraber etkileri ile idrar taşları oluşabilir. Oluşan bu taşlar ureterleri tıkayarak gut oluşturabilir. Yumurta üretimi de böbreklerden su, Ca, P ve artık maddelerin atılımında düzensizliğe neden olmakta ve zamanla böbrek dokusunda harabiyete yol açabilmektedir (Anonim 1991).

3- Sodyum Bikarbonat Zehirlenmeleri

Yumurta tavuklarında verim ve kabuk kalitesini artırmak, sıcak stresinin sebep olduğu alkoloz olaylarını azaltmak amacıyla sodyum bikarbonat kullanılması tavsiye edilmektedir (Anonim 1992). Sodyum bikarbonat'ın yüksek dozları böbreklerde harabiyete sebep olarak gut ihtimalini artırmaktadır. Davison ve Wideman (1992) tarafından 62 haftalık yaşta yumurta tavuklarında rasyona 30 g/kg sodyum bikarbonat ilavesiyle yapılan bir çalışmada hayvanlarda 2 gün içinde su tüketiminde ve mortalite oranında artma ile birlikte diare ve viseral gut olgularına rastlanmıştır. Başka bir çalışmada (Mazurkiewicz ve ark. 1970) proteini yüksek rasyonlarla birlikte içme sularına %2.5-3 oranında

sodyum bikarbonat katılan tavuklarda iç organlar üzerinde görülen urat birikimlerinin daha belirgin ortaya çıktığı bildirilmektedir.

4-Susuzluk

Kesin olmamakla beraber susuzluk ve dehidrasyon gut oluşumu ile ilişkilidir. Susuzluk böbreklerden atılımı azaltarak atık maddelerin kanda ve zamanla dokularda birikimine neden olmaktadır (Mallison ve ark. 1984, Wideman ve Glahn 1987).

5-Vitamin A Yetersizliği

Vitamin A epitel koruyucu bir vitamindir. Yetersizliği halinde epitel bütünlüğü bozulmakta ve üretral epitelde metaplazi oluşmaktadır. Bu değişiklik böbrek fonksiyonlarını bozmakta ve buna bağlı olarak hiperürisemi ve gut meydana gelebilmektedir (Coles 1986, Hafstad ve ark. 1978, Mert 1991).

Tavuklarda vitamin A eksikliği ile gut oluşumu arasında önemli bir bağlantı vardır (Mert 1991). Vitamin A eksikliğinin 8-18 aylık tavuk ve horozlarda guta sebep olduğu bildirilmektedir (Bokori 1966). Yine yetersiz vitamin A içeren rasyonla beslenen piliçlerde iki ay içinde gut hastalığı semptomları oluşmakta ve üç ay sonrada hayvanlar ölmektedir (Konstantinov 1970). Karaciğer ve böbrekte vitamin A düzeyi 24.0 IU/g, dokularda 11.0 IU/g'dan daha aşağıya düştüğünde nefritis, hiperürisemi ve tipik gut lezyonları oluşabilmektedir (Chandra ve ark. 1984).

6- Üre

Bazı yem üreticileri rasyonun ham protein içeriğini yüksek göstermek için broyler rasyonlarına üre katabilmektedir. Üre ihtiva eden rasyonların verilmesi halinde ince barsaktan üre emilimi artarak hiperürisemi ve nefritis oluşur. Hiperürisemi hem ürik asit biyosentezinin artması hem de oluşan böbrek yetersizliğinden dolayı ürik asitin atılımının azalmasından meydana gelmektedir (Chandra ve ark.1984).

Broylerde renal ve biyokimyasal değişikliklerin incelendiği bir çalışmada, kontrol (%22.64 HP), yüksek protein (% 42.28 HP), yüksek kalsiyum (%3.37 Ca), üre (%5) içeren ve vitamin A içermeyen 5 farklı deneme grubu oluşturularak Chandra ve ark. (1984) tarafından 300 adet 18 günlük erkek cıvcıver kullanılarak yapılan bir çalışmada; kontrol grubu dışındaki gruplarda, çeşitli organ ve doku tahribatlarının göstergesi olan Glutamat okzalasetat transaminaz (GOT), Glutamat pürivik transaminaz (GPT), ürik asit aktiviteleri ve miktarları artmıştır. Üreli rasyonla beslenen hayvanlarda ince barsaklardan

absorbsiyonun artması ile nefritis ve üremi şekillenmiştir.

7-Hipervitaminozis D₃

Vitamin D'nin kanatlı rasyonlarında gereğinden fazla bulunmasının gut oluşumu için hazırlayıcı rol oynadığı bildirilmektedir (Coles 1986). Bilindiği üzere organizmada vitamin D ile Ca ve P arasında sıkı bir ilişki vardır. Vitamin D; Ca/P oranı, Ca ve P depolanması, mobilize edilmesi, emilim ve atılmasında etkilidir. Bu sebeplerle bu vitamin fazlalığı özellikle Ca'un böbreklerde birikimine sebep olmaktadır.

8-Mikotoksinler

Hiperürisemi, gut ve benzer hastalıkların etiyolojisinde mikotoksinler üzerinde de durulmaktadır (Constantini 1989, Minbay ve ark. 1985). Küfler belli şartlar oluştuğunda yemlerde ve yiyeceklerde çok kolay üreyebilmektedirler. Oosporein, okratoksin, citrinin ve aflatoksin gibi mikotoksinler çeşitli kanatlı türlerinde böbreklerde harabiyet oluşturarak guta sebep olabilmektedir. Oosporein yemlerde kolayca üreyebildiğinden, bu mikotoksini içeren küflü mısırları tüketen kazlarda, küflü tahılları tüketen kuşlarda ve bu mikotoksin ile kontamine olmuş rasyon tüketen piliçlerde kısa sürede akut viseral gut oluşturabilmektedir (Constantini 1989). Okratoksin ile kontamine olmuş mısır tüketen broylerlerde de karaciğer ve böbrek lezyonlarıyla birlikte viseral gut şekillenmektedir (Schlosberg ve ark. 1997). Yine yumurta tavuklarında cryptosporodiosis'e bağlı olarak visseral gut oluşabilmektedir (Trampel ve ark. 2000). Okratoksin insan yiyeceklerinde ve birada çok çabuk oluştuğundan gutlu şahısların (erkeklerin) büyük bir çoğunluğunu çok fazla oranda bira içenler oluşturmaktadır (Constantini 1989).

B-HASTALIKLAR

1- İdrar Taşları

Gut hastalığının oluşumunda etkili olan faktörlerden birisi de idrar taşları (ürolithiasis) oluşumudur. Kanatlı ürolithiasisi birden fazla etiyolojik faktörün etkisi ile oluşur. İdrar taşı oluşumunda rol oynayan faktörler gutu oluşturan sebeplerle çok benzerlik gösterir ve gutun oluşumunda da önemli role sahiptirler (Mallison ve ark. 1984).

İdrar taşı oluşumu civciv, piliç ve olgun evcil kanatlılarda görülen bir böbrek lezyonudur (Oldroyd ve Wideman 1986). Çoğunlukla kafeste yetiştirilen yumurta tavuklarında oluşmasının yanında daha az olarak da civciv ve piliçlerde görülür (Brown ve ark. 1987, Oldroyd ve Wideman 1986). Böbrek taşlarının yaygın olarak bulunduğu durumlarda yarka ve yumurta tavukları hiçbir klinik belirti göstermeden aniden ölürler. Ölüm oranı %2-50 arasında değişebilir (Wideman ve Glahn 1987). İdrar taşı olaylarında hayvanların vücut ağırlıklarında önemli bir değişiklik oluşmazken (Karasawa ve ark. 1991, Wideman ve ark. 1985) böbrek dokusunda meydana gelen harabiyete bağlı olarak glomerulus sayılarında azalma meydana gelmektedir (Wideman ve Glahn 1987).

Rasyonun Ca-P oranı idrar taşı oluşumunda etkili sebeplerden birisidir. Ancak bunun yanında İnfeksiyöz Bronşitis Virüs (IBV), Newcastle hastalığı

(ND) ve Adeno virus gibi birçok viral hastalık ve etkende idrar taşı oluşturabilmektedir. Ürolithiasis'in kanatlılarda ilk olarak Büyük Britanya'da geniş oranda ortaya çıktığı ve burada hastalığın ortaya çıkışında en çok IBV'nin etkili olduğu bildirilmekte, buna karşın ABD' de birincil sebep olarak fosfor oranının etkili olduğu belirtilmektedir (Mallison ve ark. 1984). Kanatlılarda gut ile ürolithiasis arasında sıkı bir ilişki mevcut olup, tavukların susuz kalma ve dehidrasyon anlarında, ürik asit kristalleri üriner kanallarda çökerek zamanla taş şekillenmesine ve idrar akımının engellenmesi ile oluşan üremi sonucu ölümlere yol açmaktadır (Matsubara ve ark. 1989, Rock ve ark. 1986, Wideman ve ark. 1983, Minbay ve ark. 1985, Fitz-Coy ve ark. 1988, Sönmez 1992). Ürik asidin üriner kanallardan atılamaması sonucu kan plazmasındaki miktarı yükselmekte ve buna bağlı olarak böbrek loblarında basınç atrofisi şekillenmekte, atrofik lobların fonksiyonunu diğer loblar kompenzatrif hipertrofisi ile karşılamaya çalışmaktadır (Fitz-Coy ve ark. 1988, Mallison ve ark. 1984, Wideman ve ark. 1983).

Yumurta tavuklarında görülen gut hastalığı ile ürolithiasis arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada (Sönmez 1992), gut hastalığına yakalanmış hayvanların tamamında böbrek ve üreterlerde taş belirlenmesi hastalığın ürolithiasisten kaynaklandığını ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada da (Oldroyd ve Wideman 1986), ürolithiasisin etiyoloji ve patogenesinde IBV ve rasyonda Ca'un yüksek oluşunun etkili olduğu, böbrek lezyonlarının IBV nefritisi ile birlikte geliştiği ve oluşan dejeneratif bölgelere Ca'un daha kolay yerleşerek taş oluşumuna sebep olduğu belirtilmiştir.

Rasyonda Ca'un yüksek, değerlendirilebilir P düşük olması Ca'un idrar taşı oluşumu üzerine etkisini artırmaktadır. Yüksek Ca'un yarkalık döneminde sebep olduğu böbrek yıkımı, hayvanlar yumurtlama dönemine eriştiklerinde idrar taşı oluşumuna sebep olabilmektedir. Bir yıllık ticari yumurta verimi periyodunun sonuna doğru tavuklarda verim düşmesine rağmen bazen rasyon değişikliğine gidilmez. Bu durumda rasyondaki fazla kalsiyum yumurta kabuğu yapımında gereği gibi kullanılmadığı için idrar taşları oluşur (Wideman ve Glahn 1987). Kanatlıların böbreklerinin 1/3 ü fonksiyonel durumda ise idrar taşları oluşmuş olsa bile verimlilikleri devam edebilir (Mallison ve ark. 1984, Wideman ve ark. 1983).

2- İnfeksiyöz Bronşitis:

IBV'nin bazı suşları nefrotoksik olup hayvanlar yaşamının ilk dönemlerinde virusa maruz kalırlarsa daha şiddetli bir böbrek harabiyeti şekillenir. Verim periyodundaki kanatlılara biraz daha yüksek Ca içeren rasyonlar verilir. Yumurtlama olayı da tavuklarda bir stres oluşturmaktadır. IBV ve söz konusu bu faktörler biraraya geldiğinde böbreklere çok daha fazla bir stres yükü biner ve fonksiyon kaybı sonucu gut tablosu oluşur. (Anonim 1991). Niznik ve ark. (1985)'nin yaptıkları bir çalışmada beyaz Leghorn yarkalarına 4 haftalık olduklarında %3.25 Ca ve %0.4 değerlendirilebilir P içeren yumurta tavuğu rasyonu ve 10. hafta başında da IBV'nin böbreklere yerleşen suşu verilmiş; kontrol grubu hayvanlara ise %1 Ca, %0.6

değerlendirilebilir P içeren piliç büyütme rasyonu yedirilmiş ve kontrol grubu hayvanlar IBV'ye karşı aşılanmıştır. 18. hafta sonunda yapılan otopsilerde deney grubu hayvanlarda %32.5 oranında tipik idrar taşı olduğu gözlenmiştir.

3. Mavi İbik Hastalığı

Mavi ibik hastalığı gut oluşumunda hazırlayıcı rol oynamaktadır (Hafstad ve ark. 1978).

C-STRES

Kanatlılarda çevre ısısına bağlı olarak vücut ısısının düşmesi veya yükselmesi stres oluşturur. Vücut ısısının düşmesi özellikle çözünmüş durumda olan ürik asit tuzlarının çökmesini kolaylaştırır. Yapılan *in vitro* çalışmalarda, fizyolojik tuz yoğunluklarında ısının düşürülmesinin monosodyum üratın hızla çökmesine neden olduğu görülmüştür. Bu durum gut artritisinin daha çok perifer bölgelerde (ayaklarda) oluşmasının bir açıklaması sayılabilir (Currey 1980, Pennes ve Martel 1986). Ayrıca taşıma işlemleri de kanatlılarda gut oluşumuna sebep olabilmektedir (Mallison ve ark. 1984).

D-KÖTÜ BAKIM ŞARTLARI

Gut kötü bakım ve besleme şartlarına bağlı olarak da oluşabilmektedir (Sönmez 1992).

E-HAREKETSİZLİK

Kanatlılarda kafeste hareketsiz kalma da gut oluşumunda etkili olabilmektedir (Rao ve Acharjyo 1991).

F-MEVSİM

Soğuk ortamlarda kanda çözünmüş halde bulunan üratların daha kolay çöktüğü bildirilmektedir (Currey 1980, Pennes ve Martel 1986). Gut hastalığının mevsimlere göre oluşum derecesini incelemek amacı ile Japonya'da yapılan bir çalışmada (Karasawa ve ark. 1991), yaz mevsiminde 158 adet, kış mevsiminde 222 adet broyler incelenmiş ve araştırmada öncelikle hayvanların yaşları ile gut insidansı arasındaki ilişki ele alınmıştır. En yüksek insidansın (%28) kış mevsiminde 2 günlük yaştaki hayvanlarda olduğu, bunu takiben 3, 4 ve 5 günlük yaşlarda insidansın sırası ile % 20, % 18, %15 şeklinde bir oran gösterdiği belirlenmiştir.

G-BAZI İLAÇLAR

Kanatlılarda aminoglikozidik antibiyotikler ve nefrotoksik ilaçlar yüksek serum ürik asit seviyesi ile sonuçlanan tubuler nekrosis'e sebep olabilmektedir (Coles 1986). İnsanlarda da çeşitli ilaçlar akut gut oluşturabilir. Presipite olmuş tiamin klorid, penisilin, insülin, diüretikler ve ACTH'a karşı duyarlılık (idiosinkrazi) şeklinde cevap oluşabilir (Holmes 1985).

H-TÜMÖRLER

Böbreğin kötü huylu tümörleri de hiperürisemi ve gut oluşturabilmektedir (Coles 1986).

II-GENETİK FAKTÖRLER

A-BAZI KALITSAL BOZUKLUKLAR

Bazı araştırmacılar kanatlılarda gut hastalığının oluşmasında birçok hazırlayıcı faktörün yanında genetik özelliklerinde rol aldığını belirtmektedirler (Mert 1991, Minbay ve ark. 1985, Decuypere ve Verstegen 1999). Artikular gut normal protein düzeyi içeren rasyonlarla beslenen küçük leghorn tavuklarda kromozomlara bağlı olarak oluşabilmektedir (Mert 1991). Tavuklarda gut oluşumunun metabolik temelini belirlemek amacıyla yapılan denemelerde gut hastalığına duyarlı tavuklarda, hastalıktan etkilenen böbreklerden ürik asitin süzülmemesine bağlı olarak gutun geliştiği ve bu özelliğin duyarlı hayvanlarda daha yüksek ve genetik karakterde olduğu ortaya konulmuştur. Seleksiyonla ayırımı yapılan duyarlı tavuklarda protein düzeyi normal rasyonla beslendiklerinde herhangi bir bozukluk görülmemektedir. Buna karşın proteini yüksek rasyon tüketen duyarlı tavuklarda gut olaylarının %100 oranında, duyarlı olmayan tavuklarda ise %30 oranında olduğu bildirilmektedir (Peterson ve ark. 1971).

Kanatlı artikuler gutunda azalan ürat klirensinin (süzülmesinin) etiyolojisini belirlemek amacıyla genetik olarak farklı kan ürik asit düzeyine sahip tavuklar kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Kan ürik asit düzeyi yüksek hayvanlardan izole edilen böbrek tubulleri ile yapılan laboratuvar çalışmalarında ürik asit ve p- aminohipürik asitin normal hayvanlardan izole edilenlere göre daha az miktarda absorbe edildiği belirlenmiştir (Austic ve Cole 1976, Kuo 1986). İnsanlarda hiperürisemi ve gutun oluşmasında değişik karakterde kalıtsal bazı enzim bozuklukları (Lesch-Nyhan sendromu, fosforibozol pirofosfat sentetaz aktivitesinin artması, Von Gierk hastalığı, alfa 1-2 globulin yetersizliği gibi) rol oynamaktadır (Holmes 1985, Pennes ve Martel 1986, Wilson ve Kelley 1983).

BULGULAR

Yumurta tavuklarında özellikle yumurta verimi döneminde görülen gut hastalığında genel durum bozulmakta, yumurta verimi düşmekte ve %15-30 oranında mortalite ile önemli ekonomik kayıplar oluşmaktadır (Hafstad ve ark. 1978, Minbay ve ark. 1985).

1-Klinik Bulgular

Gut hastalığında klinik bulgular gutun formuna göre az çok değişiklik gösterir. Viseral gutta; hayvanlarda genel durum bozulması, paralizler, anoreksi, depresyon, dermansızlık, zayıflama, uyuşukluk, dehidrasyon gibi genel semptomlar görülür. Bu formda hayvanlar ya aniden ya da zayıflayarak yavaş yavaş ölürlere (Minbay ve ark. 1985, Panigraphy ve Butcher 1985, Sönmez 1992). Artikuler gutta; topallık, kafeste hareketsiz kalma ve büyük oranda kırıklar görülür. Eklem yerleri sıcak, şişmiş durumda olup yumuşaktır. Hareketle birlikte artan bir ağrı vardır (Panigraphy ve Butcher 1985).

2-Patolojik Bulgular

Viseral gutta, çeşitli nedenlerle böbreklerin fonksiyonlarını yitirmesi ve plazmada ürik asidin

artmasına bağlı olarak, lezyonlar genellikle böbrek, karaciğer, kalp, perikardiyum ve hava keseleri gibi organların serozalarında ya da parenkimlerinde ürat kristallerinin birikmesi şeklinde ortaya çıkar (Hafstad ve ark. 1978, Mert 1991, Panigraphy ve Butcher 1985, Sönmez 1992, Wideman ve ark. 1983). Otopsilerde gut hastalığının viseral şeklinin kesin tanımı için böbrekler, karaciğer kapsülü ve kalp kesesinde ürik asit birikintilerinin görülmesi tipik ve patognomik kabul edilmektedir (Brown ve ark.1987, Fitz-Coy ve ark. 1988). Böbrek tubulleri ve üreterler üratlarla dolu olduğu için gergin ve genişlemiş durumdadır (Brown ve ark.1987, Fitz-Coy ve ark. 1988, Hafstad ve ark. 1978). Böbreklerde glomerulonefritis tablosunun yanısıra seroz zarlar ile iç organlarda fokal, dissemine nekrotik doku reaksiyonları gelişmektedir. Bu doku reaksiyonlarında gözlenen ürat granuloamları, ürik asit kristalleri, heterofil lökosit, lenfosit, monosit ve yabancı cisim dev hücrelerinden oluşmuştur (Fitz-Coy ve ark. 1988, Mallison ve ark. 1984, Wideman ve ark. 1983). Yapılan bir çalışmada (Minbay ve ark. 1985), gut hastalığı görülen tavuk işletmelerinden elde edilen tavukların otopsileri yapılmış ve incelenen 68 tavuğun hemen hepsinde viseral ve artikuler gut için tipik sayılan bulgular elde edilmiştir.

Gut, kuşlardan en çok muhabbet kuşları ve su kuşlarında görülür. Kuşlarda yapılan çalışmalarda (Das ve ark. 1992, Rao ve Acharjyo 1991) tipik gut lezyonlarına özellikle yaşlı kuşlarda, iç organlarda ve eklemlerde rastlanmıştır. Kuşlarda görülen gut olaylarında lezyonlar çoğunlukla karaciğer, böbrekler ve akciğerde şekillenmektedir (Das ve ark. 1992).

3-Biyokimyasal Bulgular

Gut hastalığı görülen tavuklarda klinik semptomlar ve otopsi bulguları ile kandaki ürik asit düzeyi arasında bir ilişki dikkati çekmektedir. Sağlıklı 20, gut hastalığı semptomları gösteren 40 hayvandan elde edilen bazı biyokimyasal değerler Tablo 2' de verilmiştir (Mert 1991). Yapılan çalışmalarda kan ürik asit düzeyi sağlıklı broylerlerde 5-11 mg/dl, klinik semptomların şiddetine göre değişmekle beraber hastalıklı broylerlerde 23.25-75.89 mg/dl değerleri arasında (Minbay ve ark. 1985, Sönmez 1992); sağlıklı yumurta tavuklarında 4.87 mg/dl, hafif klinik semtom gösteren broyler ve yumurta tavuklarında 8.27-21.4 mg/dl olarak tespit edilmiştir (Minbay ve ark. 1985). Kan ürik asit düzeyi 2 hafta süreyle 15 mg/dl seviyesinde bulunan kanatlıların hemen hemen hepsinde gut tofileri oluşur. Kuşların %20 protein içeren rasyonla 6 hafta beslendikten sonra yapılan otopsilerinde, tendolarda, periartikuler dokularda tofiler görüldüğü ve serum ürik asit düzeyinin 15 mg/dl'nin üzerinde olduğu belirtilmektedir (Hafstad ve ark. 1978).

4-İdrar taşı bulguları

Kanatlı ürolitiazisinde belirlenen idrar taşlarının morfolojik özellikleri araştırmacıların bulgularında benzerlik göstermektedir (Brown ve ark.1987, Mallison ve ark. 1984). İdrar taşlarının kimyasal bileşimleri kalsiyum (Brown ve ark.1987), kalsiyum-amonyum (Wideman ve Glahn 1987) veya kalsiyum sodyum ürat (Oldroyd ve Wideman 1986) yapısındadır. Bunların dışında bazı taşlarda fosfat, karbonat, ksantin ve sistin'e de rastlanabilmektedir (Sönmez 1992).

TANI

Kanatlılarda görülen gut olaylarında her iki formun tanısı şu kriterlere göre yapılır (Panigraphy ve Butcher 1985).

- 1- Toplu halde, gözle görülebilir ürik asit kristalleri,
- 2- Mikroskopik incelemede iğne şeklindeki kristallerin ya da tofi denen amorf kristallerinin görülmesi,
- 3- Murexide testi: Bu test için lam üzerine lezyonlu bölgeden bir miktar numune alınır. Bir damla nitrik asit damlatılır. Nitrik asidin etkisiyle yavaş yavaş buharlaşma ve soğuma meydana gelir. Bunun üzerine bir damla amonyak eklenir. Kırmızı bir renklenme ürat kristallerinin varlığını gösterir.

KORUNMA ve TEDAVİ

Hasta hayvanların prognozu oldukça kötüdür. Üratin kendisi toksik olmayıp dokular üzerinde mekanik basınç yaparak etkili olur. Basınca bağlı olarak oluşan ağrı uygulanan tedavilerle azaltılabilir. Ancak hastalığın tedavisi mümkün değildir. (Panigraphy ve Butcher 1985).

İdrar taşı olaylarında ölüm oranı rasyondaki Ca ve protein oranının azaltılması ile düşürülebilir. Fakat bu uygulama yumurta veriminin düşmesine neden olur. Hasta hayvanların içme sularına vitamin-mineral karışımlarının eklenmesinden sonra idrar taşı olaylarında azalma ile beraber iyileşme görülebilir (Mallison ve ark. 1984, Wideman ve ark. 1983). Böbrekler aktif vitamin D metabolitlerinin üretim bölgeleri olduğundan tahribata uğramış böbrekte özellikle D vitamini sentezi yapılamayacağından hayvanlar rasyonlarına katılacak vitamin ilavelerine ihtiyaç duyarlar (Wideman ve ark. 1983). Viseral gutta ölümün ani olması sebebiyle kayıpları azaltmak amacı ile böbrek fonksiyonlarını bozan faktörlerin etkisini en aza indirmek için tedbirler alınmalıdır. IBV aşılamalarında böbreklerde en az harabiyet yapacak bir aşı kullanılmalıdır.

Tablo 2. Sağlıklı ve Gutlu Tavuklardan Elde Edilen Kan Plazma Analizleri.

	Sağlıklı	Gutlu
Total Protein, % g	4.60±0.38	5.98±0.39**
Ürik asit, % mg	10.19±1.02	38.09±2.52***
Bikarbonat, mEq/l	27.37±2.49	35.75±1.64**
Vitamin A, % mcg	42.20±6.94	33.55±4.54*
Kalsiyum, % mg	8.83±0.40	8.25±0.37*

*: Önemsiz, **: p<0.05, ***: p<0.001

Hayvanların ihtiyacı olmadıkça rasyon Ca düzeyi artırılmamalıdır. Yumurtlama periyodu başlamadan iki hafta önce Ca düzeyinin yumurta tavuğu rasyonu düzeyine çıkarılması geçerli bir uygulama şeklidir. Rasyonda iyi kalitede tahılların kullanılması ve yemlerin uygun şartlarda depolanması, hayvanları mikotoksin intoksikasyonuna karşı korur. Yumurta tavuklarında kontrol amacı ile alınan tüm tedbirlere rağmen azda olsa bir gut oluşumu her zaman beklenmelidir (Anonim 1991). Yapılan bir çalışmada (Minbay ve ark. 1985), gut olaylarının görüldüğü yumurta tavuğu işletmelerindeki sürülerde tedaviye içme suyu ile beraber vitamin A verilmesi ile başlanmış ve bu sağaltıma 3 gün devam edilmiştir. Sonra yem içinde yüksek düzeyde vitamin A (10000 IU/tavuk) ve metabolizmayı düzenleyici olarak ilave B grubu vitaminleri bir hafta süre ile verilmiştir. Bu sağaltım sonucunda hastalıklı sürülerde ölüm oranlarının azaldığı yumurta verimlerinin arttığı belirtilmiştir.

Kalsiyum taşlarının böbrek dokusunda neden oldukları yıkım idrarın alkaliye dönmesi ile sonuçlanmaktadır (Wideman ve Glahn 1987). Bu nedenle Ca'u yüksek rasyonlarla beslenen piliçlerde oluşan Ca urat taşlarından korunmak amacı ile idrarın asitleştirilmesi önerilmektedir (Oldroyd ve Wideman 1986). Ancak bu amaçla rasyonun asitleştirilmesinin yararından çok zararı da olabilmektedir. Rasyona katılacak amonyum klorür, su tüketiminin ve idrarın dolayısıyla altlık ıslanmasının artmasına neden olmakta ve böbrekleri ileri derecede harabiyete uğramış olan kanatlılar artan idrar birikiminin böbreklere yüklediği stresi karşılayamamaktadırlar. Eğer idrar taşı oluşumu böbrek kapasitesinin azalmasına neden olmuş ise yemin asitlendirilmesi hayvanın durumunu daha da kötüleştirerek nefrojenik metabolik asidozis olaylarının oluşmasına sebep olabilir. Metabolik asidozis nedeni ile yumurta kabuğu kalitesinde de bozulmalar ortaya çıkar (Wideman ve Glahn 1987).

İnsanlarda gut hastalığının tedavisinde olumlu sonuçlar veren Allopurinol'ün (Currey 1980, Frederick 1991, Tuna 1982) kanatlı gutunda kullanılmasına yönelik bir çalışmada (Ueno ve ark. 1988) hayvanlara yüksek protein (%40) içeren rasyon verilmiş ve gutlu hayvanlara allopurinol uygulaması kan ürik asit, karaciğer PRPP-az (karaciğer fosforibozil pirofosfat amidotransferaz) düzeylerini önemli düzeyde düşürmüştür.

KAYNAKLAR

- Anonim (1991) Tavukçuluk Bülteni. Pfizer, Mayıs 1991, sayı: 47.
 Anonim (1992) Hayvan Beslemede Sodyum Bikarbonat Sempozyumu. 14 Mayıs 1992, Klasik Otel, Silivri.
 Austic RE, Cole RK (1976) Hereditary variation in uric acid transport by avian kidney slices. American J. of Physiology 4, 1147-1151.
 Bertolini J, Masarei JRL (1979) The binding of urate by plasma proteins. Ajebak, 57, 51-60.

- Bokori J (1966) Gout of poultry. IV. Experimental feeding to induce vitamin A deficiency and gout. Magy-Alfatory Lap. 21, 211-216.
 Brown TP, Glisson JR, Rosales G, Villegas P, Davis BR (1987) Studies of avian urolithiasis associated with an infectious bronchitis virus. Avian Diseases 31, 629-636.
 Chandra M, Singh B, Soni LG, Ahuja PS (1984) Renal and biochemical changes produced in broilers by high protein, high calcium, urea containing and vitamin A deficient diets. Avian Diseases, 28, 1-11.
 Coles EH (1986) "Veterinary Clinical Pathology" Fourth Ed. Kansas State University, Kansas.
 Costantini AV (1989) Fungalbionics: A new concept of the etiology of Gout, hyperuricemia and their related diseases. Adv. Exp. Med. Biol. 253 A 261-268.
 Currey HF (1980) "Klinik Romatoloji ". Çevirenler; Akoğlu T, Akoğlu E, Kemal matbaası A.Ş. Adana.
 Das A, Chakrabarti A, Basak KD (1992) Visceral gout in Japanese quail. Ind.Vet.J. 69, 167-168.
 Davison S, Wideman RF (1992) Excess sodium bicarbonate in the diet and its effect on Leghorn chickens. Br Poult.Sci. 33:4, 859-870
 Decuypere E, Verstegen MW (1999) Metabolic insight and nutrition of poultry Tijdschr. Diergeneesk. 15: 124(2) 47-51
 Fitz-Coy SH, Edgar SA, Hoerr FJ (1988) An outbreak of urolithiasis in Single-Comb White Leghorn pullets. Avian Diseases, 32, 563-566.
 Frederick Wolfe MD (1991) "Gout and Hyperuricemia" AFP Practical Therapeutics. University of Kansas School of Medicine-Wichita, Wichita Kansas.
 Hafstad MS, Calnek WB, Helmboldt FC, Reid MW, Yoder WH (1978) "Diseases of Poultry" 7 th Ed. Iowa State University Press, USA.
 Hevia P, Clifford JA (1977) Protein intake uric acid metabolism and protein efficiency ratio in growing chicks. J of Nutrition 107, 959-964.
 Holmes EW (1985) Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia . In: "Arthritis and Allied Conditions A Text Book of Rheumatology" Ed by Mc Carty DJ 10 th Ed. Philadelphia
 Karasawa Y, Tsubota R, Sakiyama C, Maeda M, Yamaguchi M, Maruyama T (1991) Incidence of gout in broiler chickens during the early life in midsummer and late-autumn. Jap. Poult.Sci. 28, 278-283.
 Konstantinov A (1970) Morphological changes in the ureters as a cause of gout in chicken A avitaminosis. Acad. Bulg. Sci. 23, 461-464.
 Kuo SM (1986) Transport of urate and p-aminohippurate by isolated renal tubules and membrane vesicles of hyperuricemic and normouricemic chickens. Dissertation Abstracts Int. 42, 2.
 Mallison ET, Rothenbacher H, Wideman FR, Synder BD, Russek E, Zuckerman IH, Davidson PJ (1984) Epizootiology, pathology and microbiology of an outbreak of urolithiasis in chickens. Avian Dis. 28, 1.
 Matsubara K, Matsuzawa Y, Jiao S, Tokama T, Kubo M, Tarui S (1989). Relationship between

- hypertriglyceridemia and uric acid production in primary gout. *Metabolism*, 38,7 698-701
- Mazurkiewicz M, Seniow A, Wachnik Z (1970) Effect of animal protein and NaHCO_3 on the development of gout and on the level of serum proteins in fowls. *Arch. Exp. Vet. Med.* 24, 303-308.
- Mert N (1991) A biochemical investigation on chicken gout observed in the marmara region in Turkey. *Adv. In Exp. Med. and Biol.* 309 A 251-254.
- Minbay A, Çamaş H, Erdiñç H (1985) Yumurta tavuklarında görülen gut hastalığının patolojisi biyokimyası ve sağaltımı üzerine bir araştırma. *A.Ü. Vet.Fak Derg* 32, 3, 493-506.
- Niznik RA, Wideman FR, Cowen BS, Kissel RE (1985) Induction of urolithiasis in Single Comb White Leghorn pullets: Effect of glomerular nummer. *Poult. Sci.* 64, 1430-1437.
- Oldroyd NO, Wideman FR, Jr (1986) Characterization and composition of uroliths from domestic fowl. *Poult. Sci.* 65, 1090-1094.
- Panigraphy B, Butcher GD (1985) Avian gout. *Avian Dis. Rev.* 36, 3, 203-204.
- Pennes DR, Martel W (1986) Hyperuricemia and gout. *Seminars in Roentgenology*, 21,4,245-255.
- Peterson DW, Hamilton WH, Lilyblade AL (1971) Hereditary susceptibility to dietary induction of gout in selected lines of chickens. *J of Nutrition*, 101,347-354.
- Rao AT, Acharjyo LN (1991) Gout in avians at Nandankanan Bioological Park. *Indian Vet. J.* 68, 700
- Rock RC, Vander WG, Jennifer CD (1986) "Text Book of Clinical chemistry" W. Saunders Company.
- Schlosberg A, Elkin N, Malkinson M, Orgad U, Hanji V, Bogin E, Weisman Y, Meroz M, Bock R (1997) Severe hepatopathy in geese and broilers associated with ochratoxin in their feed. *Mycopathologia* 138:2 71-76.
- Siller GW (1981) Renal pathology of the fowl. *Avian Pathol.* 10, 189-262.
- Sönmez G (1992) Yumurta tavuklarında görülen gut hastalığında şekillenen lezyonların organlara dağılımı ile ürolithiasis arasında ilişkiler. *Uludağ Üni. Vet. Fak Derg.*, 11,3, 81-92.
- Taddeo A, Morozzi G, Marcolongo R (1990) "Is gout related to an altaeration of the uric acid protein binding ? Institute of Rheumatology, University of Siena, Italy.
- Trampel DW, Pepper TM, Blagburn BL (2000) Urinary tract cryptosporidiosis in commercial laying hens. *Avian Dis.* 44:2 479-84.
- Tuna N (1982) "Romatizmal Hastalıklar". Hacettepe TAŞ KitapçılıkLim. Şti. Ankara.
- Ueno T, Komiyawa T, Naito M (1988) Effects of high protein and allopurinol supplemented diets on blood uric acid, ammonia concentration and xanthine dehydrogenase activity in liver and kidney in gout and non gout lines. *Bulletin of National Institute of Animal Industry*, No 47, Ibaraki Japan.
- Urich K (1990) "Vergleichende Biochemie Der Tiere". Gustav Fischer Verlag. Stuttgart.
- Wideman RF, Jr, Closser JA, Roush WB, Cowen BS (1985). Urolithiasis in pullets and laying hens: Role of dietary calcium and phosphorus. *Poult. Sci.* 64, 2300-2307
- Wideman RF, Jr, Glahn RP (1987) Nutrition, kidney disfunction in poultry examined. *Feedstuffs*, pp. 14-31
- Wideman RF, Jr, Mallison ET, Rohenbacher H (1983) Kidney function of pullets and laying hens during outbreaks of urolithiasis. *Poult. Sci.* 62, 1954-1970.
- Wilson JM, Kelley WN (1983) Molecular basis of hypoxantine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in a patient with the Lesch-Nyhan Syndrome. *J. Clin. Invest*, 71, 1331-1335.