

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE
SERUM ZONULİN SEVİYESİNİN BELİRLENMESİ
VE KLİNİK ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FATMANUR ÖZKURŞUN

Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 10102.13



BALIKESİR

2024

2024

T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE SERUM ZONULİN
SEVİYESİNİN BELİRLENMESİ VE KLİNİK ÖNEMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FATMANUR ÖZKURŞUN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ERDOĞAN UZLU

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu:10102.13

BALIKESİR

2024



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde **Fatmanur ÖZKURŞUN** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

“Parvoviral Enteritisli Köpeklerde Serum Zonulin Seviyesinin Belirlenmesi ve Klinik Öneminin Değerlendirilmesi”

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05 / 06 / 2024

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Erdoğan UZLU
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan/Danışman)

Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN
Adnan Menderes Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Uğur AYDOĞDU
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 12 / 06 / 2024 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

05/06/2024

İmza

Fatmanur ÖZKURŞUN

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam sűresince ve eğitim hayatımda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman bir telefon kadar uzağımda olan saygıdeğer Danıőman Hocam Prof. Dr. Erdođan UZLU'ya,

Tezin istatistiksel çalıőmalarına desteğinden dolayı Prof. Dr. Sinan SARAÇLI'ya

Tez çalıőmama destekleri ve eđitim hayatıma katkıları için Balıkesir Őniversitesi Veteriner Fakűltesi Őđretim űyelerinden Prof. Dr. Ersoy BAYDAR'a, Doç. Dr. Uđur AYDOĐDU'ya ve Arő. Gör. Dr. Feyyaz KAYA'ya

Tez çalıőmamda analizlerin yapılmasında ve konu ile ilgili literatűr taramasına desteklerinden dolayı Aydın Adnan Menderes Őniversitesi Veteriner Fakűltesi Őđretim űyelerinden Doç. Dr. Hasan ERDOĐAN'A, Prof. Dr. Kerem URAL'a ve Doç. Dr. Songűl ERDOĐAN'a

Hayatım boyunca aldığım her kararda beni destekleyen ve maddi manevi yanımda olan sevgili annem Tefika ÖZKURŞUN ve sevgili babam Nurprens ÖZKURŞUN ve sevgili ablam İlknur AKSOY'a

Teőekkűrlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Bağırsak Anatomisi Fizyolojisi	4
2.2. Bağırsakların ve Bağırsak Motilitesinin Görevleri.....	5
2.3 Bağırsağın Sinirsel Kontrolü	6
2.4. Beyin-Bağırsak İlişkisi	7
2.5. Bağırsak Mikrobiyotası	9
2.6. Parvoviral Enteritis.....	10
2.6.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji	10
2.6.2. Patofizyoloji	12
2.6.3. Klinik Semptomlar	15
2.7. Zonulin	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Gereç	23
3.1.1. Hayvan Materyali	23
3.1.2. Cihazlar	23
3.2. Yöntem	24
3.2.1. Örneklerin Toplanması.....	24
3.2.2. Laboratuvar Değerlendirme	25
3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	28
3.2.3. Etik Kurulu Onayı	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	59

EKLER.....	60
EK-1: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	60

ÖZET

PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE SERUM ZONULİN SEVİYESİNİN BELİRLENMESİ VE KLİNİK ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Canine parvoviral enteritis (CPVe) köpekler arasında oldukça yaygın ve çok bulaşıcı bir hastalık olmakla birlikte sağaltımı hala oldukça zordur. Köpeklerdeki CPVe'nin olumlu prognozu için hastalığın erken teşhisi ve tedaviye olabildiğince erken başlanması önem teşkil etmektedir. Yapılan bu çalışmada CPVe'li köpeklerde serum zonulin seviyesinin belirlenmesi ve klinik/prognostik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada ishal şikayetiyle kliniğe getirilen ve hızlı test kitiyle CPVe tanısı konulan farklı ırk ve cinsiyetteki 10 adet köpek ile klinik ve hematolojik muayene sonucu sağlıklı olduğu belirlenen 10 adet köpek değerlendirilmiştir. Bu amaçla köpeklerin vena cephalica antebrachii'sinden 2'şer ml kan alınıp gerekli incelemeler için antikoagülanlı ve antikoagülanlı tüplere konulmuştur. Antikoagülanlı tüplere konulan kan bekletilmeden hemogram analizi gerçekleştirilmiştir. Antikoagülanlı tüpe konulan kanın, santrifüj işleminin ardından zonulin testi için örnekler uygun şartlarda saklanmış ve akabinde zonulin testi yapılmıştır. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı köpeklerin en az 1 ay öncesine kadar olan süreçte antibiyotik kullanılmamış olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular istatistiksel olarak incelendiğinde (ortalama±standart sapma) zonulin seviyelerinde kontrol grubu (1,41±0,54) ile CPVe grubu (15,05±4,15) arasında oldukça önemli ve anlamlı bir istatistiksel farkın ($p<0,000$) olduğu belirlenmiştir. Hematolojik bulguların değerlendirildiğinde; lökosit seviyelerinde kontrol grubu (9,34±2,56) ile CPVe grubu (2,84±1,48) arasında ($p<0,000$), lenfosit seviyelerinde kontrol grubu (1,7±0,43) ile CPVe grubu (0,83±0,39) arasında ($p<0,002$), nötrofil seviyelerinde kontrol grubu (6,77±2,53) ile CPVe grubu (1,09±0,57) arasında ($p<0,000$), eozinofil seviyelerinde kontrol grubu (0,31±0,14) ile CPVe grubu (0,02±0,01) arasında ($p<0,000$), bazofil seviyelerinde kontrol grubu (0,07±0,04) ile CPVe grubu (0,01±0) arasında ($p<0,007$), eritrosit seviyelerinde kontrol grubu (7,76±0,36) ile CPVe grubu (6,63±0,52) arasında ($p<0,000$), hemoglobin seviyelerinde kontrol grubu (17,29±1,24) ile CPVe grubu (13,78±2,24) arasında ($p<0,003$), hematokrit seviyelerinde kontrol grubu (49,66±2,20) ile CPVe grubu (43,19±7,66) arasında ($p<0,014$) seviyelerinde istatistiksel farklar bulunmuştur. Grupları oluşturan

köpeklerden elde edilen vital bulgulardan kalp vuruş sayısı üzerinde yapılan değerlendirmede kontrol grubu (122,28±16,52) ile CPVe (158,6±24,64) grubu arasındaki istatistiksel fark ($p<0,003$) olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak etiyojisi farklı olsa da hayvanlarda meydana gelen ishallerde önemli bir travma noktası olan bağırsak mukoza hasarının tespiti için bir biyobelirteç olarak zonulinin kullanılmasının, bağırsak hastalıklarında mukozalardaki mevcut durumun doğru anlaşılacak prognozunu olumlu yönde değiştirme, tedavi süresinin kısalması ve yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla bağırsak hastalıklarının erken teşhisine olası katkıları gibi hedefleri önemli ölçüde etkileyebileceği görülmektedir. Bu tez çalışmasında elde ettiğimiz veriler sonucunda ise zonulinin CPVe sonucu oluşan bağırsak hasarının ve olası bağırsak geçirgenliğinin tespitinde önemli bir biyobelirteç olabileceği düşünölmüştür.

Anahtar Kelimeler: İshal, kanin parvoviral enteritis, köpek, zonulin,

ABSTRACT

DETERMINATION OF SERUM ZONULIN LEVELS IN DOGS WITH PARVOVIRAL ENTERITIS AND EVALUATION OF ITS CLINICAL IMPORTANCE

Canine parvoviral enteritis (CPVe) is a highly prevalent and highly contagious disease among dogs, but it is still very difficult to treat. For a favorable prognosis of CPVe in dogs, it is important to diagnose the disease early and start treatment as early as possible. The aim of this study was to determine the serum zonulin level in dogs with CPVe and to evaluate its clinical/prognostic significance.

In this study, 10 dogs of different breeds and sexes that were brought to the clinic with diarrhea complaints and diagnosed with CPVe by rapid test kit and 10 dogs that were determined to be healthy as a result of clinical and hematological examination were evaluated. For this purpose, 2 ml of blood was taken from the vena cephalica antebrachii of the dogs and placed in anticoagulant and non-anticoagulant tubes for necessary examinations. The blood placed in anticoagulated tubes was analyzed for hemogram without waiting. After centrifugation of the blood placed in non-anticoagulant tubes, the samples were stored under appropriate conditions for zonulin test and then zonulin test was performed. It was ensured that the healthy dogs in the control group had not been treated with antibiotics for at least 1 month.

When the findings obtained in the study were analyzed statistically (mean±standard deviation), it was determined that there was a highly significant and significant statistical difference ($p<0.000$) in zonulin levels between the control group (1.41 ± 0.54) and the CPVe group (15.05 ± 4.15). When hematologic findings were evaluated; there was a significant difference between the control group ($9,34\pm 2,56$) and CPVe group ($2,84\pm 1,48$) in leukocyte levels ($p<0,000$), between the control group ($1,7\pm 0,43$) and CPVe group ($0,83\pm 0,39$) in lymphocyte levels ($p<0,002$), between the control group ($6,77\pm 2,53$) and CPVe group ($1,09\pm 0,57$) ($p<0.000$), eosinophil levels between control group (0.31 ± 0.14) and CPVe group (0.02 ± 0.01) ($p<0.000$), basophil levels between control group (0.07 ± 0.04) and CPVe group (0.01 ± 0) ($p<0.007$), erythrocyte levels between control group ($7,76\pm 0,36$) and CPVe group ($6,63\pm 0,52$) ($p<0,000$), hemoglobin levels between control group ($17,29\pm 1,24$) and CPVe

group ($13,78 \pm 2,24$) ($p < 0,003$), hematocrit levels between control group ($49,66 \pm 2,20$) and CPVe group ($43,19 \pm 7,66$) ($p < 0,014$). The statistical difference between the control group ($122,28 \pm 16,52$) and CPVe group ($158,6 \pm 24,64$) was determined as ($p < 0,003$) in the evaluation made on the number of heart beats among the vital signs obtained from the dogs forming the groups.

As a result, it is seen that the use of zonulin as a biomarker for the detection of intestinal mucosal damage, which is an important trauma point in diarrhea in animals, although the etiology is different, can significantly affect the goals such as changing the prognosis positively by understanding the current situation in the mucosa in intestinal diseases, shortening the treatment time and possible contributions to the early diagnosis of intestinal diseases with more comprehensive studies. As a result of the data we obtained in this thesis study, it is thought that zonulin may be an important biomarker in the detection of intestinal damage and possible intestinal permeability caused by CPVe.

Keywords: *Canine parvoviral enteritis, diarrhea, dog, zonulin,*

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	:Alfa Hücre
Ag	:Antigen (Antijen)
AKY	:Akut Kalp Yetmezliği
ARDS	:Akut Respiratuar Distres Sendromu (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu)
ASD	:Autism Spectrum Disorder (Otizm Spektrum Bozuklukları)
BAS	:Basofil
CD	:Celiac Disease (Çölyak Hastalığı)
CID	:Kronik İnflamatuar Disease (Kronik İnflamatuar/Yangısal Hastalık)
CPV	:Kanin Parvovirüs
CPV-1	:Kanin Parvovirüs Tip-1
CPV-2	:Kanin Parvovirüs Tip-2
CPVE	:Kanin Parvoviral Enteritis
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
DIC	:Dissemine İntravasküler Koagülopati
EOS	:Eosinofil
ESS	:Enterik Sinir Sistemi
Γ	:Gamma Hücre (γ)
GIS	:Gastrointestinal Sistem
H	:Hasta
HCT	:Hematokrit
HGB	:Hemoglobin
HIV	:Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
Hp	:Haptoglobin
HPA	:Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal

HRP	:Yaban Turpu Peroksidazı
IBD	:İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IBS	:İrritabl Bağırsak Sendromu
IFN	:İnterferon
KKY	:Konjestif Kalp Yetmezliği
LPS	:Lipopolisakkarit
LYM	:Lenfosit
MCH	:Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	:Kanda Bulunan Alyuvarların Yapısal Değişikliği
MCV	:Kırmızı Kan Hücresinin Hacmi
MON	:Monosit
MPV	:Ortalama Trombosit Hacmi
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
NEU	:Nötrofil
OSS	:Otonom Sinir Sistemi
P	:Pulzasyon/Kalp Vurum Sayısı
PCR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	:Prokalsitonin
PLT	:Trombosit
R	:Respirasyon/Solunum Sayısı
RA	:Romatoid Artrit
RBC	:Eritrosit
SCFA	:Short Chain Fatty Acid (Kısa Zincirli Yağ Asitleri)
SIRS	:Systemic Inflammatory Response Syndrome (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu)
T	:Vücut Sıcaklığı

T1D	:Tip 1 Diyabet
T2D	:Tip 2 Diyabet
TNF	:Tümör Nekroz Faktör
ZOT	:Zonula Okludens Toksini
ZUN	:Canine Zonulin
WBC	:Beyaz Kan Hücreleri (Lökosit)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

ŞEKİL 2.1. BAĞIRSAK MUKOZASINDAKİ ANTİ VE PROİNFLAMATUAR DURUMLAR	
ARASINDAKİ DENGE.....	9
ŞEKİL 2.2. CPV'NİN PATOGENEZİ.....	13
ŞEKİL 3.1. CPV HIZLI TEST KİTİ VE İÇERİĞİ.....	26
ŞEKİL 3.2. CPV TEST KİTİ SONUÇ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	26
ŞEKİL 3.3. CPV TESTİNİN YAPILIŞI.....	27
ŞEKİL 4.1. KONTROL GRUBU İLE CPVE GRUBUNUN SERUM ZONULİN SEVİYELERİNİN	
KUTU GRAFİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	36
ŞEKİL 4.2. KONTROL GRUBU İLE CPVE GRUBUNUN SERUM WBC SEVİYELERİNİN KUTU	
GRAFİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	36
ŞEKİL 4.3. KONTROL GRUBU İLE CPVE GRUBUNUN LENFOSİT SEVİYELERİNİN KUTU	
GRAFİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	37
ŞEKİL 4.4. KONTROL GRUBU İLE CPVE GRUBUNUN NÖTROFİL SEVİYELERİNİN KUTU	
GRAFİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	37
ŞEKİL 4.5. KONTROL GRUBU İLE CPVE GRUBUNUN EOSİNOFİL SEVİYELERİNİN KUTU	
GRAFİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	38
ŞEKİL 4.6. KONTROL GRUBU İLE CPVE GRUBUNUN BASOFİL SEVİYELERİNİN KUTU	
GRAFİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	38
ŞEKİL 4.7. KONTROL GRUBU İLE CPVE GRUBUNUN RBC SEVİYELERİNİN KUTU	
GRAFİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	39
ŞEKİL 4.8. KONTROL GRUBU İLE CPVE GRUBUNUN HEMOGLOBİN SEVİYELERİNİN	
KUTU GRAFİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	39
ŞEKİL 4.9. KONTROL GRUBU İLE CPVE GRUBUNUN HEMATOKRİT SEVİYELERİNİN	
KUTU GRAFİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	40
ŞEKİL 4.10. KONTROL GRUBU İLE CPVE GRUBUNUN KALP ATIM SAYILARININ KUTU	
GRAFİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	40

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
TABLO 2.1. ZONULİNİN CID'LERDEKİ ROLÜ	21
TABLO 3.1. ZONULİN TEST KİTİ İÇERİĞİ	27
TABLO 4.1. CPV ENTERİTİS POZİTİF TANILI KÖPEKLERİN KLİNİK SEMPTOMLARI VE VİTAL BULGULARI	30
TABLO 4.2. CPV ENTERİTİSLİ VE SAĞLIKLI KÖPEKLERDEN OLUŞAN GRUPLARA AİT ZONULİN DEĞERLERİNİN İSTATİSTİKSEL OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI	31
TABLO 4.3. CPVE POZİTİF KÖPEKLERDEN OLUŞAN HASTA GRUBUNA AİT BİREYSEL HEMOGRAM SONUÇLARI	32
TABLO 4.4. CPVE'Lİ VE SAĞLIKLI KÖPEKLERDEN OLUŞAN GRUPLARA AİT HEMOGRAM SONUÇLARININ İSTATİSTİKSEL OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI	33
TABLO 4.5. CPVE'Lİ VE SAĞLIKLI KÖPEKLERDEN OLUŞAN GRUPLARA AİT T, R VE P DEĞERLERİNİN İSTATİSTİKSEL OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI.....	34

1. GİRİŞ

Canlılar yaşamlarını devam ettirebilmek için gerekli enerjiyi, dış dünyadan besin maddelerini tüketerek sağlarlar. Canlılardaki sindirim sisteminin genel görevi de yiyeceklerdeki besin maddelerinin sindirimini ve emilimini sağlayarak kan dolaşımına vermektir (Ceyhan ve Alıç, 2012).

Sindirim sisteminde önemli oranda emilimin sağlandığı organlardan biri olan bağırsakların fonksiyonları arasında, immun sistemin gelişmesi ve oluşması da yer almaktadır. Son yıllarda bağırsakla alakalı yapılan çalışmalarda organın ana görevi olan sindirim ve emilimin dışında, özellikle kendisine uzak olan organları da etkileyen birtakım etkilerinin olduğu keşfedilmiştir. Bu uzak organlar arasında olan beynin, bağırsak ile ilişkisi diğer organlara kıyasla ön plana çıkmaktadır. Bu ilişki enterik sinir sistemi (ESS) ve santral sinir sistemi (MSS) arasında çift yönlü etkileşim halinde bulunan bir sistem olarak tanımlanmakta ve kısaca beyin bağırsak eksenini olarak adlandırılmaktadır (Mayer, 2011; Zhu ve ark, 2017).

Bağırsakta meydana gelen değişiklikler beyni etkileyerek öncelikle davranışsal olarak canlıda değişikliklere yol açabilmektedir. Meydana gelen bu değişiklikler, bağırsakta bulunan ve konakçı ile simbiyotik ilişkiye sahip, mikrobiyota olarak adlandırılan kommensal canlılar nedeni ile oluşmaktadır ki bu ekseninde bağırsağa ait sorumluluk mikrobiyota varlığı üzerinden anlam bulmaktadır (Furness ve ark, 2014).

Mikrobiyota yaş, genetik, stres, diyet ve ilaçlardan etkilenebilmekte ve bu etkenler mikrobiyotayı bozarak beyin-bağırsak ekseninde aksamaya neden olabilmektedirler (Ochoa-repáraz ve Kasper, 2020).

Protoparvovirüs cinsi Parvoviridae ailesinin üyesi olan Kanin parvovirüs (CPV) küçük, zarfsız ve tek sarmallı bir DNA virüsüdür (Miranda ve Thompson, 2016). Viral bir hastalık etkeni olan CPV enteropatojeniktir ve etkilenen köpeklerde

yüksek derecede bulaşma ve ölüm oranı görülmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

CPV, viral partiküllerin solunması yoluyla direkt veya indirekt olarak (hasta olan hayvanların enfekte dışkılarıyla bulaşmış olan besin maddelerinin oral yol ile alınmasıyla) duyarlı hayvanlara bulaşır. Buna ek olarak enfekte hayvanın dışkısıyla kontamine alet ve ekipmanların kullanılması veya bu ekipmanların duyarlı hayvanlara teması ile de hastalık bulaşabilmektedir (Doherty Oduoko, 2020). Hayvanları hastalığa duyarlı hale getiren hazırlayıcı etkenler arasında; bağışıklık sisteminin yetersizliği, hayvanların barındıkları yerde bir arada ve aynı kafeslerde tutulması, hijyen kurallarının uygulanmaması, çevreden dolayı oluşan stres olarak sıralanabilir (Reddy ve ark., 2015).

Hastalığın genellikle kanin parvovirus enteritis (CPVe) ve kanin parvoviral myokarditis olmak üzere iki klinik formu vardır (Turgut, 2001). CPVe'de görülen klinik bulgular diğer enteritis bulgularıyla çoğu zaman benzerlik göstermektedir. Bu semptomlar iştahsızlık, halsizlik, depresyon, kusma, vücut ısısında artış, mukoid veya kanlı bir görünüme sahip kötü kokulu ishal ve dehidrasyon olarak ifade edilebilir (Iris Kalli ve ark., 2010). CPV'nin neden olduğu hastalığın myokarditis formu tespit edilen hayvanlarda solunum güçlüğü, inleme, öğürme ve bunu takiben ölüm sıklıkla görülmektedir. Myokarditis formunun yavru köpeklerde orta şiddette ve ılımlı bir prognozla seyrettiği durumlarda ise konjestif kalp yetmezliği (KKY) bulguları oluşabilmektedir (Aydın ve Kırbaş, 2021).

Bağırsak epitel hücreleri arasında olan bağlantı odakları, mukozal bariyer ve hücrelerarası iletimin düzenlenmesinde önemli olarak görev almaktadır (Sturgeon ve Fasano, 2016a). Bağırsak mukozasının tüm vücutta konakçı ile çevre arasındaki etkileşimi sağlayan en büyük mukoza kısmı olması sebebiyle, oluşabilecek hasar durumlarında bağırsak epitelinden uygunsuz antijen geçişi olması söz konusu olabilmektedir (Sturgeon ve Fasano, 2016b). Bağırsak geçirgenliğindeki artışların çevresel etkenler ve genetik faktörlerle birlikte metabolik, alerjik ve otoimmün hastalıkların oluşmasında ve gelişmesinde önemli bir faktör olduğu yapılan çalışmalar sonucunda öne sürülmüştür (Arrieta ve ark., 2006; Sapone ve ark., 2006).

Bağırsak bariyerindeki geçirgenliğin artmasının birçok hastalığın oluşmasında ve gelişmesinde etkili olduğu sıklıkla öne sürülse de, bağırsakta oluşabilecek hastalıkların gelişebilmesi için bu durumun tek başına yeterli olmadığı, çoğu hastalıkta bağırsak bariyerindeki bozulmanın yanı sıra mukozal bağışıklık sisteminin de süreçte etkili olduğu ifade edilmiştir. Bağırsak bariyerindeki olumsuz değişimlerin, mukozanın bağışıklık düzenleyen fonksiyonlarını etkileyebileceği yapılan çalışmalar sonucunda rapor edilmiştir (Boirivant ve ark., 2008).

Zonulin, intestinal hücrelerdeki bağlantı odaklarının çift yönlü geçirgenliğini aktif olarak düzenleyen bir proteindir. Bağırsak geçirgenliğindeki değişikliklerde zonulinin önemli bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği de son yıllarda yapılan klinik çalışmalar sonucunda görülmüştür. Buna ek olarak gastrointestinal mukozanın bariyerindeki bağışıklık fonksiyonunda zonulinin bu mekanizmasının etkili ve önemli bir mekanizma olduğu düşünülmüştür. Zonulin mekanizmasında oluşabilecek değişiklikler, bağırsağın normal bariyer fonksiyonunun bozulması ve beraberinde bağışıklık aktivitesinde de değişimlere neden olmaktadır. Zonulinin kandaki seviyesinin artması, gastrointestinal mukozanın hücreleri arasındaki geçirgenliği artarak; inflamatuvar, neoplastik ve otoimmün hastalıkların oluşmasına işaret edebilmektedir. Zonulin seviyesinin yükselmesi ile bağırsak geçirgenliği arasındaki eş zamanlılık sebebiyle, zonulinin gerektiğinde bağırsak bariyer işlevinin geri dönüşümlü olarak düzeltilmesinde terapötik olarak da kullanılabileceği, yapılan çalışmalar ile araştırılmıştır (Fasano, 2012).

Kan plazmasından zonulin düzeyinin ölçülmesi sonucunda bağırsak geçirgenliğindeki artışın belirlenebileceği son yıllarda sıklıkla araştırılmaya başlanan bir durumdur. Duodenum ile ince bağırsağın hücreleri arasında bulunan noktadaki hasarların zonulinin kandaki miktarını etkilediği ve bu durum sonucunda bağırsak geçirgenliği arttığı yapılan çalışmalarda görülmüştür. Zonulinin, bağırsak ve kan-beyin bariyerindeki geçirgenliğini arttırabilen transselüler bağlantıların durumunu anlamada önemli bir biyobelirteç olduğu yine araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Stevens ve ark., 2018; Sturgeon ve Fasano, 2016b).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bağırsak Anatomisi Fizyolojisi

Besin maddelerinin sindirim ve emiliminin büyük bir kısmı ince bağırsaklarda gerçekleşir. Besin maddelerinin bileşenlerinin parçalanıp küçük parçalara ayrılarak daha sonrasında emilebilmesi için ince bağırsaklardaki epitel hücrelerinin salgıları ve fırçamsı membranda bulunan enzimlerle temas edebilmesi gerekmektedir. Bağırsaklardaki kontraktıl yapılar sayesinde bağırsak içeriği sürekli karıştırılmaktadır. Bu kontraktıl yapının esas unsuru bağırsak duvarının kas tabakası olan *Tunica muscularis*'tir ve dıştan içe doğru olarak longitudinal ve sirküler kas tabakalarından oluşmaktadır. Longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında enterik sinir sistemine ait olan *Plexus myentericus* bulunur ve bu kasları innerve eder. Midede olduğu gibi bağırsağın ince ve kalın bölümlerinde de sirküler kas tabakasının sfinkter şeklinde belirgin bölgeleri vardır. Bu sfinkterlerden ilki ileumdan sekuma geçiş kısmında bulunan *sphincter ileocaecale*'dir. *Sphincter ileocaecale*'den sonra ise iç ve dış anal sfinkter vardır, fakat dış anal sfinkter düz kas hücrelerinden değil çizgili kaslardan oluşmaktadır. Bu iki sfinkter bağırsak içeriğinin ileumdan sekuma geçişini ve defekasyon olayının oluşmasını sağlamaktadır. Ana kas tabakasına ek olarak epitel dokunun hemen altında, ince bağırsakta, lifleri villuslara kadar uzanan daha ince bir kas tabakası olan *Musculus mucosae* bulunmaktadır. *Musculus mucosae*'de da bir dış longitudinal bir de iç sirküler kas tabakası bulunmaktadır. Buradaki hücreler kontraktıl aktin ve miyozin liflerini içermektedir. Kriptlerin etrafında veya villusların iç kısmında bağ doku hücresi miyofibroblastlardan oluşan birbiriyle ilişkili bir sistem bulunmaktadır (Engelhardt ve ark., 2019).

Miyofibroblastlar epitel hücrelerinin bağlandığı lamina bazalisin kollajen liflerinin altında bulunur. Miyofibroblastlar her bir kripte kasılma kılıfı gibi sararlar ve ince bağırsak villuslarında kontraktıl bir çekirdek oluştururlar. *Muscularis mucosae* ve miyofibroblastlar, villusların hepsinin bölgesel hareketliliğini sağlar ve bu sayede kimusun bölgesel olarak karıştırılmasına yardımcı olmaktadır. Bu

hareketlilik villus pompası olarak adlandırılmaktadır ve lamina propria'nın bağı dokusundan emilen sıvının lenfatik damar yolu ile transportuna yardımcı olmaktadır. Kriptlerde bulunan miyofibroblastlar sıvıların interstisyumdan kript lümenine sıkışması ile bu bölgede olan sekresyonu da desteklemektedir (Engelhardt ve ark, 2019).

2.2. Bağırsakların ve Bağırsak Motilitesinin Görevleri

Besin maddeleri sindirim kanalının motilitesi sayesinde sindirim enzimleri ile karıştırılarak, besin maddelerinin parçalanmış son ürünleri bağırsak mukozasının emici yüzeyleri ile temas ettirilir (Reece, 2004). Bağırsaklar depolama ve transport işlevlerini bu fonksiyonlarına uygun motor becerileriyle yapabilmektedirler. Depolama işlevi özellikle kalın bağırsakların farklı bölümlerinde belirgin olmaktadır ve bitkisel liflerin bakteriyel enzimlerle fermentatif sindirimi bu şekilde yapılabilmekte, dışkı içeriğinin yoğunlaştırılması sağlamaktadır. Taşıma işlevi bağırsağın özelleşmiş kısımlarında içeriğin ilerlemesini sağlar ve mikrobiyal kolonizasyonu önemli derecede kolonda sınırlandırır, sindirilmemiş besin maddelerinin ve fermentasyon sonucu oluşan gazların uzaklaştırılmasını sağlar. Bağırsak motilitesinin diğer önemli görevi karıştırılan bağırsak içeriğinin fırçamsı membranla temasını sağlamaktır. Fırçamsı membranla temas sayesinde enzimatik sindirim (ince bağırsaklarda), membran fazı ve küçük moleküllü gıda bileşenlerinin emilimi (ince ve kalın bağırsaklarda) olmaktadır (Engelhardt ve ark, 2019).

İnce bağırsak hareketlerinin başlıca hareketi “nispeten yavaş sayılabilecek” dalgalardır (Reece, 2004). İnce bağırsaklarda, öncelikle kimusun pankreas salgılarındaki enzimler ve safra sıvısının yağları çözdürmeye yarayan bileşenleri ile, iyi bir biçimde karıştırılması ideal sindirim için önem taşımaktadır (Engelhardt ve ark, 2019).

İnce bağırsak kaslarının kasılması intrinsik ve ekstrinsik faktörler sayesinde yapılır ve bu faktörler yardımıyla dikensi aksiyon potansiyellerinin oluşma olasılığı hem artabilir hem de azalabilir. En önemli intrinsik faktör peristaltik harekettir ve bu hareket içeriğin kitle halinde iletilmesini sağlar. Peristaltik refleks dairesel ve uzunlamasına kasların arka arkaya kasılmasına bağlı olarak şekillenir. Bağırsak

içeriğinin distalinde bulunan, uzunlamasına kasların kasılması ve dairesel kasların baskılanması ile kaslar kısalıyormaya ve lümen de genişlemeye başlar. Aynı anda proksimaldeki kaslarda gevşeme ve sirküler kaslarda kasılma oluşur ki, bu hareket de lümeni daraltarak geriye doğru gidişini engellemektedir (Reece, 2004).

2.3 Bağırsağın Sinirsel Kontrolü

Memelilerdeki sinir sistemi, merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi olarak 2 kola ayrılmaktadır. MSS'den enterik sinir sistemine (ESS) ekstrinsik bağlantı hem sempatik hem de parasempatik sinir lifleri ile yapılmaktadır. Parasempatik ve sempatik sinir lifleri arka beyinden ayrıldıktan sonra gastrointestinal sisteme direkt olarak ulaşmakta; myenterik gangliyonlar, düz kas ve mukoza hücreleri üzerinde sinapslar oluşturmaktadır. İntrinsik enterik sinir sistemi ise gastrointestinal kanalda yer alan geniş nöron ve glia ağından oluşmaktadır. Bunlar gastrointestinal kanalın fizyolojisini ve fonksiyonunu bağımsız şekilde etkileyebilmekte ancak ESS'nin çalışması sempatik ve parasempatik sinirlerle olan bağlantısıyla da ayarlanabildiğinden, MSS ve ESS arasındaki iletişiminin iki yönlü olarak gerçekleştiği belirtilmiştir (Furness, 2012; Yoo ve Mazmanian, 2017).

Sindirim sisteminin innervasyonu, hareketlerinin çeşitlerinin belirlenmesinde, bağırsak lümeni ile vücut sıvısı bölmeleri arasındaki sıvı hareketinin düzenlenmesinde, mide asidi salgısının kontrolünde, bölgesel kan akışının değiştirilmesinde, bağırsak hormonlarının salınmasında görev alır. Sindirim sistemi, MSS ile olan ilişkileri ve gastrointestinal sistem (GIS) duvarındaki ESS tarafından innerve edilir. ESS ve MSS, refleks ve komuta merkezleriyle ve sindirim işlevini kontrol etmek için sempatik ganglionlardan geçen nöral yollarla uyum içinde çalışır. ESS ile MSS arasında ve ESS ile sempatik prevertebral ganglionlar arasında çift yönlü bilgi akışı vardır (Furness ve ark, 2014).

ESS'nin gelişebilmesi amacıyla bağırsak mikrobiyotası büyük bir önem taşımaktadır. %90'ı bağırsak duvarından salgılanan ve nörotransmitter madde olup, bağırsak-beyin eksenini teriminin ortaya çıkmasını sağlayan serotonin ESS'nden motilite, sekresyon ve kan akışını düzenlemektedir (De Vadder ve ark, 2018).

MSS'nin gelişimi hem içsel hem de çevresel sinyaller tarafından düzenlenir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, çevresel faktörlerin hem fizyolojik hem de patolojik koşullar altında nörolojik aktiviteleri etkileyebildiği bulunmuştur (Ma ve ark, 2019).

2.4. Beyin-Bağırsak İlişkisi

Beyin, sindirim kanalının duyuşsal ve salgısal olaylarının gelişimini kontrol altında tutmakta ve çeşitli hormonlar sayesinde bağırsak işlevlerini düzenlemektedir. Güncel bilgilere göre bilişsel ve davranışsal bazı beyin işlevlerinin de bağırsaklar ile ilişkili olduğu düşünölmekte hatta bilinmektedir. Bağırsaklar MSS ile iletişimlerini direkt sinir sistemi yolağı ile kurabilirken, bu iletişim aynı zamanda endokrin sistem ve immun mekanizmalar aracılığı ile de kurabilmektedir. Tüm bu bilgiler doğrultusunda beyin-bağırsak eksenini tanımlamak gerekirse, bu eksen merkezi sinir sistemi ve bağırsaklar arasındaki çift yönlü ve interaktif ilişkiyi temsil eden bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır (Sema ve Yahya, 2021).

Bağırsak ile beyin arasındaki bu temel iletişim yolu; MSS, Beyin ile Omurilik, Otonom Sinir Sistemi (OSS), ESS ve Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal (HPA) yolaktan oluşmaktadır. ESS'ndeki submukozal ve myenterik pleksus düzenleyici bölge görevi görmektedirler. Bu yolda birbiri ile ilişkili her organın diğeriyle kurduğu temas immunolojik, nöral, endokrin ve metabolik yollarla gerçekleşir. ESS ve OSS'nin sempatik ve parasempatik bölümleri bu yolla kurulan ilişkide temel role sahiptir ve insanlarda bu yolağın bozulmasının, başta anksiyete olmak üzere, depresyon, otizm, parkinson, alzheimer ve inme gibi çeşitli MSS bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir (Doğan ve ark, 2018). Merkezi, parasempatik, sempatik ve enterik sinir sistemlerinin yanı sıra nöroendokrin faktörler (adrenal medulla ve korteksten türetilen) tarafından sindirimin otonomik düzenlenmesi dışında, sağlık ve hastalık durumlarında bağırsak ve beyin arasında değışken nitelikli ve sürekli bir iletişim vardır (Holzer ve Farzi, 2014).

Beyin veya bağırsakta meydana gelen primer bir değışiklik diğeri organı da etkilemektedir. Bu noktada bağırsak, içerdığı mikroorganizmalarının bileşimindeki ve miktarındaki bozukluklar sebebi ile hem ESS hem de MSS'ni direkt olarak

etkileyebilmektedir. Mikrobiyota/mikroflora denilen ve vücudumuzdaki mikropların tümünü ifade eden bu üçüncü faktör, bağırsak-beyin eksenini direkt etkilediğinden, bu eksenin aslında “*bağırsak-beyin-mikrobiyota eksenini*” olarak da adlandırılabilceği öne sürölmektedir (Arumugam ve ark, 2011; Mariat ve ark, 2009; Zhu ve ark, 2017).

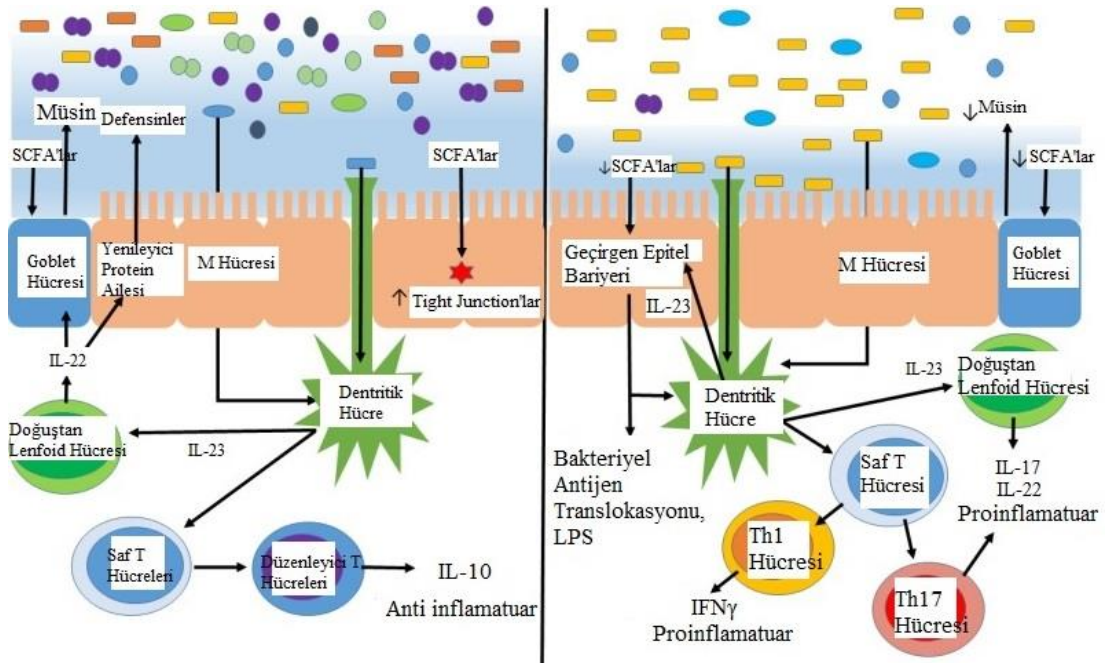
Bağırsak ve beyin arasındaki bu ilişkinin doğum ile başlayıp ölüme kadar sürdüğü bilinmekle birlikte bağırsaklar, beyin gelişimini intrauterin hayattan itibaren etkilemektedir (Tatlı ve ark, 2018). Bağırsak mikrobiyotasının içeriği neredeyse hayatın ilk dönemlerinde belirlenmektedir. Doğan bebek veya yavruların mümkün olduğunca anne sütüyle beslenmesi bu nedenle gelişen mikrobiyota açısından çok önemlidir (Palmer ve ark, 2007).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda normal veya sezaryen ile doğan bebeklerdeki mikrobiyotaların farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Sezaryen ile doğan çocuklarda, doğum esnasında anne vajinal mikrobiyotası ile direkt temas oluşmadığından, bu çocukların bağırsak mikrobiyotaları da ya sınırlı gelişmekte veya ideal mikrobiyota formuna ulaşması zaman almaktadır (Bäckhed ve ark, 2015). Bu nedenle bu şekilde doğan çocukların otoimmün ve allerjik hastalıklara daha yatkın olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde insanlarda bildirilen *hijyen hipotezi*'ne göre çocuklukta mikrop teması az olan çocuklarda allerjik reaksiyonlara karşı yatkınlık ve otoimmün hastalıkların görülme sıklığında artış olabileceği de bildirilmektedir (Liévin-Le Moal ve Servin, 2006). Yaş, genetik, diyet, stres ve kullanılan ilaçlar gibi faktörler mikrobiyotayı uzun dönemde etkilemektedir (Tatlı ve ark, 2018).

Beyin ve bağırsak arasında olan hormonlar ve nöral bağlantı aracılığıyla güçlü ve çift yönlü iletişim olduğu bilinmektedir. Beyin-bağırsak aksındaki herhangi bir değişiklik, bu çift yönlü iletişimli sistemde fonksiyonel bozukluklara sebep olabilmektedir. Beyin-bağırsak ekseninin bozulması ve nörolojik bozukluklar arasındaki kesin ilişkiyi bulabilmek amacıyla daha geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun dışında, beyin-bağırsak eksenini ve diyet arasındaki ilişki, nörolojik bozuklukların tedavisi için ve terapötik stratejiler geliştirmek için önemlidir (Doğan ve ark, 2018).

2.5. Bağırsak Mikrobiyotası

Mikrobiyota konakçının farklı organ yüzeylerinde (bağırsak, deri, ağız vb.) bulunan mikrobiyal yükü de ifade edebilmekte ve 10^{13} ile 10^{14} kadar mikroorganizmadan oluşmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ürettikleri kısa zincirli yağ asitleri/SCFA (Short-Chain Fatty Acid) ile canlıların fizyolojisinde, bağırsak mukozal bariyerinin yapısal bütünlüğünü korumak amacı ile patojenlerin kolonizasyonunu engellemek, bağırsak-beyin eksenine katılmak, bağışıklık sistemini hazırlamak ve besin sindirime yardımcı olmak gibi görevleri vardır. Bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sistemi ile olan yakın ilişkisinin yanı sıra genetik faktörlerle de ilişkisi bulunur (Gürer ve ark, 2021).



Şekil 2.1. Bağırsak mukozasındaki anti ve proinflamatuvar durumlar arasındaki denge (Barko ve ark, 2018).

Bağırsak mikrobiyomu ile ilgili yapılan son yıllardaki araştırmalarda mikrobiyotanın kan-beyin bariyeri oluşumu, nörogenez ile mikroglia olgunlaşması ve miyelin oluşumu gibi temel nörojeneratif süreçlerde etkinliğinin olduğunu, bu etkileri ve metabolitleri ile hayvan davranışını da etkileyebildiği ortaya konulmuştur (Dinan ve Cryan, 2016). Mikrobiyota içeriği GIS boyunca farklılıklar gösterir. Distal kısımlarda anaerobik bakteri grupları fazla olmasına rağmen, proksimal kısımlarda

ise aerobik ve anaerobik bakterilerin daha eşit dağılımı olduğu görülmüştür (Simpson ve ark, 2002; Suchodolski ve ark, 2008).

İnsanlar ve ruminantlar ile karşılaştırıldığında, köpek ve kedilerde daha basit bir GIS vardır. GIS, insanlarda ve hayvan türlerinde mikrobiyotanın başlıca yaşam alanını oluşturur. Memelilerde GIS mikrobiyotası çeşitli ve kompleks, birbirlerine bağımlı ve yarışçı olmayan çok sayıda türden oluşmuştur (Raman ve ark, 2005; Ley ve ark, 2016).

2.6. Parvoviral Enteritis

2.6.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Protoparvovirüs cinsi Parvoviridae ailesinin üyesi olan Kanin parvovirüs (CPV) küçük, zarfsız ve tek sarmallı bir DNA virüsüdür (Miranda ve Thompson, 2016). Viral bir hastalık olan CPV enteritis (CPVe) enteropatojeniktir ve etkilenen köpeklerde yüksek derecede bulaşma ve ölüm oranı görülmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

Parvovirüs, kendini kopyalayıp çoğalabilmek için yüksek mitotik aktivite yapabilen bağırsak kript epitel dokuları, lenfoid dokular ve hematopoetik dokular gibi hücrelere yüksek ilgi gösterir (Meunier ve ark., 1985; Schoeman ve Herrtage, 2008).

Parvovirüsler çevre şartlarına oldukça dayanıklı olup, 5-7 ay persiste kalabilirler ve her yerde bulunabilirler (Mylonakis ve ark., 2016). 1:32 Oranında dilüe edilmiş sodyum hipoklorit, beta propiolakton, 5:100'lük formaldehid ve hidroksilamin gibi maddeler ve buna ek olarak ultraviyole ışın virüsün öldürülmesinde kullanılmaktadır (Bilal, 2013). Parvovirüsün sodyum hipoklorite en az 1 saat maruz kalması sonucu virüsün ölümü gerçekleşebilmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

Hastalığın klinik belirtilerindeki şiddetin artışının nedenleri erken yaşta süttten kesilme, yetersiz ve eksik beslenme, stres, kötü ve kalabalık barınma ortamı,

paraziter enfestasyon ve başka bir enfeksiyon varlığıdır. *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* (E. coli), *Campylobacter*, *Salmonella*, çeşitli parazitlerin varlığı ve *Coronavirus* gibi fırsatçı bağırsak patelejenleri de klinik semptomlarda artışa neden olabilmektedir (Meyer ve ark., 1996; Mylonakis ve ark., 2016; Sykes ve Greene, 2012).

CPVe enfeksiyonu geçirmiş olan veya virüse karşı aşılınmış annenin plasentasından ve kolostrum ile maternal antikoları alan yavrular, doğduklarından itibaren birkaç hafta süresince etkene karşı korunmaktadırlar. Yavrulardaki maternal antikor miktarı yaklaşık 10. günde (9.7 gün) yarılanmaya başlayarak giderek azalmaktadır. Bu da ilerleyen süreçte yavru hayvanın enfeksiyona karşı duyarlılığının artmasına sebep olmaktadır (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis ve ark., 2016).

Parvovirüsün iki tipi köpekleri enfekte etmektedir. Canine parvovirüs tip-1 (CPV-1) aynı zamanda “Canine minute virüs” olarak bilinmekle birlikte özellikle 1-3 haftalık olan yavru köpeklerde gastroenteritis ve pnömoni ile birlikte veya tek başına myokarditise sebep olup, etkene bağlı neonatal ölümler görülebilmektedir. CPV-1 hem genetik hem de antijenik olarak Canine parvovirüs tip-2 (CPV-2)’den önemli farklılık gösteren bir virüstür (Decaro ve ark., 2012; Decaro ve Buonavoglia, 2012; Kumar, 2010).

Köpeklerde görülen CPV’de ki asıl yaygın etken CPV-2’dir (Nelson ve Couto, 2008). CPV-2 oldukça bulaşıcı olmasıyla birlikte dış ortamın koşullarına karşı oldukça dayanıklıdır. Hayvanların virüs ile enfekte dışkıya temas etmesiyle enfeksiyon bulaşmaktadır (Miranda ve ark., 2015).

CPVe’nin akut formu ırk, yaş, cinsiyet ayırt etmeksizin her köpekte görülebilir. Kötü barınma koşulları, parazit enfestasyonu, yaş ve koruyucu bağışıklığın yetersiz olması risk faktörleri arasındaki en önemlileridir (Miranda ve ark., 2015; Mylonakis ve ark., 2016). CPVe köpeklerde her yaş grubunda görülmekle beraber hastalığa en duyarlı yaş grubu 6 hafta ile 6 ay arasındaki köpeklerdir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis ve ark., 2016). CPVe’e, altı aydan büyük erkek köpeklerde dişi köpeklere kıyasla 2 kat daha fazla oranda rastlanılmaktadır.

Hastalık kış aylarına göre yaz aylarında daha fazla görülmektedir (Houston ve ark., 1996).

CPV'de, viral partiküllerin direkt veya indirekt olarak (hasta olan hayvanların enfekte dışkılarıyla bulaşmış olan besin maddelerinin oral yol ile alınmasıyla) duyarlı hayvanlara teması ile hastalık bulaşırken (Doherty Oduoko, 2020), bu hayvanları hastalığa duyarlı hale getiren hazırlayıcı etkenle arasında bağışıklık sisteminin yetersizliği, hayvanların barındıkları yerde bir arada ve aynı kafeslerde tutulması, hijyen kurallarının uygulanmaması, çevreden dolayı oluşan stres olarak sıralanabilir (Reddy ve ark., 2015).

2.6.2. Patofizyoloji

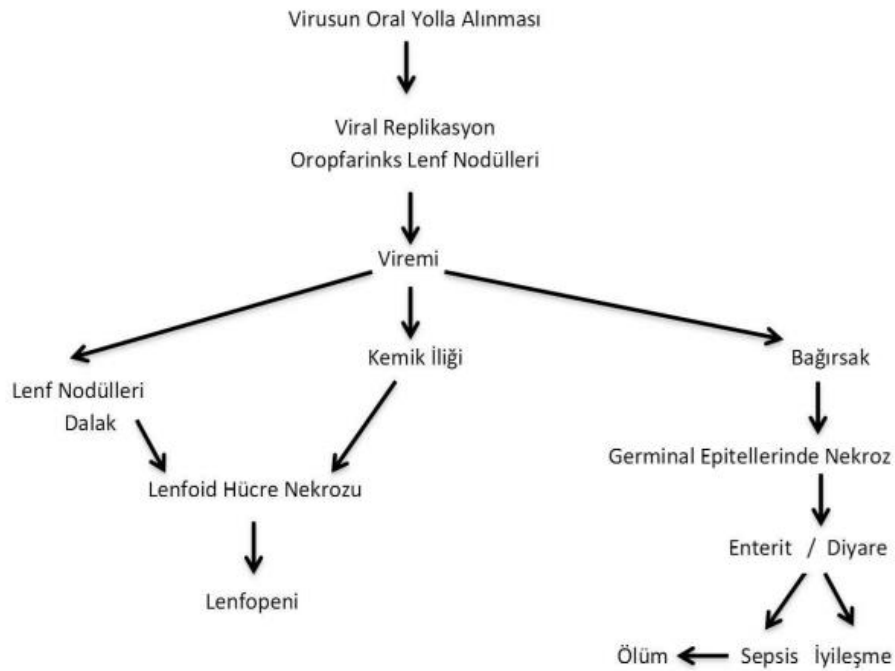
Koruyucu bağışıklık sistemi yetersiz olan hayvanlar, enfekte hayvanlardaki dışkı ve kusmuk içerisinde bulunan CPV-2'yi oral yolla alarak enfekte olabilmektedirler. Virüs vücuda ağız yoluyla alındıktan sonra hayvanda öncelikle orofaringeal, mezenterial lenf nodüllerine ek olarak timusta kendini kopyalayıp çoğalmaktadır. Virüsün vücuda alınmasını takip eden 1-5 gün içinde, enfekte olan hayvanlarda viremi şekillenmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

Virüs kan yoluyla ince bağırsağın kript hücrelerine, dile, ağız boşluğuna ve özofagusun epitel hücrelerine yayılır. Enfeksiyonun başlamasını takip eden 5-7. günlerde nötralizan antikorların oluşmasıyla viremi sona erer. Viremi sonrası yavru köpeklerin miyokardiyal hücrelerinde, diğer yaş grubundaki köpeklerin ise hızlı bölünebilen organlarından lenfoid organlarında, kemik iliğinde, böbreklerinde, akciğerlerinde ve karaciğerinde enfeksiyon oluşturmaya başlayarak etkilemektedir (Ford ve ark., 2017; Goddard ve ark., 2008; Nelson ve Couto, 2008; Schoeman ve ark., 2007).

CPVe görülen hayvanlarda lenfopeni, panlökopeni ve bağışıklık sistemindeki zayıflamanın nedenleri, virüsün lenfopoetik sistemde ve kemik iliğinde bulunan myeloproliferatif hücrelerin yıkımlanmasına sebep olmasıdır (Binn ve ark., 1970; Dunn, 1999; Goddard ve ark., 2008).

Virüsün ince bağırsaklarda bulunan kript epitellerinde çoğalmaya devam etmesi sonucunda bağırsağın iç yüzeyinde bulunan girintili çıkıntılı fırçamsı yapılarda kollapsla beraber bu epitel hücrelerin ölümü gerçekleşir. Bunun sonucu olarak enfekte olan hayvanlarda ana semptomlardan biri olan kanlı ishal şekillenir (Nelson ve Couto, 2008).

Bağırsak mukozasında oluşan yıkımlanmaya bağlı olarak epitel hücrelerin bütünlüğü zarar görür ve bunun sonucu olarak bağırsakta bulunan bakteriler veya bu bakterilerin endotoksinleri sistemik dolaşıma daha kolay bir biçimde geçer (Ettinger, 2005; Nykky ve ark., 2010).



Şekil 2.2. CPV'nin Patogenezi (Pollock ve Coyne, 1993).

Bağırsakta normal koşullarda da bulunan bakterilerden özellikle *E.coli* başta olarak *Clostridium sp.*, *Campylobacter sp.* ve *Salmonella sp.*'nin oluşturabildikleri septiseminin yanısıra, bu bakterilerin endotoksinleri de hasar görmüş bağırsağın mukozası yoluyla kan dolaşımına geçebilmektedir. Bu olaylar sebebiyle oluşan sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) bağlı olarak myokarditis, kan dolaşımında bozukluklar, endotoksemi ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS),

septik şok, çoklu organ yetmezliği başta olmak üzere çeşitli komplikasyonlar görülmektedir (Ettinger, 2005; Mazzaferro, 2020; Nelson ve Couto, 2008).

CPVe olan köpeklerde asıl ölümün sebebi genellikle sepsistir. Sepsis bazı organlarda işlev bozukluklarına, yetmezliklere, hipoperfüzyona ve tansiyon düşüklüğüne neden olmaktadır. Sepsis, böbreklerin işlevini yerine getirememesine de sebep olur ve bu da ilk olarak idrar miktarının azalmasına ve daha sonra artmasına, idrarda protein görülmesine, azotemiye neden olur. Organlarda oluşan bu değişimler özellikle akut tubuler nekroz ve daha az olarak interstisyel nefritis, kortikal nekroz ve glomerülonefritisin oluşma nedenleridir (Bonville ve ark., 2004; Cankurtaran ve Kıyıkım, 2002; Fransson ve ark., 2007; Gebhardt ve ark., 2009; Otto ve ark., 2000).

Septiseminin başlamasında ve ilerlemesinde aktif olarak rol alan LPS (lipopolisakkarit, endotoksin) gram-negatif bakterilerin hücre çeperlerinde bulunup, bu hücre çeperinin dış zarından salınarak endotoksemiye neden olmaktadır. Hücrelerde bulunan LPS ve LPS bağlayıcı proteinler birtakım sitokinlerin yapılandırılmasında ve serbest bırakılmasında görev almaktadırlar. Sepsis ve endotokseminin sebebi olan inflamatuvar sitokinlerin ilk örneğini oluşturan TNF- α (Tümör Nekroz Faktör), kendisinden sonraki sitokinlerinde salınımına yol açarak sistemik yangısal cevabı aktive eder (Yılmaz ve Şentürk, 2007).

Sitokinler bölgesel enfeksiyonun ortadan kaldırılmasında etkiliyken fazla miktardaki sitokin yaygın endotel hücre harabiyetine neden olmaktadır. Damar endotelindeki önemli hasar sonucunda kardiyovasküler sistemde değişiklikler ve akut organ yetmezlikleri görülmektedir. Böyle klinik semptom gösteren hastalarda ölümün sebebi genellikle organ yetmezlikleridir (Lee ve ark., 2007; Nemzek ve ark., 2007; Otto ve ark., 1997).

TNF, lökositlerin üzerindeki adhezyon moleküllerini aktif hale getirerek nötrofillerin endotel hücrelere bağlanmasına sebep olmaktadır. Aktif hale gelen nötrofil hücrelerinin degranülasyonu sonucunda açığa çıkan proteazlar ve zehirli oksijen radikalleri, endotel hücrelerin parçalanmasını kolaylaştırır. Bunlara ek olarak endotoksinlerin doğrudan etkileriyle beraber sitokin salınımını tetikleyici bir etki ile tromboksan, prostaglandin gibi araşidonik asit sentezlenmesinden oluşan

metabolitlerin oluşmasına ve bunun sonucunda kapiller damar geçirgenliğinde artışa sebep olmaktadır. Endotel hasarına bağlı olarak kapiller damar geçirgenliğinde artma, kan dolaşımındaki kanın yoğunluğunda azalma, şok, kan dolaşımında yavaşlama ve çoklu organ yetmezliği görülmektedir (Kocatürk ve ark., 2010; Laforcade ve ark., 2003).

Oksidatif stres, yangı ve hastalıkların oluşmasında ve gelişmesinde büyük önem taşır. Hücre içinde bulunan serbest oksijen radikallerinin fazla üretilmesi ya da antioksidant sistemin eksik kalması durumunda oksidatif stres şekillenir. Oksidatif stresin olduğu durumlarda lipid peroksit seviyesi artarken, C vitamininin ve selenyumun seviyesi azalmaktadır. Savunma sistemi gibi davranan serbest oksijen radikallerinin üretilmesini nötrofil gerçekleştirmektedir. Lipit peroksit düzeyinin artması nedeniyle dokuların esnekliği azalarak hücresel yıkım daha hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir (Panda ve ark., 2009).

Bağırsak duvarı etkilendiği için bağırsak yüzeyinde hemorajiler oluşabilmekte ve bunun devamında kusma, kanlı ishal, emilim bozukluğu, bağırsak lümenindeki zararlı mikroorganizmaların bağırsak bariyerini geçmesi şekillenebilmektedir. Timusa yerleşen virüsler nedeniyle timusun korteksinde harabiyet görülebilmektedir. Ve bunlara ilave olarak kemik iliği etkilendiği için lökositlerin yıkımlanması sonucunda lökopeni oluşabilmektedir (Decaro ve Buonavoglia, 2012).

2.6.3. Klinik Semptomlar

Hastalığın genellikle kanin parvovirus enteritis ve kanin parvoviral myokarditis olmak üzere iki klinik formu vardır (Turgut, 2001).

CPVe ile enfekte olan hayvanlarda hastalığın başlangıcında oluşan klinik semptomlar tipik değildir. Hastalığın klinik bulgularının oluşmasında endotoksin ve TNF'nin etkisinin oldukça büyük olduğu görülmüştür (Otto ve ark., 1997).

CPVe'de görülen klinik bulgular nonspesifiktir ve diğer enteritis bulgularıyla benzerlik göstermektedir. En benzer şekilde görülen semptomlar ise iştahsızlık,

halsizlik, depresyon, kusma, vücut ısısında artış, mukoid veya kanlı bir görünüme sahip kötü kokulu ishal ve dehidrasyondur (Iris Kalli ve ark., 2010). Myokarditis formu görülen hayvanlarda solunum güçlüğü, inleme, öğürme ve bunu takiben ölüm görülmektedir. Myokarditis formunun yavru köpeklerde orta şiddette seyrettiği durumlarda ise KKY bulguları oluşabilmektedir (Sykes ve Greene, 2012).

Hastalığın semptomları 3-7 günlük inkübasyon periyodunu takiben iştahsızlık, depresyon, kusma, kilo kaybı, ateş, hemorajik veya mukoid ishal, farklı derecelerde dehidrasyon olarak görülür. Klinik belirtilerin görülmeye başlamasını takip eden 1-2 gün içinde ince bağırsakta kanlı veya kansız ishal başlar. Dehidrasyon ve buna bağlı olarak hipovolemik şok tablosunun altında yatan nedenler kusma ve ishal ile hayvanda oluşan sıvı ve proteinin azalmasıdır. CPVe ile enfekte olan köpeklerde karın ağrısı belirgin bir semptom olarak görülmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

Kardiyovasküler sistem yetersizliği sonucu olarak kapillar dolun süresi uzar, daha sonrasında tansiyonda düşme, taşikardi, ekstremitelerin soğumasıyla beraber vücut ısısında azalma görülmektedir (Prittie, 2004). Diğer bir klinik semptom ise pulmoner enfeksiyonlardan kaynaklı ortaya çıkabilen solunum problemidir. Anneden yeterli düzeyde antikor almış yavru köpeklerde ve yetişkin köpeklerde belirgin bir semptom göstermeksizin enfeksiyon oluşabilmektedir (Desario ve ark., 2005).

CPVe'nin prognozunda kanlı gastroenteritis (2 aylık köpeklerde lökopeni, şiddetli kanlı ishal ve kusma), akut myokarditis (3-8 hafta arasındaki yavru köpeklerde solunum ve dolaşım yetmezliğine bağlı olarak şekillenen ani ölüm) ve neonatal ölüm (2 haftadan daha küçük yavru köpeklerde birçok dokuda bölgesel nekroz) olmak üzere 3 önemli özellik bulunmaktadır (Kocatürk ve ark., 2010; Turgut, 2001).

CPVe enfeksiyonunda semptom göstermeden şekillenen bakteriürünün gaitanın dış genital organlara bulaşması yoluyla oluştuğunu belirtmektedirler (Koutinas ve ark., 1998).

CPV-2'nin oluşturduğu enteritis görülen yavru köpeklerde bağırsaklara yapılan radyografik ve ultrasonografik muayenelerde hayvanlarda tipik gastroenteritis belirtileri haricinde spesifik farklılıklar görülmez. Radyografi muayenesinde bağırsak kıvrımlarında sıvı ve gaz birikimine rastlanılmaktadır. Ultrasonografi muayenesinde ince ve kalın bağırsakta sıvı ve gaz birikimi, duodenum ve jejunum epitelinin dış katmanında incelmeye beraber yaygın olarak hiperekojenik mukoza noktaları ve kıvrımlar görülmektedir (Stander ve ark., 2010).

Mortalite oranı yavru köpeklerde daha yüksek olmakla beraber %70'in üzerine çıkabilmektedir. Bu oran yetişkin köpeklerde %1'den daha azdır. CPVe'de görülen semptomlardan özellikle myokarditis, sepsis, SIRS, endotoksemi ve dissemine intravasküler koagülopati (DIC) köpeklerde görülen ölümün nedenleri arasındadır (Baştan, 2011; Yılmaz ve Senturk, 2007).

Ölen köpeklerde yapılan nekropsi sonucunda ince bağırsağın kanlı ishali ve karın bölgesindeki büyümüş lenf yumruları ana lezyonları oluşturmaktadır. Histopatolojik olarak incelendiğinde ise ince bağırsaklarda kriptlerde yaygınlaşmış olarak bulunan nekroz ve çekirdeklerin içinde inklüzyon cisimciklerine rastlanılmaktadır (Sykes ve Greene, 2012).

Postpartum dönemin ilk 2 haftasında ve uterus hastalığının myokarditis formu görülmekle beraber myokardiyal proliferasyon CPVe ile enfekte olan yavru köpeklerde görülmektedir (Aydın ve Kırbaş, 2021).

Myokarditis formu enfeksiyondan korunmak için aşı yapılmamış anne köpeklerin yavru köpeklerinde, uterus içindeki dönemde ya da 8 haftalığa kadar olan dönemde görülür. Bu yavru köpeklerde hastalık genellikle semptom göstermeden seyreder ve ani ölüm gerçekleşir. Klinik semptomlar gösterirse, bu belirtilerden sonraki ilk gün içinde ölürlere. Hasta yavru köpeklerdeki semptomlar akut kalp yetersizliğine (AKY) bağlı olarak şekillenir ve bunlar hızlı ve zayıf nabız, mukozalarda morarma, solunum güçlüğüdür (Hoskins, 1997).

Myokarditis formu görülen köpeklerin bazıları yaşama devam edebilir ve nadiren normal hayatlarını sürdürebilirler. Ancak, bu köpeklerin bir kısmında ilerleyen dönemde kalp yetmezliğine bağlı klinik belirtiler görülebilir (Dunn, 1999).

CPVe'nin tedavisi oldukça zordur. Yoğun bir tedavi programına rağmen hasta köpeklerin bazıları iyileşmez ve ölür. Tedavinin en temeli hayvanda oluşan septiseminin önlenmesi ve septiseminin neden olduğu bozuklukların giderilmesiyle beraber kusma ve ishal sebebiyle oluşan sıvı ve elektrolit kaybının yerine konulması, dehidrasyonun düzeltilmesidir. Son yapılan çalışmalarda CPVe'nin tedavisinde bağışıklık sistemini güçlendirmek için farklı interferonların kullanımının etkili olduğu görülmektedir. Çalışmayı yapan araştırmacılar interferon kullanımından sonra hastalığın belirtilerinin hızlı bir şekilde düzeldiğini ve mortalite oranının azaldığını bildirmektedirler (Martin ve ark., 2002; Minagawa ve ark., 1999; Mischke ve ark., 2001).

Hastalığın tedavisinde virüs enfeksiyonlarına karşı kullanılan oseltavimirin hasta köpeklere uygulandığında belirgin bir sağaltım etkisinin olmadığı görülmektedir (Savigny ve Macintire, 2010). CPV-2'ye bağlı hasta olan köpeklerde nötropeninin giderilmesi için rekombinant köpek granülosit uyarıcı faktör kullanılıp başarılı sonuç elde edilmiştir (Duffy ve ark., 2010).

2.7. Zonulin

Araştırmacılar tarafından *Vibrio cholera*'ya yönelik aşı geliştirmek için yapılan bir çalışmada, hücre içi sıkı bağlantıları aksine döndürebilir şekilde açabilen, enterotoksin grubunda olan zonula occludens toksinleri (ZOT) tanımlanmıştır (Fasano ve ark., 1991). Bundan sonra yapılan çalışmalarda ise, hücre içi yolun regülasyonunda görev alan ZOT'un etkilediği sinyalleşme kademelerinin karmaşıklığı ortaya konulmuştur (Sturgeon ve Fasano, 2016b).

Yapılan çalışmalarda, ZOT'un ince bağırsağın jejunum ile distal ileum bölümlerinde en yüksek miktarda olmak üzere, tüm gastrointestinal kanal epitelyal hücreleri boyunca belirlendiği ancak villöz kript odaklarına doğru azaldığı keşfedilmiştir (Fasano ve ark., 1997). Yapılan bir çalışma sonucunda ZOT'un

bağırsaktaki bölgesel reaksiyonuyla ilgili olan bu veriler doğrulanmıştır (Sturgeon ve Fasano, 2016b). Endojen insan zonuliniyle yapılan ex vivo çalışmalarda, zonulinin bağırsağın jejunum ve ileum bölümlerindeki geçirgenlik artışları ile ilgisi saptanmıştır (W. Wang ve ark., 2000).

ZOT tarafından etkin hale getirilen ve sıkı bağlantı değişimlerine sebep olan hücre içi sinyallemenin kompleks yapısı düşünüldüğünde, bu toksinin epitelyal sıkı bağlantıların regülasyonunu sağlayabilen endojen yapıdaki protein gibi davranacağı hipotezi düşünülmüştür. Ussing odası deneyleri ve ZOT karşıtı antikolların kombinasyonu, zonulin olarak isimlendirilen “Zot’un 47 kDa’lık insan formunun” keşfine yol açmıştır (Fasano ve ark., 2000).

Böcek patojenleri arasında en yaygın olan bakulovirüs siteminde Hp2 (Haptoglobin) cDNA’sının ekspresyonuyla oluşturulan rekombinant zonulin, ZOT karşıtı antikolları saptamış ve ex vivo olarak kemiricilerin ince bağırsağında test edilerek bağırsak mukozasında beklenen permeabilite değişimini göstermiştir (Tripathi ve ark., 2009).

Rekombinant zonulin, deney farelerine sonda yoluyla verildikten sonra yapılan birtakım testler (sükroz ve laktuloz/mannitol) sonucunda, ilk 24 saat içinde değerlendirilen gastroduodenal ve ince bağırsak permeabilitesinde artış olduğu görüldü, 48 saat sonra ise bu artışın başlangıç seviyesine döndüğü bildirilmiştir (Tripathi ve ark., 2009).

Bağırsak geçirgenliğindeki artmanın nedeninin sadece zonulin (pre-Hp2) kaynaklı olduğunu kanıtlamak için rekombinant zonulin geri dönüşümsüz parçalanmaya tabi tutularak Hp’nin erişkin a ve b dalları elde edilmiştir. Hem canlı vücudunun dışında hem de canlı vücudunun içinde yapılan çalışmalarda zonulinin etkileri incelendiğinde, bu parçalanmadan sonra geçirgenlikte herhangi bir değişikliğe sebep olmadığı görülmüştür (Tripathi ve ark., 2009).

Zonulin, intestinal bağlantı odaklarının çift yönlü olarak geçirgenliğini aktif olarak düzenleyen bir proteindir. Bağırsak geçirgenliğinde zonulinin önemli bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği yapılan klinik çalışmalar sonucunda

görülmüştür. Buna ek olarak gastrointestinal mukozanın bariyerinde bağışıklık fonksiyonuyla birlikte toleransın artmasında zonulin mekanizmasının etkili ve önemli bir mekanizma olduğu görülmüştür. Zonulin mekanizmasında iletim düzensizliği oluşması durumunda bağırsağın normal bariyer fonksiyonunun bozulması ve beraberinde bağışıklık aktivitesinde değişime neden olmaktadır. Zonulinin zamanla kandaki seviyesinin artması sonucunda gastrointestinal mukozanın hücreler arası geçirgenliği artarak; inflamatuvar, neoplastik ve otoimmün hastalıkların başlamasına öncülük etmektedir. Zonulin seviyesinin yükselmesi ile bağırsak geçirgenliği arasında paralellik olması sebebiyle, zonulinin bağırsak bariyer işlevinin geri dönüşümlü olarak düzeltilmesinde terapötik olarak kullanılabileceğine yapılan çalışmalar sonucunda ulaşılmıştır (Fasano, 2012).

Kan plazmasından zonulin düzeyinin ölçülmesi sonucunda bağırsak geçirgenliğindeki artış belirlenebilir. Duodenum ile ince bağırsağın hücreleri arasında bulunan sıkı kavşakların çözülmesini zonulinin etkilediği görülmüştür ve bu durum sonucunda bağırsak geçirgenliği artmıştır. Zonulin, bağırsağın ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırabilen transselüler bağlantıların önemli bir biyobelirteçidir (Stevens ve ark., 2018; Sturgeon ve Fasano, 2016b).

Bağırsak geçirgenliğindeki artış, çevresel etkenler ve genetik faktörlerle birlikte metabolik, alerjik ve otoimmün hastalıklarda eklenerek kronik inflamatuvar hastalıkların (CID) kaynağının oluşmasında ve gelişmesinde tamamlayıcı bir faktör olduğu yapılan çalışmalar sonucunda öne sürülmüştür (Arrieta ve ark., 2006; Sapone ve ark., 2006). Zonulinin etki mekanizmasıyla ilgili olan ek bilgiler ışığında bağırsak geçirgenliğindeki değişimin, CID'ın gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynayabileceği önem kazanmıştır. Bu hastalıkların oluşmasında ve ilerlemesinde zonulinin etkinliği bilim adamları ve klinisyenlerin ilgisini artırmıştır (Sturgeon ve Fasano, 2016b).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), irritabl bağırsak sendromu (IBS), çölyak hastalığı (CD), romatoid artrit (RA), astım, otizm spektrum bozuklukları (ASD), nekrotize olan enterokolit, tip-1 diyabet (T1D), multipl sklerozu da içermek üzere çok sayıdaki kronik inflamatuvar hastalığın bağırsak geçirgenliğinde değişimlere sebep olduğu görülmüştür (Sturgeon ve Fasano, 2016a).

Vücuttaki normal şartların sağlandığı durumlarda, bağırsak mukozasından geçen antijenlerin büyük bir kısmı (%90'ından fazlası) transselüler yolu kullanarak geçmektedirler. Antijenlerin geri kalan daha az kısmı (%10'dan azı) tam bozulmamış proteinler ya da tam sindirilmemiş peptitler olarak, antijenik toleransa sebep olan bağırsak sıkı bağlantı iletim yoluyla sistemli bir şekilde planlanan antijen alışverişiyle paraselüler yol süresince epitelyumu geçmektedirler (Fasano, 2011).

Bağırsakta bulunan sıkı bağlantı bariyerine olan etkileri geniş bir biçimde incelenen TNF α ve IFN γ 'dan, TNF α 'nın bu bariyer üzerindeki etkisinin CD, graft-versus-host hastalığı ve IBD ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Brown ve ark., 1999; Marafini ve ark., 2015; Noth ve ark., 2012).

Tablo 2.1. Zonulinin CID'lerdeki rolü (Sturgeon ve Fasano, 2016a).

Hastalık Kategorisi	Hastalık	Model	Hastalıkla İlişkisi
Otoimmün Hastalıklar	Çölyak Hastalığı	İnsan	Patogeneizde Spesifik Rol
	Tip-1 Diyabet	İnsan, Fare	Patogeneizde Olası Rol
	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı / Kollitisi	Fare	Patogeneizde Olası Rol
	Multiple Skleroz	İnsan, Fare	Patogeneizde Olası Rol
Metabolik Hastalıklar	Obezite / İnsülin Direnci	İnsan	Reseptör Artışı
	Tip-2 Diyabet	İnsan	Reseptör Artışı
	Polikistik Over Sendromu	İnsan	Reseptör Artışı
Akciğer Hastalıkları	Akut Akciğer Hasarı	Fare	Patogeneizde Olası Rol
	Astım	İnsan	Patogeneizde Olası Rol
Kalp Hastalıkları	Koroner Arter Hastalığı	İnsan	Reseptör Artışı
Nörolojik Hastalıklar	Gliom	İnsan, Hücre Kültürü	Reseptör Artışı
Sistemik Enfeksiyöz Hastalıklar	Septisemi	İnsan	Reseptör Artışı
	HIV	İnsan	Reseptör Azalması

Tablo 2.1. (devam)

Bağırsak Hastalıkları	Huzursuz Bağırsak Sendromu	İnsan	Reseptör Artışı
	Çölyak Olmayan Gluten İntoleransı	İnsan	Reseptör Artışı
	Çevresel Enteropati	İnsan	İlişkili
	Nekrotizan Enterokolit	Fare, Hücre Kültürü	Reseptör Artışı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

CPVe köpekler arasında oldukça yaygın ve çok bulaşıcı bir hastalık olmakla birlikte sağaltımı oldukça zordur. Köpeklerdeki CPVe prognozunun iyi olabilmesi için hastalığın erken teşhisi ve tedaviye erken başlanması önem teşkil etmektedir. Yapılan bu çalışmada CPVe teşhisi konulan ve sağlıklı köpeklerden oluşan çalışma gruplarında zonulin seviyesinin belirlenmesi ve klinik öneminin değerlendirilmesi amaçlandığından, çalışma için gereken hayvan materyali toplanmış, uygun laboratuvar materyalleri ve yöntemler kullanılarak gereken sonuçlar elde edilmiş ve uygun metod ile istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.

3.1.1. Hayvan Materyali

Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'ne getirilen 0-1 yaş arası, farklı ırk, cinsiyette, etiyolojik olarak hızlı test kiti (Asan Easy Test- CPV Parvo Virus Antigen (CPV Ag) Test) ile pozitif tanı konulan 10 adet CPVe pozitif (+) köpek ile klinik, hematolojik ve biyokimyasal bulgularına göre 10 adet sağlıklı köpek bu araştırmanın hayvan materyalini oluşturmuştur.

3.1.2. Cihazlar

Bu tez çalışmasında Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ve Balıkesir Üniversitesi Veteriner Teşhis ve Analiz Laboratuvarında bulunan cihazlardan ve alet ekipmanlardan; kan alımı için intraket, antikoagülanlı ve antikoagülanlı tüpler; hematolojik muayene sonuçları için hemogram cihazı (Abacus Junior vet 5), biyokimya cihazı (Randox RX Monaco / Auto-Chemistry Analyzer); alınan kandan serum elde edebilmek için santrifüj cihazı (Hettich UNIVERSAL 320 R) ve tüpü; elde edilen serum numunesinin kullanılacağı güne kadar uygun koşullarda saklanabilmesi için ependorf ve buzdolabı/derin

dondurucu (Profilo Solo Derin Dondurucu DF1136WEVV) ; CPVe tanısı için hızlı test kiti (Asan Easy Test- CPV Parvo Virus Antigen (CPV Ag) Test); vital bulguların değerlendirilebilmesi için hasta başı monitörü (TMS FX1), steteskop, ateş ölçer vb. kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

Bu çalışmada ishal şikayetiyle kliniğe getirilip, hızlı test kitiyle CPVe pozitif tanısı konulan farklı ırk ve cinsiyetteki 10 adet köpek ile klinik ve hematolojik muayene sonucu sağlıklı olduğu belirlenen 10 adet köpeğin *Vena cephalica antebrachii*'sinden 2'şer ml kan alınıp antikoagülanlı ve antikoagülanlı tüplere konulmuştur. Antikoagülanlı tüplere konulan kan bekletilmeden hemogram analizi gerçekleştirilmiştir. Antikoagülanlı tüpe konulan kanın, santrifüj işleminin ardından zonulin testi yapılmıştır. Kullanılan hayvan materyallerinde en az 1 ay öncesine kadar olan süreçte antibiyotik kullanılmamış olduğuna dikkat edilmiştir.

3.2.1. Örneklerin Toplanması

Her bir köpek için kayıt tutulup, tüm hayvanlar için detaylı anamnez formu doldurulmuştur. Her köpeğin vital bulguları (vücut sıcaklıkları, solunum sayıları, nabız sayıları, mukoz membranların rengi, lenf yumruları büyüklükleri, dehidrasyon dereceleri, akciğer sesleri, ishal durumlarına ait detaylar, vb) değerlendirilip kayıt formuna yazılmıştır. Palpasyon ile GIS'de ağrı olup olmadığı da kontrol edilmiştir. Köpeklerden hematolojik ve biyokimyasal muayeneler için *Vena cephalica antebrachii* damarından heparin içerikli olan antikoagülanlı ve antikoagülan içermeyen tüplere tekniğine uygun şekilde kan alınmıştır. Hemogram cihazı (Abacus Junior vet 5) ve biyokimya cihazı (Randox RX Monaco/Auto-Chemistry Analyzer) ile yapılan tahlillerin sonucu elde edilen değerler kayıt formuna eklenmiştir.

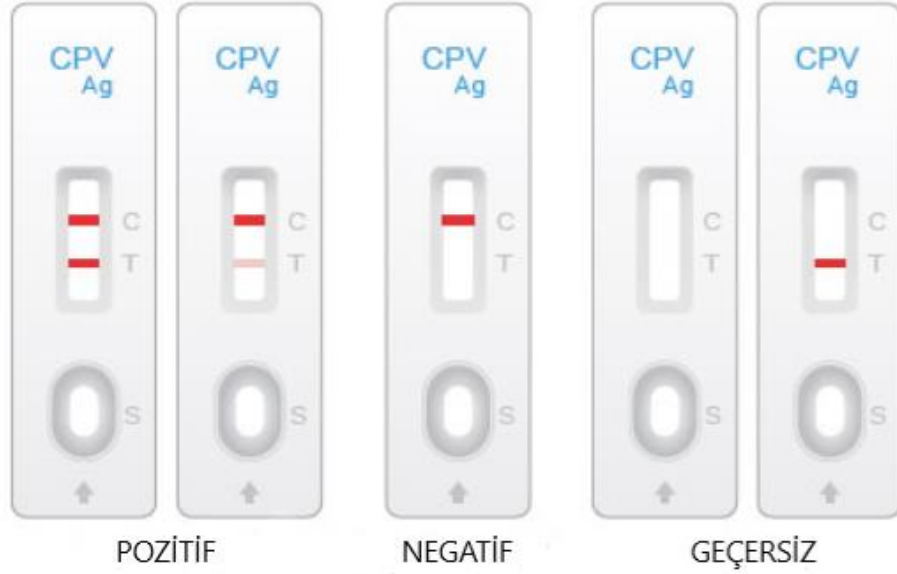
3.2.2. Laboratuvar Değerlendirme

Hızlı Test

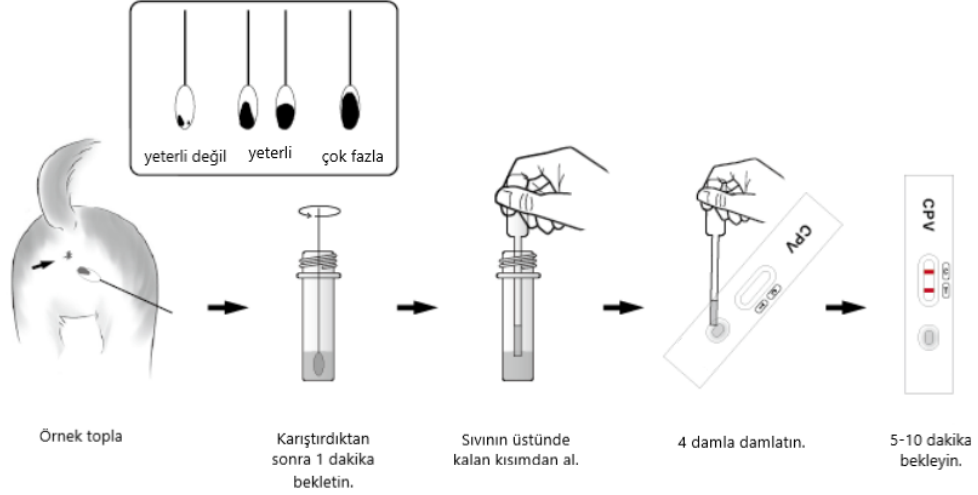
Kliniğe getirilen köpeklerin dışkı numunelerinde CPV antijenin varlığını belirleyebilmek amacıyla, Elisa yöntemi ile çalışın hızlı tanı kiti (Asan Easy Test-CPV Parvo Virus Antigen (CPV Ag) Test) kullanılmıştır. Test kutusundan çıkarılan ambalaj içinde dışkı numunesini sulandırmak için sulandırma sıvısı, kullanılacak sıvıyı test kitine damlatmak için damlalık ve test kaseti bulunmaktadır. CPV pozitif şüpheli köpekten alınan dışkı numunesi ependorf tüpe konulduktan sonra ambalajın içinden çıkan sulandırma sıvısı ile sulandırılıp 1 dakika beklenmiştir. Daha sonra sulandırılan numunenin yüzeyinden damlalık ile örnek alınıp test kasetinde yer alan “S” ifadesinin bulunduğu kuyucuğa 4 damla damlatılmıştır ve 5-10 dakika beklenilmiştir. Beklenen süre sonunda test kasetinde beliren çizgilere göre sonuç çıplak göz ile okunmuştur. Test yorumlanırken “C” ifadesinin yer aldığı bölümde tek çizginin belirmesi test kasetinin düzgün bir şekilde işlediğini gösterirken aynı zamanda bu bölümde oluşan tek çizgi test yapılan dışkı numunesinin CPV antijeni değerlendirmesinde negatif olarak kabul edilmiştir. Test yorumunda CPV antijen yönünden pozitif olduğu zaman kaset üzerinde yer alan “C” ve “T” bölümlerinin her ikisinde de çizgi oluşmuştur. “C” bölümünde çizgi oluşmayıp “T” bölümünde çizgi oluşması test sonucunun geçersiz kılınması olarak kabul edilmiştir.



Şekil 3.1. CPV Hızlı Test Kiti ve İçeriği.



Şekil 3.2. CPV Test Kiti Sonuç Değerlendirilmesi.



Şekil 3.3. CPV Testinin Yapılışı.

Zonulin Analizi

Zonulin analizini yapabilmek için CPV pozitif köpeklerden serum tüplerine (antikoagülansız tüpler) 2'şer ml kan alındıktan sonra 15 dakika boyunca 3000 devir/dakika santrifüj işlemi gerçekleştirilerek serumun ayrışması sağlanmıştır. Ayrışan serumlar ependorf tüplerine konularak analiz yapılacağı güne kadar -20 °C'de buzdolabında muhafaza edilmiştir.

Zonulin analizi için MyBioSource Canine Zonulin (ZUN) ELISA kiti kullanılmıştır. Test kiti içeriği tablo 3.1.'de gösterilmiştir. Kit içinde bulunmayıp kullanılan malzemeler pipet ve tek kullanımlık pipet uçları, ELISA okuyucudur.

Tablo 3.1. Zonulin Test Kiti İçeriği.

	Malzemeler	Kapakların Rengi	48 Kuyulu Kit	96 Kuyulu Kit
1	Mikroelisa Şerit Plakası		48 kuyulu plaka	96 kuyulu plaka
2	Köpek Zonulin Standartları	S1(Kırmızı);S2(Pembe); S3(Mavi);S4(Yeşil); S5(Sarı);S6(Beyaz)	0.5 ml×6 flakon	0.5 ml×6 flakon
3	Numune Seyreltici	Mavi	3.0 ml×1 şişe	6.0 ml×1 şişe
4	HRP-Konjugat Reaktif	Kırmızı	5.0 ml×1 şişe	10.0 ml×1 şişe
5	20×Yıkama Solüsyonu	Beyaz	15 ml×1 şişe	25 ml×1 şişe
6	Durdurma Çözeltisi	Sarı	3.0 ml×1 şişe	6.0 ml×1 şişe

Tablo 3.1. (devam)

7	Kromojen Solüsyonu A	Mor	3.0 ml×1 şişe	6.0 ml×1 şişe
8	Kromojen Çözeltisi B	Siyah ya da Kahverengi	3.0 ml×1 şişe	6.0 ml×1 şişe
9	Kapama Plakası Membranı	-	2 adet	2 adet
10	El Kitabı	-	1 sayfa	1 sayfa

Test işlemlerine başlanmadan önce test kiti buzdolabından çıkarıldı. Testte kullanılacak olan plakanın, reaktiflerin ve numunelerin hiçbir müdahale olmadan oda sıcaklığına gelmesi beklenildi. Plaka folyo poşetten çıkarıldı ve kullanılmayacak olan şeritler folyo poşete kurutucu ile birlikte geri konuldu ve poşet kapatıldı. Boş kuyular; standart kuyular ve örnek kuyular olmak üzere ayarlandı. İlgili standart kuyucuklarına 50 µl standart (S1, S2, S3, S4, S5, S6; sırasıyla 1.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 ng/ml yoğunluğundaki köpek zonulin standartları) eklendi. Örnek kuyucuklarına ise 50 µl örnek eklendi. Boş kuyular hariç her kuyucuğa 100 µl HRP – Konjugat Reaktifi (Yaban Turpu Peroksidazı) eklendi. Plaka, kapatma membranı ile örtüldü ve 37 °C’de 60 dakika inkübe edildi. 1 birim yıkama solüsyonu, 19 birim distile su ile seyreltilerek yıkama solüsyonu oluşturuldu. Kuyucukların inkübasyon karışımları lavaboya döküldü ve her kuyucuk pipet kullanılarak tamamen yıkama solüsyonu ile dolduruldu. Yıkama solüsyonu kuyucuklarda yaklaşık 1 dakika bekletildikten sonra ters çevirip bir kağıt havlu üzerine vurularak solüsyon kalmaması sağlandı. Tüm kuyular, boş kuyularda dahil olmak üzere bu işlem 4 kez tekrarlandı. Her kuyucuğa 50 µl Kromojen Solüsyon A eklendi ve daha sonra her kuyucuğa 50 µl Kromojen Solüsyon B (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB)) eklendi. Yavaşça karıştırıldıktan sonra plaka 37 °C’de 15 dakika inkübe edildi ve durdurma solüsyonu (asit) eklendi. Asit solüsyonu ile birlikte mavi olan rengin yerini sarı renk aldı. Test işlemleri tamamlandıktan sonra bir ELISA okuyucu kullanılarak 15 dakika içinde optik yoğunluklar okundu.

3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme

CPV pozitif köpeklere ait kan örneklerinden elde edilen hemogram değerleri (lökosit, lenfosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, eritrosit, hemoglobin, hematokrit), zonulin değerleri ve kalp vurum sayılarının ortalama ve standart sapma değerleri istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve tablolar halinde sunulmuştur. Verilerin

dağılımlarının uygun yöntemlerle yapılan ön incelemesinin ardından normal bir veri dağılımı olmadığı belirlendiğinden, elde edilen verileri incelemek için uygun olan, non-parametrik test yöntemlerinden Mann-Whitney U testi ile CPV pozitif ile sağlıklı köpeklerin parametreleri arasındaki farklılıklar karşılaştırıldı. Elde edilen karşılaştırma verileri box plot grafik halinde sunuldu. Tüm analizler SPSS programında yapılmış olup, $p < 0,05$ olarak elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.2.3. Etik Kurulu Onayı

Bu araştırmanın, Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğinin 8. Maddesi, 8. Fıkrası'nın (k) bendi kapsamında Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından izne tabi olmadığına karar verilmiştir (Karar no: 2023/6-1).

4. BULGULAR

Çalışmada CPVe'li olarak değerlendirilen, 0-1 yaş aralığında, dişi ve erkeklerden oluşan (7 adet erkek, 3 adet dişi), hızlı test kiti ile CPV enteritis pozitif tanısı konulan, farklı ırklardaki (Kangal, Setter, Melez, B. Malinois, Jack Russel Melezi vb.) 10 adet köpekten elde edilen klinik muayene bulguları Tablo 4.1'de sunulmuştur. Hasta (H) grubu oluşturan köpeklerin kliniğe getirilmesindeki genel şikayetin iştahsızlık ve halsizlik/durgunlukla başladığı ve devamında ishal şikayetinin 9 köpekte görüldüğü tespit edilmiştir. Hasta grubu oluşturan köpeklerde kusma ve ishale bağlı olarak gelişen farklı derecelerde dehidrasyon belirlenmiştir.

Tablo 4.1. CPV enteritis pozitif tanılı köpeklerin klinik semptomları ve vital bulguları.

	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10
YAŞ	4,5 ay	3,5 ay	2,5 ay	4 ay	6 ay	3 ay	2,5 ay	3 ay	5 ay	7 ay
CİNSİYET	Erkek	Dişi	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Dişi	Dişi
İŞTAHSIZLIK	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
DURGUNLUK	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
KARIN AĞRISI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
KUSMA	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-
MUKOZAL AR	Anemik	Anemik	Anemik	Anemik	Hiperemik	Anemik	Hiperemik	Hiperemik	Anemik	Hiperemik
İSHAL	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
LENFYUMRULARI	Şiş değil	Şiş değil	Şiş değil	Şiş değil	Şiş	Şiş	Şiş değil	Şiş	Şiş	Şiş

Tablo 4.1. (devam)

DEHİDRASYON DERECESESİ (%)	8-10	4-6	4-6	4-6	6-8	4-6	8-10	8-10	6-8	6-8
T (°C)	39.3	38.4	36.5	37.8	38.6	38.3	39.3	40.5	38.9	38.5
R	54	43	25	35	36	32	40	42	36	33
P (ppm/dk)	148	176	142	160	110	200	156	182	164	148

Çalışmada CPVe’li olarak değerlendirilen hasta ve sağlıklı köpeklerden elde edilen zonulin seviyeleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. CPVe’li ve sağlıklı köpeklerden oluşan gruplara ait zonulin değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	CPV Grubu (n=10) Ort.± Stan. Sapma (min-max)	Sağlıklı Grup (n=7) Ort.± Stan. Sapma (min-max)	P Değeri
Zonulin (ng/ml)	15,05±4,15 ^a (8,63-20,0)	1,41±0,54 ^b (0,67-2,12)	≤0,000

^{a,b}: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen gruplardaki değerler istatistiksel anlamlı farklıdır (p<0,01).

Çalışmada değerlendirilen hasta ve sağlıklı kontrol grubundan elde edilen zonulin seviyeleri (ng/ml) ortalama ± standart sapma yönünden incelendiğinde, kontrol grubu (1,41±0,54) ile CPVe grubu (15,05±4,15) grubu arasındaki zonulin seviyeleri arasındaki istatistiksel farkın (p<0,000) oldukça önemli olduğu bulunmuştur.

Çalışmada CPVe’li olarak değerlendirilen hasta köpeklerden bireysel olarak elde edilen hemogram bulguları Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. CPVe pozitif köpeklerden oluşan hasta grubuna ait bireysel hemogram sonuçları.

	H1	H2	H3	H4	H 5	H 6	H 7	H 8	H 9	H 10
WBC (10 ⁹ /dl)	0.98	1.99	3.75	14.91	2.57	1.78	0.91	2.67	4.85	4.08
LYM (10 ⁹ /dl)	0.46	0.59	1.51	0.21	0.96	0.94	0.61	5.7	1.34	1.02
MON (10 ⁹ /dl)	0.06	0.17	0.22	0.62	0.21	0.07	0.04	1.8	0.35	0.22
NEU (10 ⁹ /dl)	0.41	1.19	1.94	14.06	1.38	0.71	0.22	1.23	0.87	1.95
EOS (10 ⁹ /dl)	0.004	0.03	0.05	0.01	0.01	0.05	0.03	0.02	0.01	0.03
BAS (10 ⁹ /dl)	0.01	0.01	0.02	0.00	0.00	0.02	0.01	0.03	0.02	0.01
RBC (10 ¹² /l)	7.89	6.71	7.01	6.25	7.18	5.87	5.99	6.1	7.2	7.13
HGB (g/dl)	14.0	12.7	15.9	12.8	15.2	10.3	11.6	21	17	16.3
HCT (%)	46.70	37.85	47.13	37.51	46.11	31.30	36.74	47.36	42.8	58.4
MCV (fl)	59	56	67	60	64	53	61	70	67	82
MCH (pg)	17.8	18.9	22.7	20.5	21.1	17.5	19.4	21.6	20.5	22.8
MCHC (g/dl)	30.1	33.5	33.7	34.1	32.9	32.8	31.6	32.5	32.3	27.9
PLT (10 ⁹ /dl)	391	379	468	596	520	428	420	430	449	394
PCT (%)	0.43	0.38	0.50	0.69	0.53	0.40	0.38	0.32	0.45	0.33
MPV (fl)	11.0	10.1	10.7	11.5	10.2	9.4	9.1	10.6	10.3	8.3

Çalışmada değerlendirilen, CPVe'li ve sağlıklı köpeklerden oluşan kontrol gruplarına ait hemogram bulgularının istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. CPVe'li ve sağlıklı köpeklerden oluşan gruplara ait hemogram sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	CPV Grubu (n=10) Ort.± stan. Sapma (min-max)	Sağlıklı Grup (n=7) Ort.± stan. Sapma (min-max)	P Değeri
WBC	2,84±1,48 ^a (0,91-4,91)	9,34±2,56 ^b (6,4-12,36)	≤0,000
LYM	0,83±0,39 ^a (0,21-1,51)	1,7±0,43 ^b (1,11-2,31)	≤0,002
MON	0,52±0,32 (0,04-0,8)	0,43±0,21 (0,18-0,86)	≤0,1
NEU	1,09±0,57 ^a (0,22-1,95)	6,77±2,53 ^b (3,62-9,69)	≤0,000
EOS	0,02±0,01 ^a (0-0,05)	0,31±0,14 ^b (0,06-0,5)	≤0,000
BAS	0,01±0 ^a (0-0,03)	0,07±0,04 ^b (0,01-0,12)	≤0,007
RBC	6,63±0,52 ^a (5,87-7,18)	7,76±0,36 ^b (7,11-8,28)	≤0,000
HGB	13,78±2,24 ^a (10,3-17)	17,29±1,24 ^b (15,1-19,04)	≤0,003
HCT	43,19±7,66 ^a (31,3-58,4)	49,66±2,20 ^b (46,54-53,06)	≤0,014
MCV	62,9±6,15 (53-72)	65,71±2,05 (64-69)	≤0,364
MCH	20,28±1,86 (17,5-22,8)	21,57±0,88 (20,6-22,8)	≤0,133
MCHC	32,14±1,87 (27,9-34,1)	33,88±1,37 (32,5-36,5)	≤0,055
PLT	447,5±66,5 (379-596)	360,42±100,8 (236-476)	≤0,230
PCT	0,44±0,11 (0,32-0,69)	0,36±0,09 (0,26-0,48)	≤0,161
MPV	10,12±0,95 (8,3-11,5)	10,05±0,79 (8,7-10,9)	≤0,887

^{a,b}: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen gruplardaki değerler istatistiksel anlamlı farklıdır (p<0,01).

Çalışmada değerlendirilen, CPVe'li ve sağlıklı köpeklerden oluşan kontrol gruplarına ait vital bulgulardan T, R ve P değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. CPVe'li ve sağlıklı köpeklerden oluşan gruplara ait T, R ve P değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	CPVe Grubu (n=10) Ort.± stan. Sapma (min-max)	Sağlıklı Grup (n=7) Ort.± stan. Sapma (min-max)	P Değeri
Vücut ısı (T)	38,61±1,04 (36,5-40,5)	38,01±0,44 (37,5-38,7)	≤0,109
Solunum sayısı (R)	37,6±7,79 (25-54)	34,42±2,29 (32-39)	≤0,230
Kalp vuru sayısı (P)	158,6±24,64 ^a (110-200)	122,28±16,52 ^b (102-146)	≤0,003

^{a,b}: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen gruplardaki değerler istatistiksel anlamlı farklıdır (p<0,01).

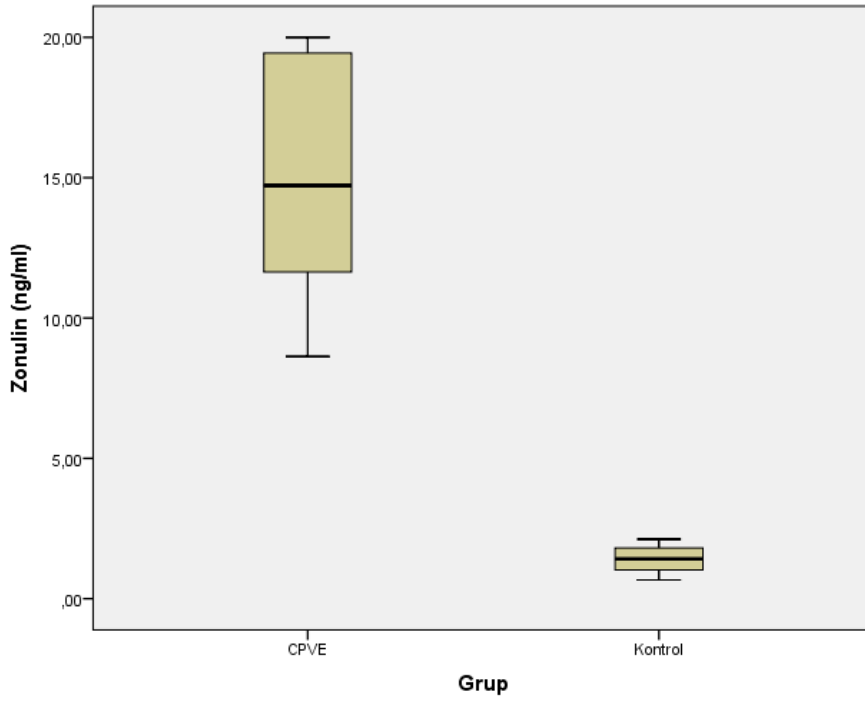
Çalışmada değerlendirilen sağlıklı kontrol ve CPVe'li gruplardan elde edilen hemogram sonuçları istatistiksel olarak incelendiğinde; kontrol grubu (9,34±2,56) ile CPVe gruplarından (2,84±1,48) elde edilen lökosit (WBC) seviyeleri arasındaki istatistiksel farkın (p<0,000); kontrol grubu (1,7±0,43) ile CPVe grupları (0,83±0,39) arasındaki lenfosit (LYM) seviyelerinde tespit edilen istatistiksel farkın (p<0,002); kontrol grubu (6,77±2,53) ile CPVe grubu (1,09±0,57) nötrofil (NEU) seviyeleri arasındaki istatistiksel farkın (p<0,000); kontrol grubu (0,31±0,14) ile CPVe grubu (0,02±0,01) eüsonofil (EOS) seviyeleri arasındaki istatistiksel farkın (p<0,000); kontrol grubu (0,07±0,04) ile CPVe grubu (0,01±0) bazofil (BAS) seviyeleri arasındaki istatistiksel farkın (p<0,007) oldukça anlamlı ve önemli olduğu tespit edilmiştir.

Kontrol grubu (7,76±0,36) ile CPVe grubu (6,63±0,52) eritrosit (RBC) seviyeleri arasındaki istatistiksel fark (p<0,000) olarak; kontrol grubu (17,29±1,24) ile CPVe grubu (13,78±2,24) hemoglobin (HGB) seviyeleri arasındaki istatistiksel

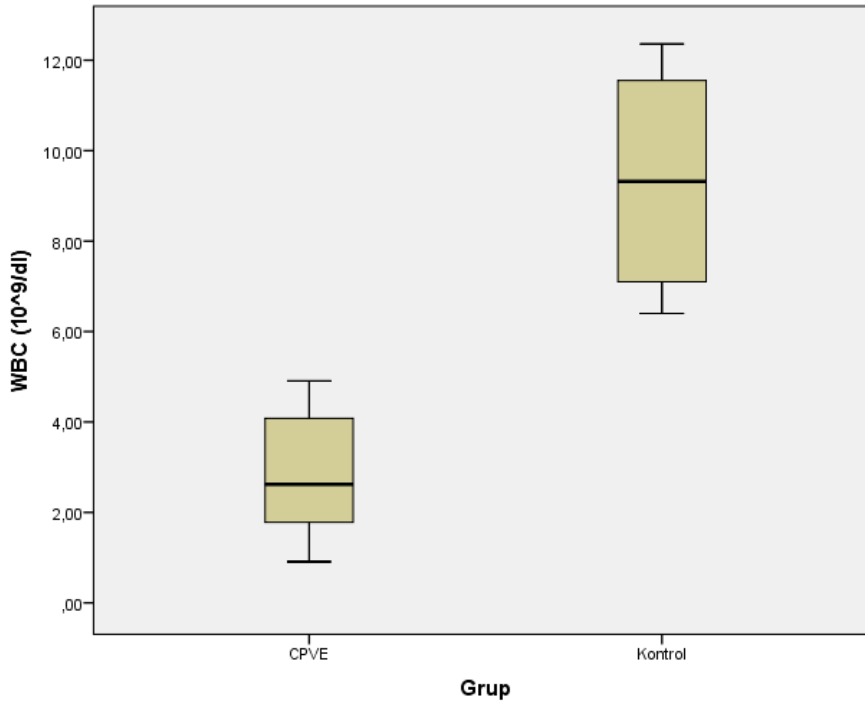
fark ($p<0,003$) olarak; kontrol grubu ($49,66\pm 2,20$) ile CPVe grubu ($43,19\pm 7,66$) hematokrit (HCT) seviyeleri arasındaki istatistiksel fark ($p<0,014$) anlamlı ve oldukça önemli bulunmuştur. Eritrosit değerlendirmesinde kullanılan diğer parametreler arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmemiştir.

Klinik vital bulgulardan kalp vuruş sayısı istatistiksel olarak incelendiğinde kontrol grubu ($122,28\pm 16,52$) ile CPVe grubu ($158,6\pm 24,64$) arasındaki istatistiksel fark ($p<0,003$) anlamlı olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile CPVe grubu arasında vücut ısısı ve solunum sayısı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

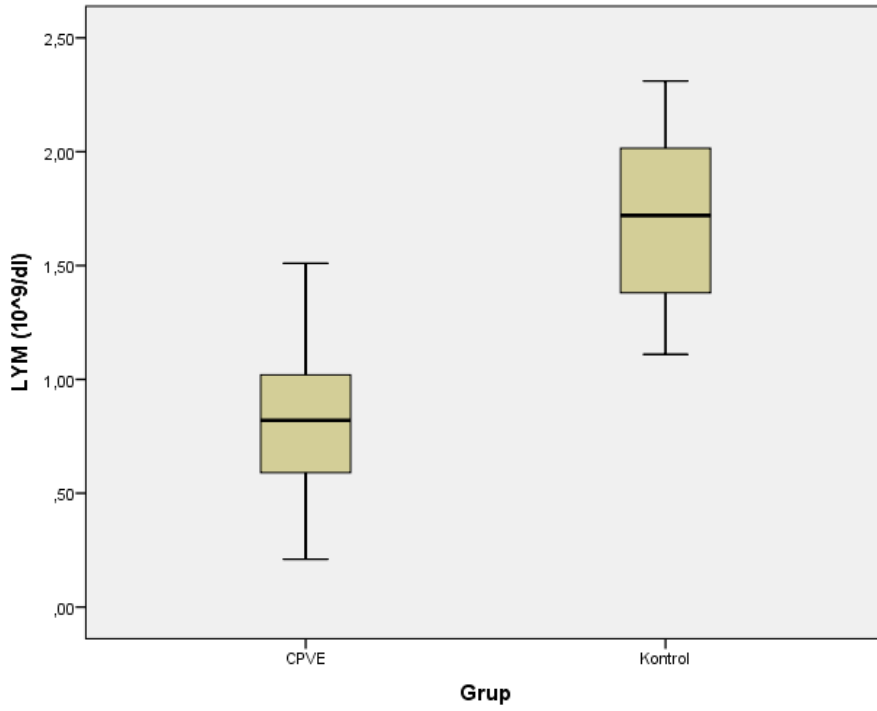
Sağlıklı kontrol ve CPVE'li gruplardan elde edilen MON (monosit), MCV (kırmızı kan hücrelerinin hacmi), MCH (ortalama eritrosit hemoglobini), MCHC (kanda bulunan alyuvarların yapısal değişikliği), PLT (trombosit), PCT (prokalsitonin), MPV (ortalama trombosit hacmi) değerleri arasındaki istatistiksel fark $p>0,05$ olarak bulunmuş ve bu farkların anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.



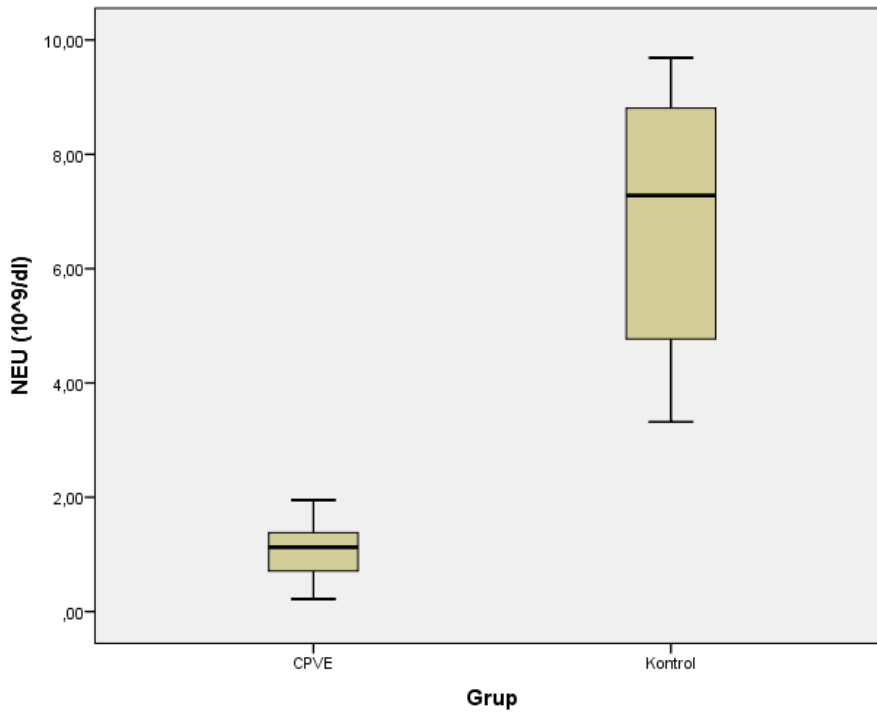
Şekil 4.1. Kontrol grubu ile CPVe grubunun serum zonulin seviyelerinin kutu grafiği ile değerlendirilmesi.



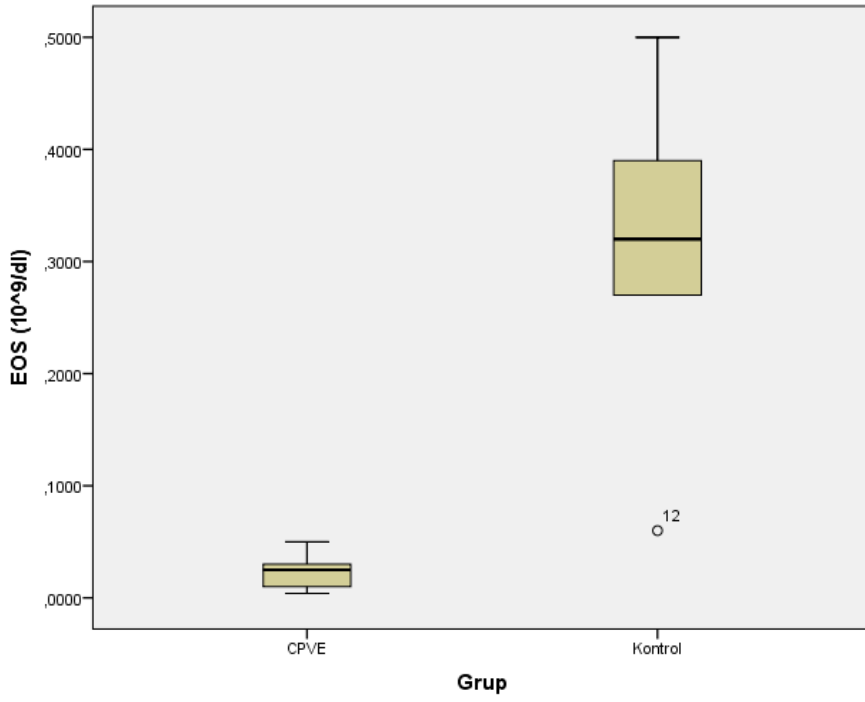
Şekil 4.2. Kontrol grubu ile CPVe grubunun serum WBC seviyelerinin kutu grafiği ile değerlendirilmesi.



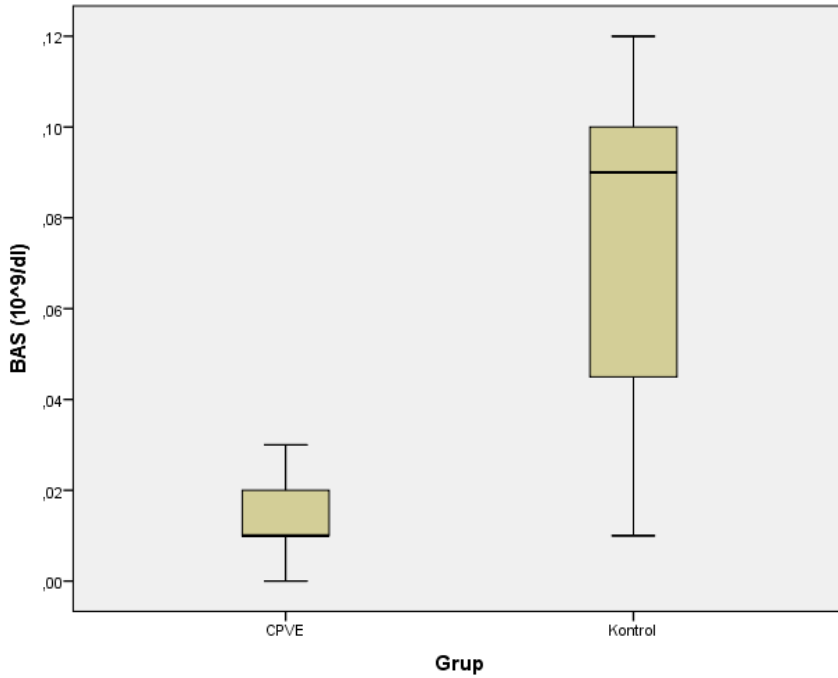
Şekil 4.3. Kontrol grubu ile CPVe grubunun lenfosit seviyelerinin kutu grafiği ile değerlendirilmesi.



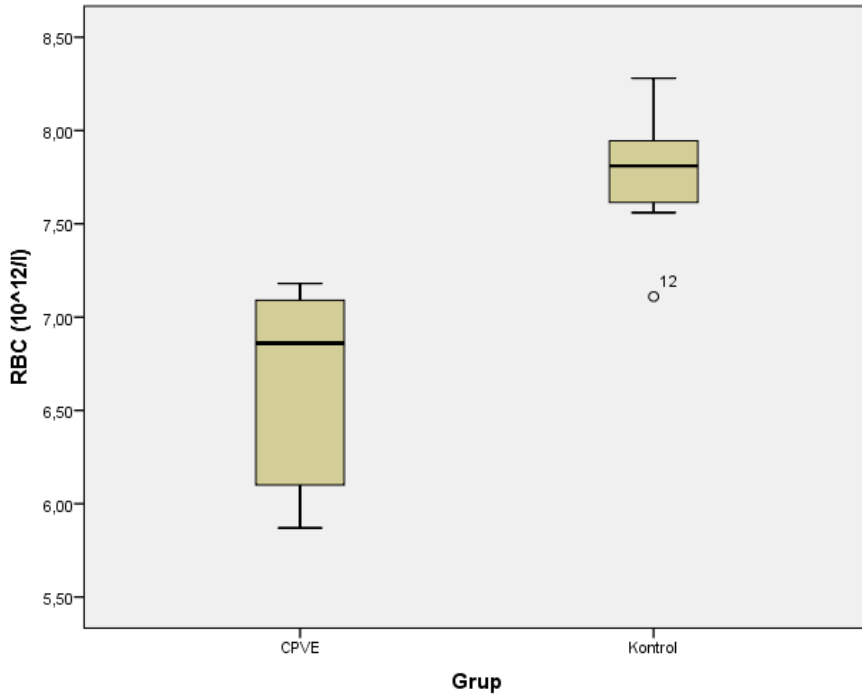
Şekil 4.4. Kontrol grubu ile CPVe grubunun nötrofil seviyelerinin kutu grafiği ile değerlendirilmesi.



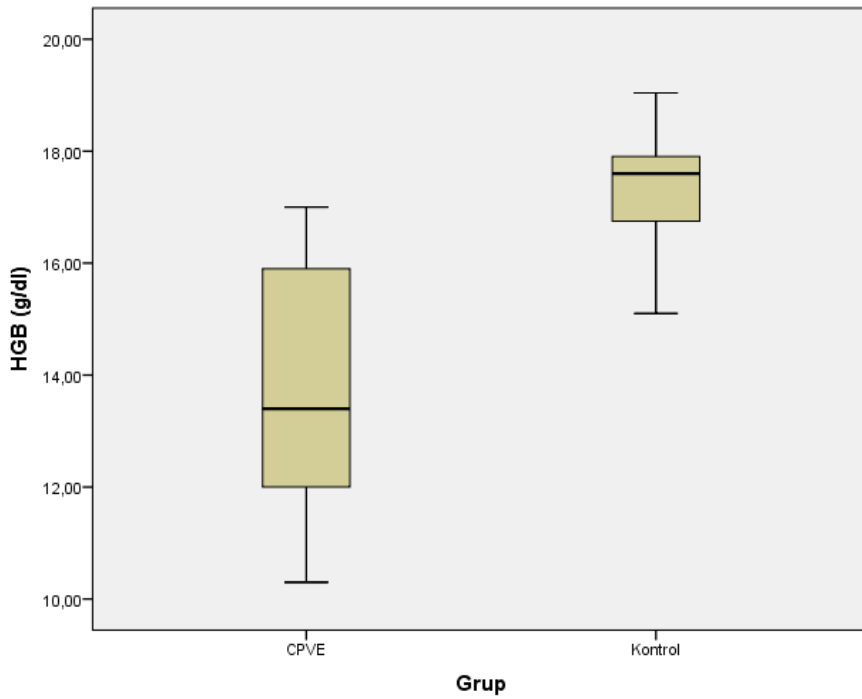
Şekil 4.5. Kontrol grubu ile CPVe grubunun eosinofil seviyelerinin kutu grafiği ile değerlendirilmesi.



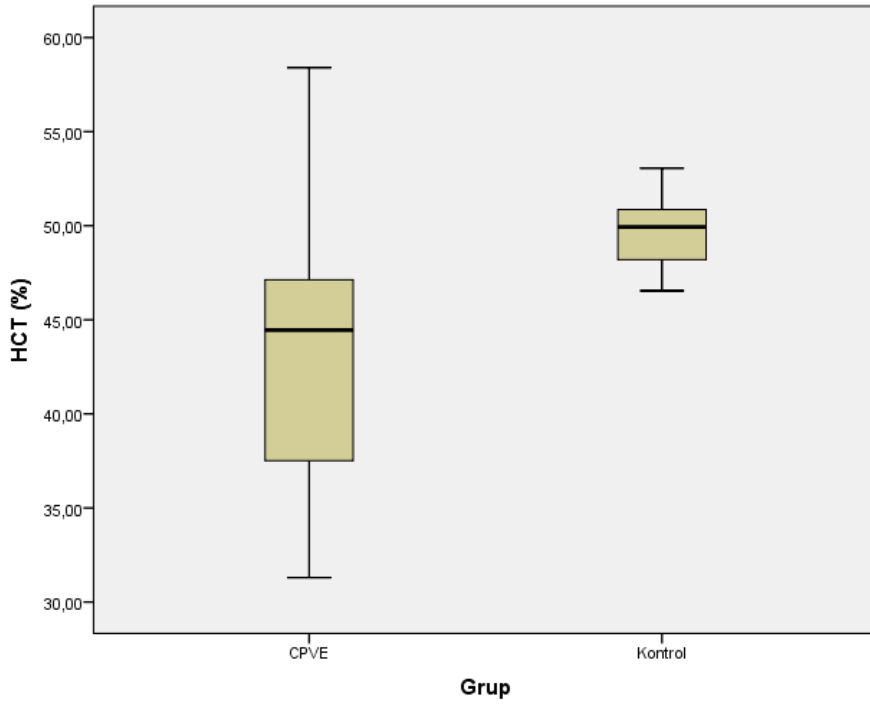
Şekil 4.6. Kontrol grubu ile CPVe grubunun basofil seviyelerinin kutu grafiği ile değerlendirilmesi.



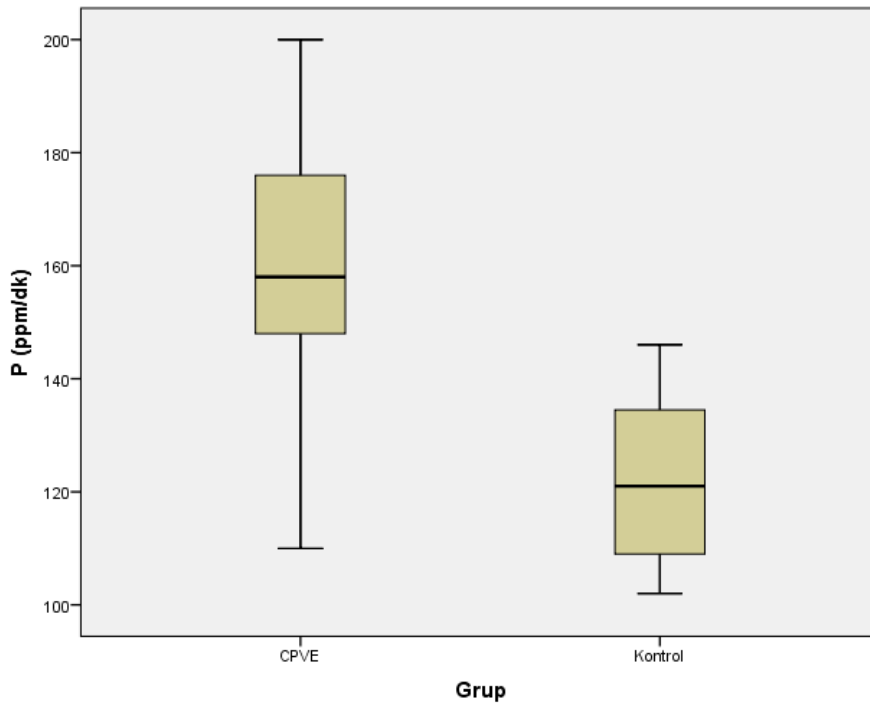
Şekil 4.7. Kontrol grubu ile CPVe grubunun RBC seviyelerinin kutu grafiği ile değerlendirilmesi.



Şekil 4.8. Kontrol grubu ile CPVe grubunun hemoglobin seviyelerinin kutu grafiği ile değerlendirilmesi.



Şekil 4.9. Kontrol grubu ile CPVe grubunun hematokrit seviyelerinin kutu grafiği ile değerlendirilmesi.



Şekil 4.10. Kontrol grubu ile CPVe grubunun kalp atım sayılarının kutu grafiği ile değerlendirilmesi.

5. TARTIŞMA

CPV, veteriner hekimlikte uzun yıllardır bilinen ve klinik olarak özellikle köpeklerde gastrointestinal sistem başta olmak üzere kardiyolojik hasarları nedeni ile ölümcül olabilen, prognozu ve tedavisi zor, güncel bir sağlık problemidir. Hastalığın ilk tanımlandığı yıllardan beri patogenezinde ve patofizyolojisinde halen açıklanmaya ihtiyaç duyulan noktalar olduğu, dünya genelinde klinik tedavinin zorluğu ve sınırlı tedavi başarı oranı ile izah edilebilir. CPV'nin köpeklerde neden olduğu kardiyolojik formu birlikte, hastalığın yaygın görülen tipinin enteritis formu olduğu genel kabul gören klinik gerçektir. Çoğu zaman oldukça şiddetli bir hemorajik gastroenteritis ile seyreden CPV vakalarında, prognoz ve klinik iyileşme başarısının her ne kadar bu şiddetli tabloyu düzeltmekle ilişkili olduğunu bilsek de, bağırsaklarda oluşabilen hasarların vücudun diğer organ ve dokularına biyokimyasal ve mikrobiyolojik ajanların belirlediği spesifik yolaklar ile etki edebileceği, bu gerçekliğin de CPVe gibi hastalıklarda prognozun ve patofizyolojinin bildiğimizden daha farklı detayları ifade edebileceği önemli birer araştırma alanı olarak karşımızda durmaktadır.

Kısaca bahsetmek gerekirse, günümüzde beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenine üzerine artan sıklıkla yapılan çalışmalarda, bu ilişkinin önemli bazı hastalıkların altında yatan nedenler, prognozları ve patofizyolojileri ile örtüştüğüne dair önemli kanıtlar açık şekilde ortaya konulmaktadır. Bağırsak sağlığının korunması, beyin, davranış, dermal sağlığının korunmasında önemli rol oynarken, beyin sağlığının korunması da bağırsak sağlığı açısından ayrıca önem teşkil etmektedir (Tatlı ve ark, 2018). Bağırsakta meydana gelen bazı değişiklikler, bağırsakta bulunan ve konakçı ile simbiyotik ilişkiye sahip, mikrobiyota olarak adlandırılan kommensal canlılar nedeni ile oluşmaktadır ki bu ekseninde bağırsağa ait sorumluluk mikrobiyota varlığı üzerinden anlam bulmaktadır (Furness ve ark, 2014). Birtakım çalışmalarda bağırsak ile bağlantılı bazı patojen mikroorganizmaların anksiyeteyi şiddetlendirebildiği görülmüştür. *Campylobacter jejuni* ve *Citrobacter rodentium* enfeksiyona sebep olarak, bir nöronal aktivasyon belirteci olan c-Fos proteininin SSS'de ve OSS'de

indüksiyonuyla birlikte anksiyete benzeri davranışa sebep olduğu bildirilmiştir (Goehler ve ark, 2008; Lyte ve ark, 2006). Bazı yararlı probiyotiklerin ise kaygı durumunu hafifletebilmekte olduğu bilinmektedir. Buna karşılık birçok çalışmada *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinslerinin *B. longum*, *B. infantis*, *L. helveticus* ya da *L. rhamnosus* suşlarının anksiyolitik etkileri olduğu görülmüştür (Y. Wang ve Kasper, 2014).

Çalışmada değerlendirdiğimiz CPVe hastalığında klinik semptomlar sıklıkla; 3-7 günlük inkübasyon periyodunu takiben iştahsızlık, depresyon, kusma, kilo kaybı, ateş, hemorajik veya mukoid ishal, farklı derecelerde dehidrasyon olarak görülür. Klinik belirtilerin görülmeye başlamasını takip eden 1-2 gün içinde ince bağırsakta kanlı veya kansız ishal başlar. Dehidrasyon ve buna bağlı olarak hipovolemik şok tablosunun altında yatan nedenler kusma ve ishal ile hayvanda oluşan sıvı ve proteinin azalmasıdır. CPVe ile enfekte olan köpeklerde karın ağrısı belirgin bir semptom olarak görülmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Er (2013), hızlı test kiti ile CPV pozitif tanısı konulan 27 köpek ve 6 adet sağlıklı köpek kullanarak yaptığı bir çalışmada CPV pozitif olan köpeklerde iştahsızlık, durgunluk, kusma, depresyon, ishal semptomları ve kliniğe geliş süresinden iki gün sonra kanlı ishal gözlemlendiğini bildirmiştir ve hızlı tanı test kitlerinin CPVe vakalarında klinik olarak güvenle kullanılabileceğini de ortaya koymuştur. Sunduğumuz bu çalışmada hızlı test kiti ile CPVe pozitif tanısı koyduğumuz ve klinik olarak değerlendirdiğimiz 10 adet köpekte iştahsızlık, durgunluk, karın ağrısı, kusma ve ishal belirlenmiş ve elde ettiğimiz bu sonuçların Er (2013) ve birçok araştırmacının CPV pozitif köpeklerde yaptığı çalışmalarda görülen semptomlar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

CPVe'li köpeklerde tespit edilen lenfopeni, panlökopeni ve bağışıklık sistemindeki zayıflamanın ana nedeni, virüsün lenfopoetik sistemde ve kemik iliğinde bulunan myeloproliferatif hücrelerin yıkımlanmasına sebep olması olarak açıklanmıştır (Binn ve ark., 1970; Dunn, 1999; Goddard ve ark., 2008). Sunduğumuz çalışmada, her iki gruptan elde ettiğimizi hematolojik veriler istatistiksel olarak "ortalama \pm standart sapma" değerleri ile incelendiğinde; lökosit ($p<0,000$) ve lenfosit ($p<0,002$) değerlerinde istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılıkları bulunmuş olup elde ettiğimiz bu verilerin araştırmacıların daha önce bildirdikleri ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Korkmaz (2023), 0-12 ay yaş aralığında olan, hızlı

test kiti ile pozitif tanı konulan 30 CPVe’li ve 10 sağlıklı köpek kullanarak yaptığı çalışmada; WBC konsantrasyonunu CPV pozitif grupta $4,51\pm 6,11$ olarak bulurken sağlıklı grupta bu değeri $9,19\pm 1,57$ olarak tespit etmiş ve iki grup arasındaki istatistiksel farkı da ($p<0,02$) anlamlı olarak belirlemiştir. Aynı çalışmada lenfosit konsantrasyonunu CPVe’li grupta $1,29\pm 1,73$; sağlıklı grupta ise bu değeri $2,39\pm 0,57$ olarak tespit etmiş, her iki grup arasındaki istatistiksel farkı da ($p<0,05$) oldukça anlamlı olarak değerlendirmiştir (Korkmaz, 2023). Er (2013), 27 CPVe’li ve 6 sağlıklı köpek kullanarak yaptığı çalışmada, CPVe’li köpeklerde lökosit değerini $7,94\pm 1,30$; sağlıklı köpeklerde $13,7\pm 1,40$ olarak bulmuş ve bu iki değer arasındaki istatistiksel farkın ($P<0,01$) anlamlı olduğunu bildirmiştir. Başbuğ ve ark. (2020) 40 CPVe’li ve 8 sağlıklı köpekle yaptığı çalışmada; CPVe pozitif olup ölen köpeklerin ($3,69\pm 1,17$) lökosit seviyeleri, kontrol grubu ($9,35\pm 0,77$) ve CPVe’li olup hayatta kalan köpeklerinkinden ($9,86\pm 1,10$) önemli ölçüde ($p<0,05$) daha düşük olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz lenfosit ve lökosit değerlerinin, araştırmacıların CPVe’li köpeklerle yürüttükleri çalışmalarında sonuçlarla benzer olduğu tespit edilmiştir.

Sunduğumuz çalışmada, her iki gruptan elde ettiğimiz eritrosit ve ilişkili fizyolojik veriler istatistiksel olarak, “ortalama \pm standart sapma” değerleri ile incelendiğinde; kontrol grubu ($7,76\pm 0,36$) ile CPVe ($6,63\pm 0,52$) grubu eritrosit seviyelerinde, gruplar arasındaki istatistiksel fark ($p<0,000$), kontrol grubu ($17,29\pm 1,24$) ile CPVe grubu ($13,78\pm 2,24$) arasındaki hemoglobin seviyelerindeki istatistiksel fark ($p<0,003$) ve kontrol grubu ($49,66\pm 2,20$) ile CPVe grubu ($43,19\pm 7,66$) hematokrit seviyeleri arasındaki istatistiksel fark ($p<0,014$) anlamlı olarak bulunup, CPVe’li köpeklerin değerlendirilen parametrelerinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi. Er (2013) köpeklerde yaptığı bir çalışmada CPV pozitif köpeklerde hemoglobin seviyesini $11,7\pm 0,40$, sağlıklı köpeklerde ise $12,8\pm 0,10$ olarak bulmuş ve her iki grup arasındaki istatistiksel fark ($P<0,05$) anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Korkmaz (2023)’ın köpeklerde yaptığı farklı bir çalışmada ise eritrosit seviyesinin CPVe grubu ($6,20\pm 1,02$) ile kontrol grubu ($7,11\pm 0,6$) arasındaki istatistiksel farkı ($p<0,01$); hemoglobin seviyesinin CPVe grubu ($12,41\pm 3,87$) ile kontrol grubu ($17,13\pm 1,26$) arasındaki istatistiksel farkı ($p<0,00$); hematokrit seviyesinin CPVe grubu ($35,71\pm 6,72$) ile kontrol grubu ($46,33\pm 3,59$) arasındaki istatistiksel farkı ($p<0,00$) anlamlı olarak bulunduğunu bildirmiştir. Her iki

çalışma sonucunda elde edilen değerlerin sunduğumuz çalışmamızda elde ettiğimiz değerleri ile benzerlik gösterdiği düşünülmüştür.

Kardiyovasküler sistem yetersizliği görülen durumlarda kapillar dolum süresinde uzama, daha sonrasında tansiyonda düşme, taşikardi ve ekstremitelerin soğumasıyla beraber vücut ısısında azalma görülür (Prittie, 2004). Eğer CPV vakalarında pulmoner yetmezlik veya enfeksiyon şekillenirse solunum problemleri de belirlenebilmektedir (Desario ve ark., 2005). Sunduğumuz çalışmada dakikadaki kalp vuruş sayısı istatistiksel olarak incelendiğinde CPV pozitif köpeklerde bu değer $158,6 \pm 24,64/\text{dk}$ olarak bulunurken kontrol grubu olan sağlıklı köpeklerde $122,28 \pm 16,52/\text{dk}$ olarak bulunmuş ve bu iki grup arasındaki istatistiksel fark ($p < 0,003$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Er (2013)'in CPV'li ve sağlıklı köpeklerde yaptığı çalışmada kalp vuruş sayısı CPV pozitif köpeklerde $133 \pm 46,0/\text{dk}$., sağlıklı köpeklerde ise bu değer $97,3 \pm 3,04/\text{dk}$. olarak bulunmuş ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak ($P < 0,001$) anlamlı ve oldukça önemli kabul edilmiştir. Araştırmacı tarafından bildirilen bu çalışma ve bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz dakikadaki kalp vuruş sayısı sonuçlarını birbirini destekler ve uyumlu olduğu görülmüştür.

Zonulin, intestinal bağlantı odaklarının çift yönlü olarak geçirgenliğini aktif olarak düzenleyen bir proteindir. Hasar gören bağırsak hücreleri arasındaki bağlantı noktalarından salgılanan ve bağırsak geçirgenliğini değerlendirmede önemli bir biyobelirteç olabileceği düşünülen zonulinin, bağırsaklarda hasara neden olan hastalıklarda, hasarın şiddeti ve geçirgenlik durumunu anlamak için kullanılabileceği, yapılan klinik çalışmalar sonucunda görülmüştür. Buna ek olarak zonulinin çift yönlü etki göstermesi nedeniyle, gastrointestinal mukoza bariyerindeki olası olumlu etkileri sonucu, bağışıklık fonksiyonuyla birlikte tolerans artışında, zonulin mekanizmasının gastrointestinal hastalıklarda, hastalıkların patogenezi ve patofizyolojilerinde etkili ve önemli bir mekanizmanın parçası olabileceğini düşündürmüştür. Zonulin mekanizmasındaki olası iletim düzensizliği, bağırsağın normal bariyer fonksiyonunun bozulması ve beraberinde bağışıklık aktivitesinde negatif değişime neden olmaktadır. Zonulinin zamanla kandaki seviyesinin artmasının, gastrointestinal mukozanın hücreler arası geçirgenliğin artarak; inflamatuvar, neoplastik ve otoimmün hastalıkların başlamasına işaret ettiği de düşünülebilir. Zonulin seviyesinin

yükselmesi ile bağırsak geçirgenliği arasında paralellik olması sebebiyle, zonulinin bağırsak bariyer işlevinin geri dönüşümlü olarak düzeltilmesinde terapötik olarak kullanılabileceğine, yapılan çalışmalar sonucunda ulaşılmıştır (Fasano, 2012; Tripathi ve ark., 2009). Zonulinin etki mekanizmasıyla ilgili sunulan bazı güncel çalışmalarda, bağırsak geçirgenliğindeki değişim, kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayabileceği görüşü önem kazanmıştır. Bu hastalıkların oluşmasında ve ilerlemesinde zonulinin olası etkinliği bilim adamları ve klinisyenlerin ilgisini artırmıştır (Sturgeon ve Fasano, 2016b).

Kan plazmasından zonulin düzeyinin ölçülmesi sonucunda bağırsak geçirgenliğindeki artış belirlenebilir. Duodenum ile ince bağırsağın hücreleri arasında bulunan sıkı kavşakların çözülmesinin zonulinin kandaki seviyesini etkilediği görülmüştür ve bu durumun bağırsak geçirgenliğindeki artışın işaretçisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan birçok güncel çalışmada zonulin, bağırsak bariyerindeki geçirgenliğin artışına işaret eden, transselüler bağlantıların önemli bir biyobelirteci olarak değerlendirilmektedir (Stevens ve ark., 2018; Sturgeon ve Fasano, 2016b). Endojen insan zonuliniyle yapılan ex vivo çalışmalarda, zonulinin bağırsağın jejunum ve ileum bölümlerindeki geçirgenliği arttırdığı, araştırmacılar tarafından uzun süre önce yapılan çalışmalarla da ortaya konulmuştur (W. Wang ve ark., 2000). Sunduğumuz bu çalışmada CPVe’li ve sağlıklı köpeklerden elde ettiğimiz zonulin seviyelerindeki değişimler “ortalama \pm standart sapma” verileri ile istatistiksel olarak incelendiğinde kontrol grubu ($1,41 \pm 0,54$) ile CPV enteritis grubundan ($15,05 \pm 4,15$) elde edilen zonulin seviyeleri arasındaki fark ($p < 0,000$) olarak bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı ve önemli olduğu düşünülmüştür. Şen (2021)’in etiyolojik olarak sınıflandırılmayan 30 adet ishalleri köpek ve 15 adet sağlıklı köpek kullanarak yapmış olduğu bir tez çalışmasında, ishalleri köpeklerde serum zonulin seviyesi $9,80 \pm 6,7$ olarak bulunurken, sağlıklı köpeklerde bu değer $1,94 \pm 1,4$ olarak bulunmuş ve bu iki grup arasındaki istatistiksel farkın $p < 0,000$ düzeyinde olduğu, elde edilen bu sonucunda oldukça anlamlı ve önemli olduğu bildirilmiştir. Şen (2021)’in bağırsak problemi olan ishalleri köpeklerde yaptığı bu çalışmadan elde ettiği zonulin sonuçları, CPVe’li köpeklerde oluşan bağırsak hasarını ve zonulin değerlerini değerlendirdiğimiz çalışmamız ile oldukça benzerlik gösterdiği ve elde ettiğimiz sonuçları da desteklediği düşünülmüştür. Çöllü (2024)’ün viral bir hastalık olan Kanin Distemper Virus ile enfekte 20 adet köpek ve 10 adet sağlıklı köpekte yaptığı

çalışmada hasta olan hayvanların zonulin seviyeleri ($22,6\pm 1,38$) ile sağlıklı olan hayvanların zonulin seviyeleri ($2,06\pm 0,41$) arasındaki istatistiksel farkı ($p<0,001$) oldukça anlamlı olarak bulduğunu bildirmiştir. Çöllü (2024)'ün viral bir hastalık olan ve ishal ile seyredabilen bir hastalık olan Kanin Distemper Virusla enfekte olan hayvanlar ile yaptığı çalışmada bulunduğu zonulin sonuçlarıyla yaptığımız çalışma olan ishalle seyreden viral bir hastalık olan CPVe'li köpeklerin zonulin sonuçlarıyla benzerlik göstermekte olup çalışmamızı desteklediği düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Beşeri hekimlikte ve veteriner hekimlikte bağırsak sağlığının önemi, bu organ ve yapıların canlının genel sağlığı ile olan ilişkilerindeki yeni keşiflerle, her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır ve bu doğrultuda bağırsak geçirgenliğiyle ilgili yapılan çalışmaların sayısında da önemli bir artış görülmektedir. Bağırsak sağlığının farklı nedenlerle bozulması veya bağırsakların hasar görmesi durumlarında bağırsak mukozasının geçirgenliğinde de önemli artışlar olabilmekte ve bu artışın tespiti için bazı güncel biyobelirteçlerin kandaki ve dışkıdaki konsantrasyonları değerlendirilmekte, önemlilikleri araştırılmaktadır. Tek bir biyobelirteç ile bağırsak sağlığını belirlemek mümkün olmamakla birlikte, bağırsak hastalıklarının teşhis, patogenezi, patofizyolojileri, prognoz, tedavi yöntemleri ve iyileşme süresini iyileştirmek adına farklı belirteçlerin araştırılmasına yönelik çalışmalar artarak devam etmektedir.

Etiyolojik olarak sınıflandırılan ya da sınıflandırılmayan ishallerde bağırsak mukoza hasarının tespiti için zonulin gibi yeni ve güçlü bir biyobelirtecin kullanılması; bazı bağırsak hastalıklarının erken teşhis edilmesi, hastalığın bağırsaklara verdiği hasarın anlaşılması, hasara bağlı olarak dizayn edilecek tedavi protokolü ile prognozun olumlu yönde değişmesi ve tedavi süresinin kısalması gibi çok kritik aşamaları önemli ölçüde etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu amaçla, keşfiyle birlikte yaygın şekilde araştırılmaya ve kullanım alanı bulmaya başlayan zonulin, her geçen gün daha değerli ve araştırılan bir biyobelirteç olarak sağlık alanında yerini almaktadır.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz kısıtlı sayıdaki diğer araştırmalardan da anlaşılacağı üzere, bağırsak geçirgenliğini, bağırsak hasarını saptamak amacıyla, farklı hastalıklar ve türler üzerinde zonulinin kandaki konsantrasyonunu araştıran çalışmalara halen ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Zonulin düzeyinin araştırılması için halen PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) prensibine dayalı, çoklu vaka tabanlı testlerin kullanılması, veteriner hekimlikte, özellikle kliniklerde PCR yöntemi ile

alışan cihazların maliyetli ve zahmetli olması sebebi ile Zonulinin klinik ve pratik yararlılığı halen gl bir Şekilde ortaya konulamamıştır. Zonulin ile ilgili gelecekte yapılacak çalışmalar ile ortaya konulacak cutoff değerleri veya diğer organlar ile ilgili güçlü sonuçların, farklı etiyolojilere sahip bağırsak hastalıklarında veya diğer hastalıklarda, hastalığın Şiddeti ve prognozunu anlamak için, daha kolay prensiplerle çalışan hızlı test kitlerinin gelişimine de katkı sunması umulmaktadır.

Bu bilgiler ışığında sunduğumuz tez alışmamızda, CPVe'li köpeklerde zonulinin serum konsantrasyonunun, sağlıklı köpeklere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Zonulin ile ilgili daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç olmakla birlikte, elde ettiğimiz bu sonuçların veteriner hekimlik alanında yer alan bağırsak hastalıkları veya diğer doku ve organ hastalıklarında, gelecekte yapılacak çalışmalara katkı sunacağı dşnlmştir.

KAYNAKLAR

- Arrieta, M. C., Bistriz, L. and Meddings, J. B. (2006). Alterations in intestinal permeability. *Gut*, 55(10), 1512–1520. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.085373>.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Paslier, D. Le, Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J., Bertalan, M., Borruel, N., Consortium, M., Weissenbach, J., Ehrlich, S. D. and Bork, P. (2011). *Enterotypes of the human gut microbiome*. <https://doi.org/10.1038/nature09944>.
- Aydın, Ö., ve Kırbaş, A. (2021). Köpeklerin Parvovirüs Enfeksiyonunda Tedavi Uygulamalarına Güncel Yaklaşım. *Bozok Veterinary Sciences*, 2(2), 62–72.
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., Khan, M. T., Zhang, J., Li, J., Xiao, L., Al-Aama, J., Zhang, D., Lee, Y. S., Kotowska, D., Colding, C., ... Jun, W. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host and Microbe*, 17(5), 690–703. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>.
- Başbuğ, O., Aydoğdu, U. and Ağaoğlu, Z. T. (2020). Evaluation of C-reactive protein, albumin, neopterin, urokinase type plasminogen activator receptor and leukocyte count as prognostic parameters in dogs with parvoviral enteritis. *Kocatepe Veterinary Journal*, 13, 375–382. <https://doi.org/10.30607/kvj.736869>.
- Baştan, İ. (2011). *Parvovirus Enfeksiyonlu Köpeklerde Yaşama Şansını Etkileyen Parametrelerin Araştırılması*. ANKARA ÜNİVERSİTESİ.
- Bilal, T. (2013). *Kedi - Köpek İç Hastalıkları* (1st ed.). Nobel Tıp Kitabevi.
- Binn, L. N., Lazar, E. C., Eddy, G. A. and Kajima, M. (1970). Recovery and Characterization of Virus of Canines. *INFECTION AND IMMUNITY*, 1(5), 503–508.
- Boirivant, M., Amendola, A., Butera, A., Sanchez, M., Xu, L., Marinaro, M., Kitani, A., Di Giacinto, C., Strober, W. and Fuss, I. J. (2008). A Transient Breach in the Epithelial Barrier Leads to Regulatory T-Cell Generation and Resistance to Experimental Colitis. *Gastroenterology*, 135(5), 1612–1623. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.028>.

- Bonville, D. A., Parker, T. S., Levine, D. M., Gordon, B. R., Hydo, L. J., Eachempati, S. R. and Barie, P. S. (2004). The Relationships of Hypocholesterolemia to Cytokine Concentrations and Mortality in Critically Ill Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome. *SURGICAL INFECTIONS*, 5(1).
- Brown, G. R., Lindberg, G. U. Y., Meddings, J. O. N., Silva, M., Beutler, B. and Thiele, D. (1999). *Tumor Necrosis Factor Inhibitor Ameliorates Murine Intestinal Graft-Versus-Host Disease*. 593–601.
- Cankurtaran, M. and Kiykim, A. (2002). Renal Hemodynamics And The Mediators In Sepsis. *Erciyes Medical Journal*, 24(2), 202–208.
- Ceyhan, N. ve Alıç, H. (2012). Bağırsak Mikroflorası ve Probiyotikler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 5(1), 107–113. www.nobel.gen.tr.
- Çöllü, E. T., (2024). KANİN DİSTEMPER VİRUS İLE ENFEKTE KÖPEKELRDE ZONULİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI. AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ.
- De Vadder, F., Grasset, E., Holm, L. M., Karsenty, G., Macpherson, A. J., Olofsson, L. E. and Bäckhed, F. (2018). Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(25), 6458–6463. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720017115>.
- Decaro, N., Amorisco, F., Lenoci, D., Lovero, A., Colaianni, M. L., Losurdo, M., Desario, C., Martella, V. and Buonavoglia, C. (2012). Molecular characterization of Canineminute virus associated with neonatal mortality in a litter of Jack Russell terrier dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 24(4), 755–758. <https://doi.org/10.1177/1040638712445776>.
- Decaro, N. and Buonavoglia, C. (2012). Canine parvovirus — A review of epidemiological and diagnostic aspects , with emphasis on type 2c. *Veterinary Microbiology*, 155(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.09.007>.
- Desario, C., Decaro, N., Campolo, M., Cavalli, A., Cirone, F., Elia, G., Martella, V., Lorusso, E., Camero, M. and Buonavoglia, C. (2005). Canine parvovirus infection : Which diagnostic test for virus ? *Journal OfVirological Methods*, 126, 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2005.02.006>.
- Dinan, T. G. and Cryan, J. F. (2016). Mood by microbe: Towards clinical translation. *Genome Medicine*, 8(1), 36–38. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0292-1>.

- Doğan, A., Yaşar, S., Kayhan, S., Kirmizigöz, ř., Kaplan, A., Üniversitesi, S. B., Eğitim, G., Hastanesi, A., Ve, B., Cerrahisi, S., Dalı, A. ve Ankara, T. (2018). Türk Nöroşir Bağırsak-Beyin Aksı The Gut-Brain Axis. *Derg*, 28(3), 377–379.
- Doherty Odueko, F. (2020). Literature review on canine parvoviral enteritis variants in Nigeria. *Journal of Dairy, Veterinary and Animal Research*, 1(May), 8. <https://doi.org/10.15406/jdvar.2020.09.00274>.
- Duffy, A., Dow, S., Ogilvie, G., Rao, S. and Hackett, T. (2010). Hematologic improvement in dogs with parvovirus infection treated with recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33, 352–356. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01153.x>.
- Dunn, J. K. (1999). *Textbook of Small Animal Medicine* (J. K. Dunn (ed.)). WB Saunders.
- Engelhardt, W. von, Breves, G., Diener, M. and Gabel, G. (2019). *Veteriner Fizyoloji* (5th ed.).
- Er, C. (2013). *PARVOVİRAL ENTERİTLİ KÖPEKLERDE KALP BİYOMARKIRLARI VE PIHTILAşMA PROFİLLERİ ÜZERİNE ARAşTIRMA*. SELÇUK ÜNİVERSİTESİ.
- Ettinger, S. J. (Ed.). (2005). *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the Dog and Cat* (6th ed.).
- Fasano, A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: The biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological Reviews*, 91(1), 151–175. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2008>.
- Fasano, A. (2012). Intestinal Permeability and Its Regulation by Zonulin: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(10), 1096–1100. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.012>.
- Fasano, A., Baudry, B., Pumplın, D. W., Wasserman, S. S., Tall, B. D., Ketley, J. M. and Kaper, J. B. (1991). *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(12), 5242–5246. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.12.5242>.
- Fasano, A., Not, T., Wang, W., Uzzau, S., Berti, I., Tommasini, A. and Goldblum, S. E. (2000). *Zonulin , a newly discovered modulator of intestinal permeability , and its expression in coeliac disease*. 355, 1518–1519.

- Fasano, A., Uzzau, S., Fiore, C. and Margaretten, K. (1997). The enterotoxic effect of zonula occludens toxin on rabbit small intestine involves the paracellular pathway. *Gastroenterology*, 112(3), 839–846. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9041245>.
- Ford, J., Mcendaffer, L., Renshaw, R., Molesan, A., and Kelly, K. (2017). Parvovirus Infection Is Associated With Myocarditis and Myocardial Fibrosis in Young Dogs. *Veterinary Pathology*, 54(6), 964–971. <https://doi.org/10.1177/0300985817725387>.
- Fransson, B. A., Lagerstedt, A., Bergstrom, A., Hagman, R., Park, J. S., Chew, B. P., Evans, M. A. and Ragle, C. A. (2007). C-reactive protein , tumor necrosis factor a , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(4), 373–381. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2006.00203.x>.
- Furness, J. B. (2012). The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 9(5), 286–294. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.32>.
- Furness, J. B., Callaghan, B. P., Rivera, L. R. and Cho, H. J. (2014). The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: Integrated local and central control. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 817). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_3.
- Gebhardt, T., Wakim, L. M., Eidsmo, L., Reading, P. C., Heath, W. R. and Carbone, F. R. (2009). Memory T cells in nonlymphoid tissue that provide enhanced local immunity during infection with herpes simplex virus. *Nature Immunology*, 10(5), 524–530. <https://doi.org/10.1038/ni.1718>.
- Goddard, A. and Leisewitz, A. L. (2010). Canine Parvovirus. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 40(6), 1041–1053. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.07.007>.
- Goddard, A., Leisewitz, A. L., Christopher, M. M., Duncan, N. M. and Becker, P. J. (2008). Prognostic Usefulness of Blood Leukocyte Changes in Canine Parvoviral Enteritis. *J Vet Intern Med*, 22, 309–316.
- Goehler, L. E., Park, S. M., Opitz, N., Lyte, M. and Gaykema, R. P. A. (2008). Campylobacter jejuni infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: Possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(3), 354–366. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.08.009>.
- Gürer, E. E., Aktaş, Z., Savran Oğuz, F. and Öncül, M. O. (2021). Bağırsak Mikrobiyotası ve İmmünogenetik. *Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology*, 26(4), 573–583. <https://doi.org/10.5578/flora.20219602>.

- Holzer, P. and Farzi, A. (2014). *Neuropeptides and the Microbiota- Gut-Brain Axis*. 195–219. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4>.
- Hoskins, J. D. (1997). Performance of a new generation canine parvovirus vaccine in rottweiler puppies. *Canine Practice*, 22(4), 29–31.
- Houston, D. M., Ribble, C. S. and Head, L. L. (1996). Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(4).
- Iris Kalli, Leontides, L. S., Mylonakis, M. E., Adamama-Moraitou, K., Rallis, T. and Koutinas, A. F. (2010). Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Research in Veterinary Science*, 89(2), 174–178. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.02.013>.
- Kocatürk, M., Martinez, S., Eralp, O., Tvarijonaviciute, A., Ceron, J. and Yılmaz, Z. (2010). Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 51, 478–483. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00965.x>.
- Korkmaz, S. (2023). *PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE BAZI AKUT FAZ PROTEİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ*. AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ.
- Koutinas, A. F., Heliadis, N., Saridomichelakis, M. N., Leontides, L., Terpsidis, K. and Christodoulou, C. (1998). Asymptomatic bacteriuria in puppies with canine parvovirus infection: A cohort study. *Veterinary Microbiology*, 63, 109–116. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(98\)00235-1](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(98)00235-1).
- Kumar, S. N. M. (2010). Canine Parvovirus : Current Perspective. *Indian Journal of Virology*, 21(1), 31–44. <https://doi.org/10.1007/s13337-010-0007-y>.
- Laforcade, A. M. De, Freeman, L. M., Shaw, S. P., Brooks, M. B., Rozanski, E. A. and Rush, J. E. (2003). Hemostatic Changes in Dogs with Naturally Occurring Sepsis. *J Vet Intern Med*, 17, 674–679.
- Lee, H. H., Song, I. H., Friedrich, M., Gauliard, A., Detert, J., Röwert, J., Audring, H., Kary, S., Burmester, G. R., Sterry, W. and Worm, M. (2007). Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor- α antagonists. *British Journal of Dermatology*, 156(3), 486–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07682.x>.

- Ley, R. E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P., Roy, R., Bircher, J. S., Schlegel, M. L., Tucker, T. A., Mark, D., Knight, R. and Gordon, J. I. (2016). *Evolution of mammals and their gut microbes*. 320(5883), 20144. <https://doi.org/10.1126/science.1155725>.Evolution.
- Liévin-Le Moal, V. and Servin, A. L. (2006). The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: Mucins, antimicrobial peptides, and Microbiota. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(2), 315–337. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.2.315-337.2006>.
- Lyte, M., Li, W., Opitz, N., Gaykema, R. P. A. and Goehler, L. E. (2006). Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*. *Physiology and Behavior*, 89(3), 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.06.019>.
- Ma, Q., Xing, C., Long, W., Wang, H. Y., Liu, Q. and Wang, R. F. (2019). Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: The gut-brain axis. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>.
- Marafini, I., Monteleone, I., Fusco, D. Di, Cupi, M. L., Paoluzi, A., Colantoni, A., Ortenzi, A., Izzo, R., Vita, S., Luca, E. De, Sica, G., Pallone, F. and Monteleone, G. (2015). *TNF- α Producing Innate Lymphoid Cells (ILCs) Are Increased in Active Celiac Disease and Contribute to Promote Intestinal Atrophy in Mice*. 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126291>.
- Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimar, V. D., Sokol, H., Doré, J., Corthier, G. and Furet, J. (2009). *The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age*. 6, 1–6. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>.
- Martin, V., Najbar, W., Gueguen, S., Grousson, D., Eun, H. M., Lebreux, B. and Aubert, A. (2002). Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled challenge trial. *Veterinary Microbiology*, 89, 115–127. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(02\)00173-6](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(02)00173-6).
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: The emerging biology of gut-"brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 453–466. <https://doi.org/10.1038/nrn3071>.
- Mazzaferro, E. M. (2020). Update on Canine Parvoviral Enteritis. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 50(6), 1307–1325. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.07.008>.
- Meunier, P. C., Cooper, B. J., Appel, M. J. and Slauson, D. O. (1985). Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: the importance of viremia. *Veterinary Pathology*, 22(1), 60–71. <https://doi.org/10.1177/030098588502200110>.

- Meyer, D., Guildford, W. G., Center, S. A., Strombeck, D. R. and Williams, D. A. (1996). *Strombeck's Small Animal Gastroenterology* (3rd ed.). Saunders.
- Minagawa, T., Ishiwata, K. and Kajimoto, T. (1999). Feline interferon- ω treatment on canine parvovirus infection. *Veterinary Microbiology*, 69, 51–53. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(99\)00087-5](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(99)00087-5).
- Miranda, C., Carvalheira, J., Parrish, C. R. and Thompson, G. (2015). Factors affecting the occurrence of canine parvovirus in dogs. *Veterinary Microbiology*, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.08.002>.
- Miranda, C. and Thompson, G. (2016). Canine parvovirus: The worldwide occurrence of antigenic variants. *Journal of General Virology*, 97(9), 2043–2057. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000540>.
- Mischke, R., Barth, T., Wohlsein, P., Rohn, K. and Nolte, I. (2001). Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) on leukocyte count and survival rate of dogs with parvoviral enteritis. *Research in Veterinary Science*, 70, 221–225. <https://doi.org/10.1053/rvsc.2001.0464>.
- Mylonakis, M., Kalli, I. and Rallis, T. (2016). Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary Medicine: Research and Reports, Volume 7*, 91–100. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s80971>.
- Nelson, R. W. and Couto, G. C. (2008). *SMALL ANIMAL INTERNAL MEDICINE* (R. W. Nelson and G. C. Couto (Eds.); 4th ed.). Elsevier.
- Nemzek, J. A., Agrodnia, M. D. and Hauptman, J. G. (2007). Breed-specific pro-inflammatory cytokine production as a predisposing factor for susceptibility to sepsis in the dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(4), 368–372. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2006.00215.x>.
- Noth, R., Stüber, E., Häsler, R., Nikolaus, S., Kühbacher, T., Hampe, J., Bewig, B., Schreiber, S. and Arlt, A. (2012). Anti-TNF- α antibodies improve intestinal barrier function in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 6(4), 464–469. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.10.004>.
- Nyky, J., Tuusa, J. E., Kirjavainen, S., Vuento, M. and Gilbert, L. (2010). Mechanisms of cell death in canine parvovirus-infected cells provide intuitive insights to developing nanotools for medicine. *International Journal of Nanomedicine*, 5, 417–428.

- Ochoa-repáraz, J. and Kasper, L. H. (2020). Gut microbiome and the risk factors in central nervous system autoimmunity. *Federation of European Biochemical Societies, January*.
- Otto, C. M., Drobatz, K. J. and Soter, C. (1997). Endotoxemia and Tumor Necrosis Factor Activity in Dogs With Naturally Occurring Parvoviral Enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 11(2)*, 65–70.
- Otto, C. M., Rieser, T. M., Brooks, M. B. and Russell, M. W. (2000). Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *JAVMA, 217(10)*, 1500–1504.
- Palmer, C., Bik, E. M., Digiulio, D. B., Relman, D. A. and Brown, P. O. (2007). *Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. 5(7)*. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>.
- Panda, D., Patra, R. C., Nandi, S. and Swarup, D. (2009). Oxidative stress indices in gastroenteritis in dogs with canine parvoviral infection. *Research in Veterinary Science, 86(1)*, 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2008.05.008>.
- Pollock, R. V. H. and Coyne, M. J. (1993). Canine parvovirus. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice, 23(3)*, 555–568. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(93\)50305-4](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(93)50305-4).
- Prittie, J. (2004). Canine parvoviral enteritis: A review of diagnosis, management, and prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 14(3)*, 167–176. <https://doi.org/10.1111/j.1534-6935.2004.04020.x>.
- Raman, R., Thomas, R. G., Weiner, M. W., Jack, C. R., Ernstrom, K., Aisen, P. S., Tariot, P. N. and Quinn, J. F. (2005). Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science, 308(5728)*, 1635–1638.
- Reddy, K. B., Shobhamani, B., Sreedevi, B., Prameela, D. R. and Reddy, B. S. (2015). Canine Parvo Viral Infection in Dogs and Their Treatment. *International Journal of Veterinary Science, 11(4)*, 142–144.
- Reece, W. O. (2004). *Dukes Veteriner Fizyoloji*.
- Sapone, A., De Magistris, L., Pietzak, M., Clemente, M. G., Tripathi, A., Cucca, F., Lampis, R., Kryszak, D., Carteni, M., Generoso, M., Iafusco, D., Prisco, F., Laghi, F., Riegler, G., Carratu, R., Counts, D. and Fasano, A. (2006). Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes, 55(5)*, 1443–1449. <https://doi.org/10.2337/db05-1593>.

- Savigny, M. R. and Macintire, D. K. (2010). Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(1), 132–142. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00404.x>.
- Schoeman, J. P., Goddard, A. and Herrtage, M. E. (2007). Serum cortisol and thyroxine concentrations as predictors of death in critically ill puppies with parvoviral diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(10), 1534–1539.
- Schoeman, J. P. and Herrtage, M. E. (2008). Serum thyrotropin, thyroxine and free thyroxine concentrations as predictors of mortality in critically ill puppies with parvovirus infection: a model for human paediatric critical illness? *Microbes and Infection*, 10(2), 203–207. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2007.11.002>.
- Sema, S. ve Yahya, Ö. (2021). Beyin-Bağırsak Eksenine Odaklanan Yaklaşımlar Işığında İBS ve Migren. *Turkish Journal of Health Research*, 0–1.
- Şen, T. (2021). *İSHALLİ KÖPEKLERDE GASTROİNTESTİNAL BİYOBELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI*. AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ.
- Simpson, J. M., Martineau, B., Jones, W. E., Ballam, J. M. and Mackie, R. I. (2002). Characterization of fecal bacterial populations in canines: Effects of age, breed and dietary fiber. *Microbial Ecology*, 44(2), 186–197. <https://doi.org/10.1007/s00248-002-0001-z>.
- Stander, N., Wagner, W. M., Goddard, A. and Kirberger, R. M. (2010). Ultrasonographic appearance of canine parvoviral enteritis in puppies. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 51(1), 69–74. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01625.x>.
- Stevens, B. R., Goel, R., Seungbum, K., Richards, E. M., Holbert, R. C., Pepine, C. J. and Raizada, M. K. (2018). Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut*, 67(8), 1555–1557. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314759>.
- Sturgeon, C. and Fasano, A. (2016). Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*, 4(4), 1–19. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>.
- Suchodolski, J. S., Camacho, J. and Steiner, J. M. (2008). Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3), 567–578. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2008.00521.x>.

- Sykes, J. E. and Greene, C. E. (2012). *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (C. E. Greene (Ed.); 4th ed.). Elsevier.
- Tatlı, E., Kaplan Algin, A., Bedel, H. A. and Usta, C. (2018). Gut-Brain Axis. *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies*, 1(2), 82–87. <https://doi.org/10.5336/jtracom.2018-61683>.
- Tripathi, A., Lammers, K. M., Goldblum, S., Shea-donohue, T., Netzel-arnett, S., Buzza, M. S., Antalis, T. M., Vogel, S. N., Zhao, A., Yang, S., Arrietta, M., Meddings, J. B. and Fasano, A. (2009). Identification of human zonulin , a physiological modulator of tight junctions , as preheptoglobin-2. 106(39).
- Turgut, K. (2001). *Kedi ve Köpek Gastroenterolojisi*. Bahçivanlar.
- Wang, W., Uzzau, S., Goldblum, S. E. and Fasano, A. (2000). Human zonulin , a potential modulator of intestinal tight junctions. 4440, 4435–4440.
- Wang, Y. and Kasper, L. H. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 38, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.015>.
- Yilmaz, Z. and Senturk, S. (2007). Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 48(11), 643–650. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00391.x>.
- Yoo, B. B. and Mazmanian, S. K. (2017). The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. *Immunity*, 46(6), 910–926. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.05.011>.
- Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K. and Yi, W. (2017). Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*, 8(32), 53829–53838. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17754>.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Fatmanur ÖZKURŞUN
Eğitim	
Lise	Balıkesir Rahmi Kula Anadolu Lisesi (2015)
Lisans	Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2016-2021)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	B2 Seviye
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Manisa Veteriner Hekimler Odası

EKLER

EK-1: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Toplantı Yeri: Deneş Hayvanları Üretim Bakım Uygulama ve Araştırma Merkezi Toplantı Salonu
Toplantı Tarihi: 13 Temmuz 2023
Toplantı Saati: 13:00
Toplantı Sayısı: 2023/6

Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 13 Temmuz 2023 tarihinde Başkan Prof. Dr. Erdoğan UZLU Başkanlığında toplandı.

KARAR:1

Prof. Dr. Erdoğan UZLU'nun "*Parvoviral Enteritisli Köpeklerde Serum Zonulin, Diaminoksidaz ve Bazı Oksidatif Stres Belirteç Seviyelerinin Belirlenmesi*" isimli projesinin görüşülmesine geçildi.

Görüşme Sonunda; proje dosyasının Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 8.Maddesi, 8. Fıkrası'nın (k) bendi kapsamında HADYEK iznine tabi olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ÜYELERİ
(İMZA)

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Erdoğan UZLU
BAŞKAN



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...

