



AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2024-0035

KANİN DİSTEMPER VİRUS İLE ENFEKTE
KÖPEKLERDE ZONULİN SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI

ETHEM MERT ÇÖLLÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. HASAN ERDOĞAN

AYDIN - 2024

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2024-0035

KANİN DİSTEMPER VİRUS İLE ENFEKTE KÖPEKLERDE
ZONULİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

ETHEM MERT ÇÖLLÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. HASAN ERDOĞAN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
VTF – 23022 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2024

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Ethem Mert ÇÖLLÜ tarafından hazırlanan “Kanin Distemper Virus ile Enfekte Köpeklerde Zonulin Seviyelerinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .././2024

Üye (T.D.) : Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye : Prof. Dr. Kerem URAL Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye : Doç. Dr. Songül ERDOĞAN Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye : Doç. Dr. Ekin Emre ERKİLİÇ Kafkas Üniversitesi
Üye : Dr. Öğr. Üyesi Canberk BALIKÇI Harran Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitim sürecim boyunca sadece akademik rehberlikle sınırlı kalmayıp aynı zamanda bilgeliği, rehberliği, karakteri ve sabrıyla beni cesaretlendiren ve her konuda bana sonsuz desteğini gösteren çok değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a,

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca bana destekleriyle ışık tutan kıymetli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Kerem URAL, Sayın Prof. Dr. Serdar PAŞA, Sayın Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN ve Sayın Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a,

Akademik ilerlememizde birbirimize destek olduğumuz ve yardımlarını benden esirgemeyen Veteriner Hekim Maria MARTINIUC, Veteriner Hekim Zeynep USTAER, Veteriner Hekim Onur YILMAZER, Veteriner Hekim Sena KAYA ve tüm Yüksek Lisans ve Doktora öğrencisi meslektaşlarıma,

Lisans eğitimimden beri her zaman yanımda olan can dostum Veteriner Hekim Eyüp Can ÖZKILIÇ'a,

Son olarak, hayatım boyunca bana her zaman destek olan başta annem Meliha YILMAZ ve teyzem Sevinç YILMAZ olmak üzere tüm aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Etiyoloji.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Viral Özellikler ve Patogenez.....	6
2.4. Gelişim Mekanizmaları ve Nörolojik Lezyonlar.....	10
2.4.1. KDV'nin MSS'ye Girişi ve Yayılması.....	10
2.4.2. Demiyelizan Süreçlerin Nöropatolojisi.....	12
2.5. Bağırsak Beyin Eksenini.....	17
2.6. Bağırsak Fizyolojisi ve Sıkı Bağlantılar.....	24
2.7. Zonulin.....	25
2.8. SARS CoV-2'nin Sinir Sistemi ve Zonulin ile İlişkisi.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Gereç.....	31

3.1.1. Hayvan Materyali	31
3.2. Yöntem	32
3.2.1. Örnekleme İşlemleri	32
3.2.2. Laboratuvar Analizleri	33
3.2.3. Zonulin Analizi	33
3.2.3.1. Test Hazırlığı	33
3.2.3.2. Testin Yapılışı.....	34
3.2.4. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Klinik Bulgular	36
4.1.1. Demografik Bulgular	36
4.1.2. Olgulara Ait Klinik Bulgular	37
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR.....	48
EKLER	70
<u>EK 1. BİLGİ ONAM FORMU</u>	<u>70</u>
<u>EK 2. ADÜ-HADYEK</u>	<u>71</u>
<u>BİLİMSEL ETİK BEYANI.....</u>	<u>72</u>
<u>ÖZ GEÇMİŞ.....</u>	<u>73</u>

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ATP	: Adenozin Trifosfat
BM	: Bağırsak Mikrobiotası
BOS	: Beyin-omurilik Sıvısı
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
CRF	: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
DC	: Dendritik Hücre
DL	: Demiyelizan Lökoensefalit
DMV	: Dolphin Morbillivirus
eGFP	: Yeşil Floresan Protein
EPEC	: Enteropatojenik Escherichia coli
ESS	: Enterik Sinir Sistemi
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
HPA	: Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Eksen
IBD	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IL	: İnterlökin
JAM	: Bağlantı Adezyon Molekülleri
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KDV	: Kanin Distemper Virus
KİH	: Kronik İnflamatuvar Hastalık
KZYA	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
MAMP	: Mikropla İlişkili Moleküler Modelleri
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MİLD	: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
mRNA	: Mesajcı Ribo Nükleik Asit
MS	: Multiple Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MV	: Morbillivirus

NMDA	: N-metil-D-aspartat Reseptörü
OSB	: Otizm Spektrum Bozuklukları
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PANDAS	: Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluk
PAR	: Proteaz Aktive Edici Reseptör
PDV	: Phocine Distemper Virus
PMV	: Porpoise Morbillivirus
PPRV	: Pest Des Petits Ruminants Virus
RNA	: Ribonükleik Asid
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RPV	: Rinderpest Virus
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV-2	: Ağır Akut Solunum Yolu Sendromu-Koronavirus-2
SLAM	: Sinyal Lenfosit Aktivasyon Molekülü
SPF	: Specific Pathogen Free
T1D	: Tip 1 Diyabet
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
ZO	: Zonula Okludin
ZOT	: Zonula Okludens Toksini

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KDV enfeksiyonunun sıralı patogenezi	10
Şekil 2. Akut köpek distemper hastalığı seyrinde demiyelinizasyon sürecinde yer alan olası mekanizmaların şematik gösterimi.....	14
Şekil 3. Demiyelinizasyon ile kronik perivasküler infiltrasyon.	15
Şekil 4. Akut noninflamatuar demiyelinizasyon.....	16
Şekil 5. Enfekte ve sağlıklı köpeklerde plazma zonulin seviyeleri	40

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Kan örneği alma işlemi	32
Resim 2. Hızlı immunokromotografik test.....	33

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Enfekte ve sağlıklı köpeklerin demografik verileri	36
Tablo 2. Enfekte köpeklerde gözlenen klinik bulgular	37
Tablo 3. Çalışma kapsamına alınan enfekte ve sağlıklı köpeklerin hematolojik değer ortalamaları	38
Tablo 4. Çalışma kapsamına alınan enfekte ve sağlıklı köpeklerin hematolojik değer ortalamaları	39
Tablo 5. Enfekte ve sağlıklı köpeklerde plazma zonulin seviyeleri	39

ÖZET

KANİN DİSTEMPER VİRUS İLE ENFEKTE KÖPEKLERDE ZONULİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Çöllü E.M. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: Köpek Distemper Virusü'nün bağırsaklarda meydana getirdiği mukozal hasarın plazma zonulin seviyeleri üzerine nasıl bir etkinliğinin bulunduğu ve özellikle de sinirsel semptom gösteren hastalarda nasıl değişim gösterdiği ile ilişkili sınırlı düzeyde literatür veri bulunmasından dolayı planlanan araştırma ile köpek distemper hastalığı ile enfekte ve sinirsel tutulum gösteren hayvanlardaki plazma zonulin seviyelerindeki değişimlerin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniklerine teşhis ve sağaltım amacı ile getirilen Distemper hastalığı şüphesi bulunan köpeklerden anamez ve klinik muayene bulguları elde edildikten sonra örnekleme işlemlerine geçildi. Bu kapsamda Kanin Distemper Virus'ü (KDV) olduğu tespit edilen 20 enfekte ve sağlıklı, aşılama veya kontrol amacıyla getirilen 10 sağlıklı köpek olmak üzere toplamda 30 köpek (1-8 yaş) çalışmaya dahil edilerek enfekte ve sağlıklı gruplara ayrılan hayvanların plazma zonulin seviyeleri belirlendi.

Bulgular: Sinirsel semptomları olan distemper virus ile enfekte köpeklerde plazma zonulin seviyelerinin sağlıklı köpeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Sağlıklı ve enfekte köpeklerde zonulin seviyeleri incelendiğinde, hastalıktan etkilenmiş köpeklerin zonulin seviyelerinin sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek ($p<0,001$) olduğu tespit edildi.

Sonuç: Kanin distemper virusüyle enfekte ve nörolojik semptomlar sergileyen köpeklerde, plazma zonulin seviyelerinin belirgin bir şekilde artma eğiliminde olduğu gözlemlendi. Bu bulgular, virusün sadece gastrointestinal bariyerde değil, aynı zamanda kan beyin bariyerine etki ettiğine işaret etmektedir. Bu değişimlerin, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırıcı bir etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Geçirgen bağırsak, Distemper, Köpek, Zonulin.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ZONULIN LEVELS IN DOGS INFECTED WITH CANINE DISTEMPER VIRUS

Çöllü E.M. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Veterinary Program, Master of Science Thesis, Aydın, 2024.

Objective: When the pathogenesis caused by the Canine Distemper Virus is investigated, it is noteworthy that there is limited literature data on how the mucosal damage in the intestines has an effect on serum zonulin levels and how it changes, especially in patients with nervous symptoms. In this context, the planned study aims to determine the changes in plasma zonulin levels in animals infected with canine distemper disease and showing nervous involvement.

Material and Methods: After obtaining anamnesis and clinical examination findings from dogs with suspected distemper disease brought to Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Veterinary Medicine, Internal Medicine Clinics for diagnosis and treatment, sampling procedures were started. In this context, blood samples from dogs from V. Cephalica antibrachii in accordance with the technique were transferred into vacuum tubes containing 5 ml of lithium heparin in total and sent to the laboratory environment for analyzes to be made within the scope of clinical examination. A total of 30 animals (1-8 years old) including 20 infected animals with Canine Distemper Virus and 10 healthy dogs brought for vaccination or control purposes, which were brought to Aydın Adnan Menderes University Faculty of Veterinary Medicine Small Animal Clinic for examination, were included in the study. Plasma zonulin levels of the animals in the study, which were divided into infected and healthy groups, were determined.

Results: The plasma zonulin levels were found to be significantly higher in dogs infected with the distemper virus and exhibiting nervous symptoms compared to healthy dogs. When comparing the levels of zonulin in healthy and infected dogs, it was determined that the zonulin levels of affected dogs were significantly higher ($p < 0.001$) than those of healthy dogs.

Conclusion: In dogs infected with the distemper virus and displaying neurological symptoms, a significant tendency for increased plasma zonulin levels has been observed. These findings

suggest that the virus not only affects the gastrointestinal barrier but also impacts the blood-brain barrier. These changes indicate a potential effect in increasing the permeability of the blood-brain barrier.

Keywords: Leaky gut, Distemper, Dog, Zonulin.

1. GİRİŞ

Kanin Distemper Virus (KDV) özellikle toplu alanlarda bakılan köpeklerde oldukça yaygın görülen progresif bir hastalıktır. Köpeklerde görülen distemper virus enfeksiyonunun kuduz hastalığından sonra en yüksek mortalite oranına sahip hastalık olduğu görülmektedir (Deem ve diğerleri, 2000). Hastalığa yol açan etken Kanin Distemper Virus olup hastalığın bulaşmasında solunum salgıları, dışkı, salya, idrar ile gözyaşı akıntıları etkilidir ve inkubasyon süresi 1 ila 6 hafta arasındadır. Lenf nodlarında, sinir sisteminde, epitelyal dokuda çoğalmasıyla birçok sistemik bulgu görülmektedir. Hastalık özellikle nöbetler, görsel yetmezlik, duyuusal yetmezlik, serebellar bulgular, parezis ve konvülsiyonlar ile seyretmektedir. Kanin Distemper Virus enfeksiyonlarında deride görülen en önemli semptom ayak tabanlarında hiperkeratotize lezyonlardır (Carvalho ve diğerleri, 2012; Engelhardt ve diğerleri, 2005). Enfeksiyonda dikkat çeken klinik belirtiler ateş ve kilo kaybı ile birlikte merkezi sinir sisteminin ak cevherinde oluşan demiyelinizasyon sebepli myoklonustur (Amude ve diğerleri, 2007). Araştırmacılar maternal antikorları edinememiş yavruların KDV'ye karşı en hassa grubu oluşturduklarını raporlamışlardır (Murphy ve diğerleri, 1999). Virusün vücuda girişinin 1 ila 2 gün ardından lenf yolu ile sırasıyla farengial, tonsillar ve bronşial lenf nodüllerine ulaşır. Virusün başlıca replikasyonu, solunum yollarındaki lenf dokusu hücrelerinde meydana gelir (Maclachlan ve Dubovi, 2011). Viral enfeksiyonun ardından 3. ve 4. günlerde, kan yoluyla kemik iliği, timus, servikal ve mezenterik lenf nodüllerine, mide ve bağırsak lamina propriasındaki makrofajlara taşınır (Murphy ve diğerleri, 1999; Maclachlan ve Dubovi, 2011). Epitelyotropik özellik gösteren virus, enfekte lenfositler ve makrofajlar aracılığıyla merkezi sinir sistemi (MSS), gastro-intestinal sistem, ürogenital sistem ve solunum sistemi epitellerine yayılmak suretiyle genel enfeksiyon tablosunu oluşturur (Hoskins, 2010).

Bağırsak endotelleri arasındaki bağlantı noktaları, mukozal bariyerin ve hücreler arası geçirgenliğin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Artan bağırsak geçirgenliğinin, genetik yapı ve çevresel tetikleyicilerle birlikte, alerjik, otoimmün ve metabolik hastalıklar dahil olmak üzere Kronik İnflamatuvar Hastalıkların (KİH) patogenezi için ayrılmaz bir unsur olduğu öne sürülmüştür (Arrieta ve diğerleri, 2006; Sapone ve diğerleri, 2006). Bu bağlamda, Zonulin adlı bir proteinin, bağırsak geçirgenliğini yöneten bu bağlantı odaklarının geri

dönüştürümlü geçirgenliğini düzenlediği belirtilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda, zonulinin bağırsak geçirgenliğini bir biyobelirteç olarak belirlemede etkili olduğu rapor edilmiştir (Fasano, 2012; Sturgeon ve Fasano, 2016).

Bu tez çalışması ile köpek distemper hastalığı ile enfekte olan ve sinirsel tutulum gösteren hayvanlardaki plazma zonulin seviyelerindeki değişimlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etiyoloji

Kanin distemper virusü (KDV), phocid distemper virusü, kızamık virusü, rinderpest virusü, peste-des-petits-ruminants virusü ve cetacean Morbillivirusleri ile birlikte Paramyxoviridae ailesinin Morbillivirus cinsine aittir (Van Regenmortel ve diğerleri, 2000). Çeşitli karasal ve sucul etoburları enfekte eden bulaşıcı bir hastalıktır (Harder ve Osterhaus, 1997). Kanin distemper virusünün (KDV) doğal konak spektrumu Carnivora takımının tüm familyalarını kapsamaktadır (Deem ve diğerleri, 2000). Virus köpeklerde, gelinciklerde, yaban köpeklerinde, tilkilerde, çakallarda, sırtlanlarda (Van de Bildt ve diğerleri, 2002), aslanlarda, kaplanlarda, leoparlarda, çitalarda (Appel ve diğerleri 1994), foklarda, deniz aslanlarında ve yunuslarda rapor edilmiştir (Kennedy, 1998). Evcil köpekler en çok etkilenen türdür ve hastalık büyük kedilerde de tespit edilmiş olmasına rağmen, KDV evcil kedilerde tespit edilmemiştir. Buna karşın Specific Pathogen Free (SPF) kediler ile deneysel enfeksiyon bu türün herhangi bir klinik belirti göstermeden, belirgin lenfopeni ile KDV replikasyonunu sürdürdürebildiğini ortaya koymuştur (Harder ve diğerleri, 1996, Martella ve diğerleri, 2008). Kanin distemper virusü, altı adet yapısal (nükleokapsid N, matriks M, füzyon F, hemaglutinin H, fosfo-P ve büyük-L proteinleri) ve iki adet yapısal olmayan (C ve V proteinleri) proteini kodlayan, segmentli olmayan tek sarmallı negatif anlamlı bir RNA genomu içeren zarflı bir viriondur (Harder ve Osterhaus, 1997) Kanin Distemper Virus, tek zarflı bir protein (M), iki glikoprotein (hemaglutinin H ve füzyon proteini F), iki transkriptaz ilişkili protein (fosfoprotein P ve büyük protein L) ve viral RNA kapsülleyen nükleokapsid protein kodlayan, segmentli olmayan negatif RNA genomu içeren zarflı bir viriona sahiptir (Van Regenmortel ve diğerleri, 2000). H geni KDV'nin kendisi ve hayvan konakçıları için anahtar bir proteindir çünkü virus, enfeksiyonun ilk adımında hücre üzerindeki reseptörlere bağlanmak için bu proteini kullanır (Appel, 1987). H geni proteinine karşı yeterli bir konakçı bağışıklık tepkisi KDV enfeksiyonunu önleyebilir (Von Messling ve diğerleri, 2001). Bağlanmadan sonra, F proteini hücre membranlarının viral zarf ile füzyonunu teşvik eder. F proteini ayrıca konak hücreler arasında membran füzyonunu ve sinsitya oluşumunu teşvik eder (Lamb ve diğerleri, 2006). Saha suşları, in vitro olarak iyi replike olmaz ve doku hücre kültürlerine virus adaptasyonu güçtür. Kanin distemper virusün in vitro büyümeye adaptasyonu için köpek veya

dağ gelinciği makrofajları kullanılabilirken, hücreye uyarlanmış KDV suşlarının (aşılarda kullanılır) çoğaltılması için köpek böbrek hücre hatları veya Vero hücreleri kullanılır. Sinyal lenfosit aktivasyon molekülü (SLAM) KDV için bir reseptör görevi gördüğünden, köpek SLAM'ı ifade eden Vero hücreleri saha KDV suşlarının etkili bir şekilde izole edilmesini sağlayacak şekilde tasarlanmıştır (Seki ve diğerleri, 2003). Morbillivirus cinsi, kızamık (MV) ve rinderpest virusleri (RPV) gibi diğer önemli bulaşıcı patojenleri içerir ve neredeyse tüm üyeler kendi konakçılarında eşdeğer tropizm ve doku dağılımı sunar. RPV ve pest des petits ruminants virus (PPRV), çift tırnaklılarda doğal olarak klinik hastalığa neden olduğu bilinen tek morbilliviruslerdir; ancak enfekte etle beslenen köpeklerde subklinik enfeksiyon gelişebilmesi RPV'ye karşı immünoglobulin üretimi ile ortaya konmuştur (Rossiter ve diğerleri, 1994). Sığır ve manda sürülerinin virülan Rinderpest virus (RPV) enfeksiyonuna karşı duyarlılığına benzer şekilde, gelinciklerdeki KDV enfeksiyonu köpeklerden daha şiddetlidir ve iki ila üç hafta içinde ölümlerine yol açar (Barret ve Rossiter, 1999). Deniz memelilerindeki düzensiz morbillivirus salgınları kritik bir hastalık seyri sergilemektedir (Kennedy, 1998). Öte yandan, insanlarda ve insan olmayan primatlarda MV enfeksiyonları, köpeklerde KDV enfeksiyonları ve keçi ve koyunlarda PPRV enfeksiyonları daha düşük şiddette seyretmektedir (Appel ve diğerleri, 1982; Dhar ve diğerleri, 2002). Kanin distemper virus ile enfekte olan gelinciklerde ateş, döküntü, immünosupresyon ve gastrointestinal ve solunum yolu tutulumu dahil olmak üzere MV insan sendromunda tanımlanan tüm hastalık belirtileri gelişir; ancak KDV enfeksiyonu genellikle bu hayvanların ölümüyle sonuçlanır. Bu virusler arasındaki klinik ve moleküler benzerlikler, KDV ile enfekte gelinciği KDV ve dolayısıyla MV (Morbillivirus) patogenezini ve immünosupresyonu anlamak için ideal bir model haline getirmektedir (Von Messling ve diğerleri, 2003; Von Messling ve diğerleri 2004). Köpek gençlik hastalığı klinik belirtileri arasında anoreksi, depresyon, konjonktivit, dijital yastıklarda hiperkeratoz bronş ve larinkste kataral yangı, kusma ve ishal ile karın ve uylukta yoğun püstüller yer alır (Beineke ve diğerleri, 2009). Apati, ataksi, parapleji, kuadripleji, kas atrofisi, miyoklonus, tremor, inkontinans, gece nöbetleri, koma, retinada kuruluk, çember çizme, sürekli ağlama ve körlük de görülebilmektedir (Martella ve diğerleri, 2008). Morbillivirusler aerosoller yoluyla bulaşır ve ateş, seröz burun akıntısı ve öksürük gibi klinik benzerliklerin yanı sıra genellikle ikincil bakteriyel enfeksiyonlarla komplike hale gelen solunum ve gastrointestinal bulgulara da neden olur. Ayrıca, morbillivirus enfeksiyonunun bir diğer özelliği, ciddi geçici immünosupresyon oluşturmaktır (Von Messling ve diğerleri, 2007; Griffin ve diğerleri, 2007). Hücrelerdeki KDV replikasyonu

genellikle intrasitoplazmatik ve intranükleer eozinofilik inklüzyon cisimcikleri ile dev hücrelerin (sinsitya) oluşumuna neden olur (Martella ve diğerleri, 2008). Köpeklerin enfeksiyonu solunum ve gastrointestinal sistem, deri ve diğer organ ve dokuları etkileyen çeşitli klinik formlarla sonuçlanabilse de immünosupresyon ve demiyelinizan lökoensefalit (DL) bu türdeki ana sekeli temsil eder (Krakowka ve diğerleri, 1985; Appel, 1987). Köpek distemper hastalığı, hastalığa neden olan virus türüne bağlı olarak hayvanın sınırlı veya tam bir klinik belirti seti geliştirmesine yol açabilen değişken bir ilerleme gösterir (Pratelli, 2011). Köpekleri korumak için H ve F proteinlerini ifade eden canlı zayıflatılmış veya rekombinant kanarya poxvirus aşılı ile bağışıklama kullanılmıştır; ancak dünya çapında köpek distemper salgınları hala rapor edilmektedir. Kanin distemper viruse özgü ve etkili antiviral ilaçların yokluğunda, enfekte hayvanlar için sadece destekleyici tedavi uygulanmaktadır (Martella ve diğerleri, 2008; Pardo ve diğerleri, 1997).

2.2. Epidemiyoloji

Kanin distemper virus geniş bir konak aralığına sahiptir ve Canidae, Mustelidae, Procyonidae, Ursidae ve Viverridae ailelerindeki çeşitli memeli türlerinde enfeksiyona ilişkin kanıtlar elde edilmiştir. Kanin distemper virus dünya çapında görülmektedir ve KDV'nin Canidae, Procyonidae, Mustelidae, Hyaenidae, Mustelidae, Procyonidae, Ursidae, Viverridae ve Felidae familyalarının üyelerinde meydana gelen enfeksiyonlarla orijinal tür bariyerini aştığı bilinmektedir (Summers; Appel, 1994; Osterhaus ve diğerleri, 1995). Çoğu karasal etobur, KDV'nin neden olduğu doğal enfeksiyonlara karşı duyarlı kabul edilir (Appel, 1987). KDV'nin H genine dayanan filogenetik analizler, dünya çapında dolaşan yedi farklı soy olduğunu göstermiştir: Asya-1, Asya-2, Amerika-1, Amerika-2, Kuzey Kutbu benzeri, Avrupa yaban hayatı ve Avrupa'dır. Son zamanlarda Güney Afrika'da tanımlanmış yeni bir tür ile, soy Afrika olarak adlandırılmaktadır (Woma ve diğerleri, 2010). Alp vahşi yaşamında farklı bir genotip meydana gelebilir (Monne ve diğerleri, 2011). Enfeksiyon ayrıca tutsak ve serbest dolaşan büyük kedigillerde, (Harder ve diğerleri, 1996; Van de Bildt ve diğerleri, 2002) tutsak Japon primatlarında (Yoshikawa ve diğerleri, 1989) ve Sibiryaya foklarında (Likhoshway ve diğerleri, 1989) tanımlanmıştır. Diğer zarflı virusler gibi KDV de çevrede hızla inaktive olur ve bulaşma esas olarak doğrudan hayvandan hayvana temas veya enfeksiyöz aerosole maruz kalma yoluyla gerçekleşir. Virus, idrar da dahil olmak üzere salgı

ve atılımlardan yüksek titrelere tespit edilebilir (Elia ve diğeri, 2006). Rutin dezenfeksiyonlar ve temizlik, virusün enfektivitesini kolaylıkla ortadan kaldırır. Hastalık prevalansında zamansal dalgalanmalar gözlenmiş olup soğuk mevsimlerde sıklık artmaktadır. Enfeksiyona karşı yaşa bağlı duyarlılık maternal kaynaklı bağışıklığın azalması ile ilişkilidir (3-6 aylık yavrular yaşlı köpeklere göre daha duyarlıdır), çünkü genç yavrular pasif bağışıklık ile korunurken yetişkin köpeklerin çoğu aşı bağışıklığı ile korunmaktadır. Kanin distemper virus monotipik bir virustür. Patojenik yapıları bakımından farklılık gösteren çok sayıda biyotip mevcuttur (Summers ve diğeri, 1984). Moleküler teknikler, virus epidemiyolojisini incelemek ve duyarlı hayvanlarda çeşitli suşların dolaşımının dinamiklerini araştırmak için yararlıdır. Kanin distemper virus suşları üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalar neticesinde H geninin diğer KDV genlerine yüksek genetik ve antijenik varyasyona maruz kaldığını ortaya koymuştur ve amino asit dizisi F proteini farklı KDV suşları arasında yaklaşık % 4 değişkenlik gösterir ki bu da diğer yapısal proteinlerin değişkenlik aralığındadır. Oysa KDV H proteinleri yaklaşık % 10 değişkenlik gösterir, önemli epitoplarn bozulmasıyla nötralizasyonla ilgili bölgeleri etkileyebilir, H genindeki belirgin genetik çeşitliliğe dayanarak KDV saha suşlarının çoğunu Amerika-1 ve -2, Asya-1 ve -2, Avrupa ve Arktik olarak adlandırılan altı ana genetik soy olarak karakterize etmek mümkündür (Bolt ve diğeri, 1997; Martella ve diğeri, 2006). Bunlar coğrafi modellere göre çeşitli şekillerde dağılmıştır, ancak köken türlerinden bağımsızdır. En büyük genetik ve antijenik çeşitlilik aşı suşları (America-1 soyu) ile diğer KDV soyları arasındadır (Blixenkron-Møller ve diğeri, 1992; Harder ve diğeri, 1993; Mochizuki ve diğeri, 2002). Saha KDV izolatlarına karşı geliştirilen serumlar, aşı suşlarına kıyasla homolog viruse karşı 10 kata kadar daha yüksek nötralizasyon edici titrelere sahip olabilir (Harder ve diğeri, 1996). Bu tür antijenik varyasyonların aşı bağışıklamasıyla sağlanan korumayı etkilemesi olası olmasa da, H proteininin kilit epitoplarnındaki kritik amino asit ikamelerinin, aşılammış genç yavruların anne kaynaklı sınırlı antikor repertuarından kaçmasına izin vererek saha KDV suşları tarafından enfeksiyon riskini artırması mümkündür. Bazı KDV suşları daha öldürücü gibi görünmektedir veya farklı tropizm ile ilişkilidir ancak bu, belirli bir KDV soyuna özgü özelliklerden ziyade çeşitli suşlar arasındaki bireysel varyasyonlara dayanır (Summers ve diğeri, 1984; Lednicky ve diğeri, 2004).

2.3. Viral Özellikler ve Patogenez

Kanin distemper virusü, Paramyxoviridae familyasına ait bir virustür (Lamb ve

Kolakofsky, 2001). Bu virus, morbillivirus cinsine ait diğer patojenleri de içermekte olup, bunlar arasında kızamık virusü, yunus morbillivirusü, peste-des-petits-ruminants virusü, rinderpest virusü, porpoise morbilivirus ve phocine distemper virusü yer almaktadır (Pringle, 1999; Lamb ve Kolakofsky, 2001).

Kanin distemper virus zarflı, negatif anlamlı, tek sarmallı bir RNA virusüdür (Lamb ve Kolakofsky, 2001) ve nükleokapsid (N), fosfo (P), büyük (L), matriks (M), hemaglutinin (H) ve füzyon (F) proteini olmak üzere altı yapısal protein içerir (Hall vd., 1980; Örvell, 1980; Diallo, 1990; Lamb ve Kolakofsky, 2001). Ek aksesuar genler, C ve V proteini, çoğunlukla P geni içinde ekstra transkripsiyonel birimler olarak bulunur (Lamb ve Kolakofsky, 2001). Virionu çevreleyen lipid zarf, viral girişe ve konak hücreden çıkışa aracılık eden iki yüzey glikoproteini F ve H'yi içerir. Ayrıca, N, P ve L proteinlerini içeren sarmal nükleokapsid çekirdek, hücre içi replikasyonu başlatır ve zarfın içinde yer alır (Lamb ve Kolakofsky, 2001). Viral M proteini, viral olgunlaşma sırasında yüzey glikoproteinlerini ve nükleokapsidi birbirine bağlar.

Doğal maruziyet koşulları altında, KDV genellikle aerosoller yoluyla bulaşır ve üst solunum yolları ile birlikte makrofajlarda ve dolaşımdaki B ve T hücrelerinde enfeksiyon gerçekleştirerek daha sonra viral partiküller lenfatik yolla bronşiyal lenf düğümlerine ve tonsillere yayılır (Vandeveld ve Zurbriggen, 1995; Vandeveld ve Zurbriggen, 2005). Lenfoid dokulardaki birincil viral replikasyon, kalıcı ve ciddi bir immünoşüpresyona yol açar (Krakowka ve diğerleri, 1980; Krakowka, 1982).

Enfeksiyondan yaklaşık iki ila dört gün sonra tonsillerin yanı sıra retrofarengeal ve bronşiyal lenf düğümlerinde artan miktarda viral partikül bulunur; ancak diğer lenfoid organlarda az sayıda enfekte mononükleer hücre vardır. Enfeksiyondan ilk dört ila altı gün boyunca viral replikasyon lenfoid sistemde gerçekleşir. Kemik iliği, timus, dalak, lenf nodları, mezenterik lenf nodları, peyer plakları, mide hücreleri, kupffer hücreleri ve bronşiyal ve pulmoner damarların etrafındaki mononükleer hücreler ardından, ikinci ve altıncı günler arasında lenfoid organlarda yüksek oranda viral çoğalmanın yanı sıra lenfoid hücrelerin tükenmesinin neden olduğu lökopeni nedeniyle hipertermi görülür (Tipold ve diğerleri, 1992).

Viremiden sonra, enfeksiyondan yaklaşık sekiz ila on gün sonra, KDV hematojen yollarla veya beyin-omurilik sıvı (BOS) yoluyla çeşitli epitel dokulara ve merkezi sinir sistemine (MSS) yayılır (Vandeveld ve Zurbriggen, 2005). Epitelere sızan enfekte lenfositler, epitel hücre girişini ve sonuç olarak solunum, bağırsak ve idrar enfeksiyonunu

destekleyen büyük virus miktarlarını lokal olarak serbest bırakabilir (Messling ve diğerleri, 2004). De Swart ve arkadaşlarına göre (De Swart ve diğerleri, 2007) MV ile enfekte makakların dermisindeki T lenfosit ve dendritik hücre (DC) infiltrasyonu dermatolojik belirtilerden sorumludur.

Morbillivirus enfeksiyonunu destekleyen konakçı hücreleri belirlemek için gelinciklerin deneysel enfeksiyonlarında yeşil floresan protein (eGFP-KDV) eksprese eden rekombinant KDV'yi kullanmıştır. İlk başta, eGFP-KDV dolaşımdaki B ve T hücrelerinde güçlü bir şekilde yanıt vermiş, daha sonra lenf düğümleri, dalak, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MİLD) ve timustaki lenfoid hücreleri enfekte etmiş ve son olarak vücuttaki epitel hücrelerine yayılmıştır (Messling ve diğerleri, 2004). İlk enfeksiyonda esas olarak lenfatik dokular ve organlar hedef alınırken, virus daha sonra olfaktor sinir yoluyla anterograd olarak ve koroid pleksus ve serebral kan damarları yoluyla hematojen olarak glial hücrelere ve nöronlara yayılmıştır (Rudd ve diğerleri, 2006).

Aktive T hücreleri, B hücreleri, monositler ve DC'lerde eksprese edilen sinyal lenfosit aktivasyon molekülü (SLAM) veya CD150 (Cocks ve diğerleri, 1995; Schwartzberg ve diğerleri, 2009) morbillivirusler için bir lenfotropik reseptördür (Baron, 2005; Tatsuo, 2000). Morbilliviruslerin duyarlı hücrelere bağlanması, SLAM ve viral membrana yerleştirilen iki glikoproteinden biri olan viral H proteininin etkileşimi yoluyla gerçekleşir ve kısa süre sonra enfekte hücrelerin yüzeyinde ifade edilir. Virus-ligand etkileşimi üzerine, H proteini yapısal değişikliklere uğrar ve viral ve konak hücre membranlarının birbiriyle kaynaşmasına yardımcı olmak için bir aracı görevi gören F proteinine bir sinyal iletir. Bununla birlikte, fusogenisite, büyüme özellikleri ve hücre tropizmi ağırlıklı olarak viral H proteinine bağlıdır (Kumada ve diğerleri, 2004; Messling ve diğerleri, 2001).

Sinyal lenfosit aktivasyon molekülünün yabancı tip KDV suşları için çok etkili bir hücresel reseptör olduğu, köpek SLAM'ını stabil olarak eksprese eden yerleşik Vero hücrelerinde gösterilmiştir. Ayrıca, immüno-sitokimya çalışmaları, lenfoid dokularla karşılaştırıldığında MSS'de çok sınırlı bir SLAM ekspresyonu gözlenmiştir. Bu nedenle, başka viral reseptörlerin olması muhtemeldir (Vandeveld ve Zurbriggen, 2005; Seki ve diğerleri, 2003). Nektin 4/PVLR4 olarak bilinen bir başka reseptör yakın zamanda MV için epitel hücre reseptörü olarak tanımlanmıştır. Bu protein, immünoglobulin süper ailesinin adezyon reseptörleri olan poliovirus reseptör benzeri proteinlerin (PVRL'ler) bir üyesi olan tek geçişli tip I transmembran proteindir (Noyce ve diğerleri, 2011; Reymond ve diğerleri, 2001). Nektinler, hücre hareketi de dahil olmak üzere birçok hücresel işlevi modüle edebilir

ve diğ er bazı virusler için giriş reseptörleri olarak tanımlanmıştır (Geraghty ve diğ erleri, 1998; Ogita ve diğ erleri, 2010).

PVRL4 normal hava yolu epitel hücrelerinde orta seviyelerde ifade edilir ancak akciğ er, meme ve yumurtalık adenokarsinom hücrelerinin yüzeylerinde yüksek oranda yukarı doğru düzenlenir. PVRL4 çeş itli insan kanseri sınıflarında bulunan hücresel bir belirteç olduğ undan, MV potansiyel olarak kanser hücrelerini spesifik olarak enfekte etmek ve bağ ışı klık sistemini tümörlere karşı çevirerek onkolitik etkileri teş vik etmek için kullanılabilir (Mühlebach ve diğ erleri, 2011).

MV'nin enfeksiyonun erken aş amalarını desteklemek yerine solunum yollarında ortaya çı kmak ve enfeksiyonun geç dönemlerinde çevreye salınmak için nektin-4'ü hedeflediğ ini göstermektedir (Mühlebach ve diğ erleri, 2011; Racaniello, 2011). Kanin distemper virus MV'nin yakın bir akrabasıdır ve KDV lenfositleri ve DC'leri enfekte etmek için CD150/SLAM'ı bir reseptör olarak kullanırken, bu virus muhtemelen epitel hücrelerini enfekte etmek için Nektin 4/PVRL4'ü de kullanır, çünkü bu hücreler SLAM'ı ifade etmez (Noyce ve Richardson, 2012).

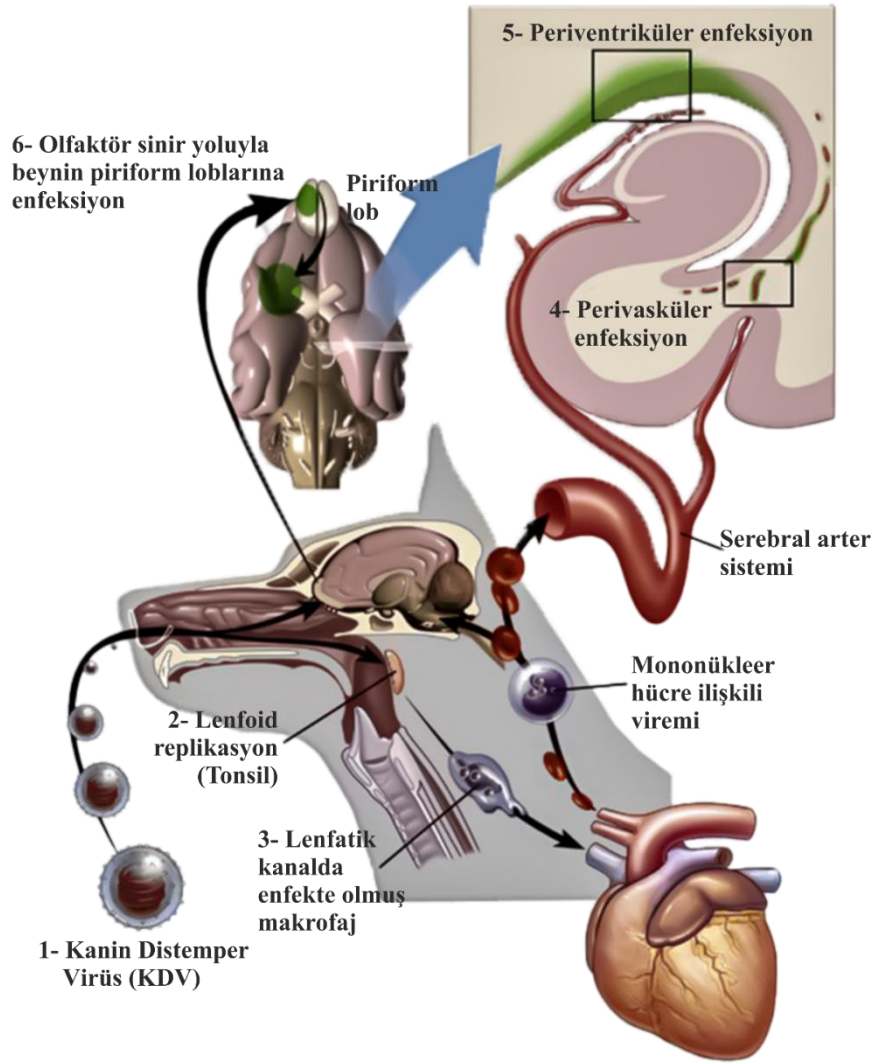
Kanin distemper virus solunum, idrar ve gastrointestinal sistem hücrelerinde, endokrin hücrelerde, lenfoid dokularda, sinir hücrelerinde, vasküler fibroblastlarda ve keratinositlerde, MSS'de, lenfoid hücrelerin farklı alt gruplarında ve ayrıca bronşiyal, endotelyal ve nöroektodermal hücrelerde bulunabilir (Koutinas ve diğ erleri, 2004; Baumgartner ve diğ erleri, 1989).

En yaygın hastalık belirtileri pireksi, anoreksi, burun akıntısı, konjonktivit, ishal ve hiperkeratozlu deri püstülleridir. Nörolojik belirtiler ya hastalığın sistem fazı sırasında, sonrasında ya da hastalığın yokluğ unda ortaya çıkar ve bu belirtiler ağı rlıklı olarak enfekte hayvanların ölümünden sorumludur (Vandeveld ve Zurbriggen,1995).

2.4. Gelişim Mekanizmaları ve Nörolojik Lezyonlar

2.4.1. KDV'nin MSS'ye Girişi ve Yayılması

MSS enfeksiyonu, köpek distemperinin en ciddi komplikasyonudur ve genellikle kötü prognozlu çeşitli nörolojik bozukluklara yol açar. Genellikle nörolojik belirtiler sistemik belirtilerin yokluğunda ortaya çıkar (Vandeveld ve Zurbriggen, 2005; Tipold ve diğerleri, 1996).



Şekil 1. KDV enfeksiyonunun sıralı patogenezi (Veterian Key, 2023).

Sistemik bağışıklık sırasında ortaya çıkan antikorların varlığı ve bağışıklık

komplekslerinin birikmesi gibi hususlar yanıtı, MSS endotelinde viral yayılmaya katkıda bulunur. Hem serbest hem de trombosit veya lenfosit bağlı virusler meninkslerdeki vasküler endotelial hücreleri, dördüncü ventriküldeki koroid pleksus hücrelerini ve lineer ventriküler sistemdeki ependimal hücreleri istila eder (Appel ve diğerleri, 1982). Ayrıca, virusün koroid pleksus ve ependim hücrelerinde kolayca bulunmasıyla ilişkili olarak subpial ve periventriküler lezyonların sık görülmesi, beyin dokularına viral penetrasyonun BOS yoluyla gerçekleştiğini göstermektedir (Vandeveld ve Zurbriggen, 1995; Higgins ve diğerleri, 1982).

Astrositler MSS'de KDV için hedef hücreler olarak kabul edilir ve akut ve kronik ensefalitin çok karakteristik özelliği olan demiyelinizan lezyonlarla ilişkilidir (Zurbriggen ve diğerleri, 1995; Headley ve diğerleri, 2001). MSS'de viral dağılımla ilgili olarak, KDV'nin astrositlerdeki yayılımının enfeksiyöz partiküller gerektirmediği, çünkü viral H proteininin hücreler arası füzyon aktivitesi yoluyla hücreden hücreye viral geçişi sağlamak için çok önemli olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, komşu hücrelere viral yayılmanın çok kısa zaman aralıklarında gerçekleşebildiği tespit edilmiş, bu da beyindeki hücreler arasında yanal iletimin oldukça verimli olduğu fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle, KDV astrosit sınırsız ağına yayılmak için boşluk bağlantılarını kullanabilir (Wyss-Fluehmann ve diğerleri, 2010).

Etkili antiviral immün yanıtın tamamen yoksunken, anti-KDV IgM antikoru enfeksiyonun ilk iki haftası içinde ortaya çıkar (Barben ve diğerleri, 1999). Perivasküler lökosit birikimi olmamasına rağmen, akut demiyelinizan lezyonlarda birçok CD8+ hücresi bulunur ve ayrıca beyin parankiminde yaygın olarak dağılır, bu durum da viral enfeksiyon alanları ile ilişkilidir. Miyelinde akut yaralanma olan hayvanların beyin omurilik sıvısında yüksek IL-8 titreleri bulunur. Bu, mikrogliaların ilk aktivasyonunun MSS'de T hücrelerinin istilasını ortaya çıkarabileceğini düşündürmektedir (Tipold ve diğerleri, 1999). Viral aktivitenin MSS'deki doğrudan etkisi, genç veya bağışıklık sistemi baskılanmış hayvanlarda enfeksiyonun erken aşamalarında ortaya çıkan akut ensefalite neden olur (Summers ve diğerleri, 1995; Gebara ve diğerleri, 2004). Kanin distemper virus gri ve beyaz maddede multifokal lezyonlara neden olur. Gri maddedeki lezyonlar nöronal enfeksiyon ve nekrozu içerir ve polioensefalomalazi ile sonuçlanabilir. Öte yandan, beyaz cevherdeki hasarlar miyelitik lezyonlarla tanımlanır ve glial hücrelerdeki viral replikasyon ile ilişkilidir. İmmün sistemin fizyolojik olarak olgunlaşmamış olması ve/veya virus tarafından indüklenen immünosupresyon olup olmaması gibi inflamatuvar değişiklikler etkilidir (Vandeveld ve Zurbriggen, 1995; Gebara ve diğerleri, 2004).

Gelinciklerde KDV, MSS'ye erişmek ve yayılmak için nöronal yolları da kullanabilir

(Rudd ve diğeri, 2006). Bununla birlikte, beyaz cevherdeki astrositlerin enfeksiyonu yalnızca köpeklerde görülür ve demiyelinizasyon süreci için çok önemlidir. Bu hücreler KDV'nin in vivo ve in vitro ana hedefidir (Wyss-Fluehmann ve diğeri, 2010). Yeni keşfedilen morbillivirusler, phocine (musurgil) distemper virusü (PDV), porpoise (domuz balığı) morbillivirus (PMV) ve dolphin (yunus) morbillivirusün (DMV) de enfekte hayvanlarda multifokal demiyelinizasyon mekanizması ürettiği gösterilmiştir (Sips ve diğeri, 2007).

Spontan köpek distemper vakalarının çoğunda virus, MSS'de gri ve beyaz maddede multifokal lezyonlara neden olur (Summers ve diğeri, 1995). Genellikle demiyelinizan lezyonlar hakimdir ve gri maddede lezyonlar yoktur. Tercih edilen bölgeler serebellum ve periventriküler beyaz maddeler, özellikle dördüncü ventrikül çevresi, optik yollar ve omuriliklidir (Higgins ve diğeri, 1982).

Kanın distemper virus beyne kan-beyin bariyerini geçen enfekte mononükleer hücreler yoluyla ulaşır. Dikkate alınması gereken daha önemli bir olasılık da KDV'nin beyin omurilik sıvısındaki dolaşım yoluyla da MSS'ye ulaşabilmesi ve ventrikülleri kaplayan ependima ile birleşmesidir (Higgins ve diğeri, 1982). Bu durum lezyonların sıklıkla periventriküler ve subpial yerleşimini açıklamaktadır (Vandeveld ve Zurbriggen, 2005).

2.4.2. Demiyelinizan Süreçlerin Nöropatolojisi

Kanın distemper virus, MSS'de beyin ve omuriliğin miyelinli dokuları için tropizme sahiptir. Diğer nörolojik enfeksiyonların aksine, köpek gençlik hastalığında nöronlar birincil olarak etkilenmez. Bu nedenle, hasarın hem dağılımı hem de doğası, diğer çoğu ensefalit vakasında gözlemlenenlerden farklıdır (Müller ve diğeri, 1995). Demiyelinizasyon enfeksiyondan yaklaşık üç hafta sonra başlar ve perivasküler lökosit birikimi gözlenmediği için şiddetli immünosupresyon ve enflamatuvar sürecin yokluğu ile sağlanır (Vandeveld ve Zurbriggen, 2005).

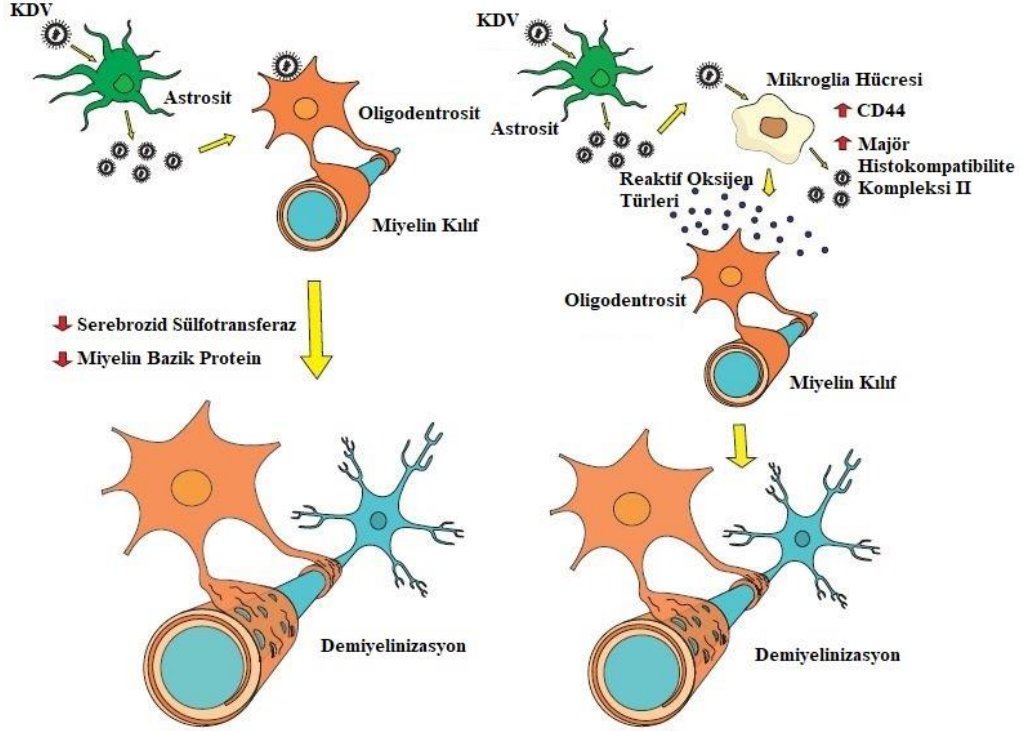
İlk lezyonlar karakteristiktir. Miyelin tabakalarının ve astrositlerin şişmesi, beyaz maddenin vakuolizasyonu ve miyelinin fagositozu bu karakteristik değişimler olarak karşımıza çıkmaktadır. Demiyelinizasyon için görünür bir açıklama oligodendrosit enfeksiyonu olabilir; ancak optik mikroskopisi altında beyaz maddedeki enfekte hücrelerin

çoğunun astrosit olduğu gözlemlenmiştir (Mutinelli ve diğerleri, 1989).

Elektron mikroskobu çalışmalarının çoğu, köpek gençlik hastalığında oligodendrositlerin enfeksiyonunun çok nadir olduğu konusunda hemfikirdir (Higgins ve diğerleri, 1982; Blakemore ve diğerleri, 1989; Summers ve Appel, 1987). Buna rağmen, lezyonların etrafındaki oligodendrositlerin yaklaşık %8'inde KDV'ye ait mRNA tespit edilebilmektedir. Köpek beyin hücresi kültürlerinde, viral transkripsiyon ile erken bir enfeksiyon gözlenmiştir ancak translasyon kesinlikle oligodendrositlerde gözlenmemiştir, bu da sitolitik olmayan bir enfeksiyona ve virülan bir KDV suşunun yavaş yayılmasına neden olmuştur (Zurbriggen ve diğerleri, 1998).

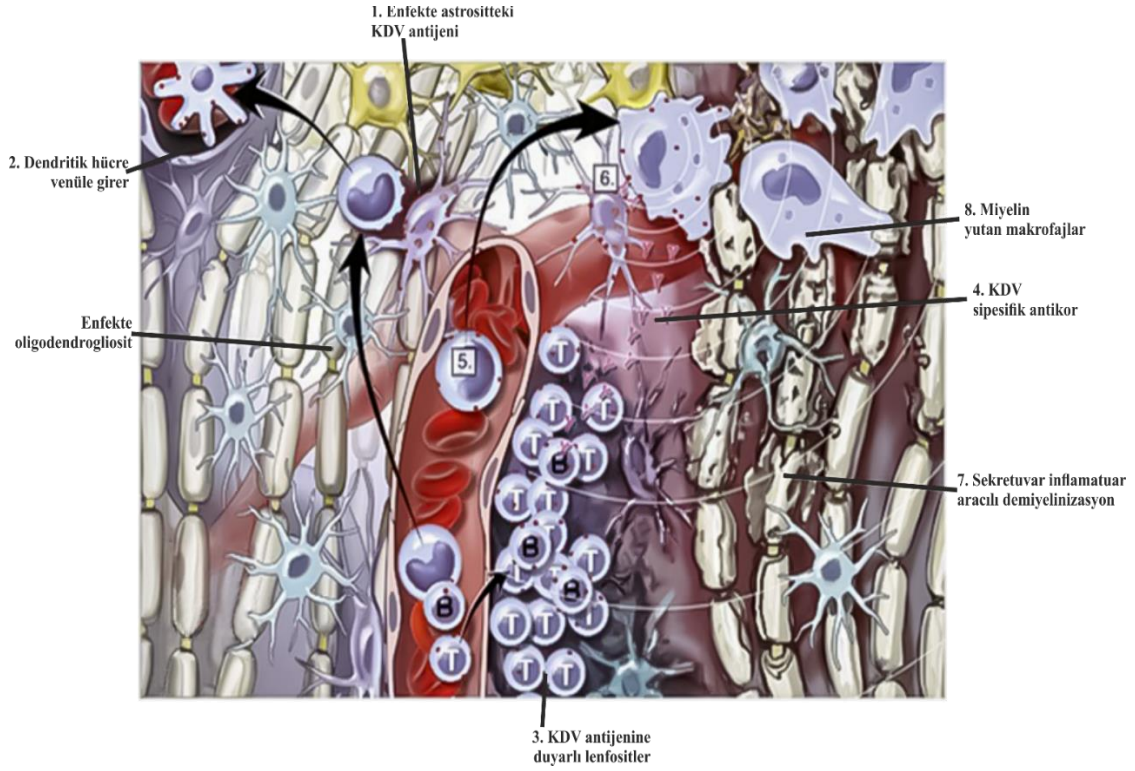
Kanın distemper virus ile enfeksiyonun akut fazı sırasında demiyelinizasyon sürecine dahil olan mekanizmalar hakkında iki hipotez vardır. İlk hipotez, miyelin veya miyelinojenik hücrelerin doğrudan hasar görmesini (birincil demiyelinleşme) tanımlamaktadır (Şekil 1). Ultrayapı çalışmaları enfekte oligodendrositlerde mikrovakuolasyon ve organel kaybını göstermiştir. Bu morfolojik dönüşümlerden önce, enfeksiyondan kısa bir süre sonra serebrosid sülfotransferaz aktivitesinde (oligodendrositlerin spesifik enzimi) belirgin bir azalma ile metabolik işlev bozukluğu görülür (Glaus ve diğerleri, 1990). Ayrıca, enfekte beyin hücresi kültürlerinde miyelin transkripsiyonunda ciddi bir azalma olduğu gösterilmiştir. Genel olarak, beyaz maddenin akut enfeksiyonu, oligodendrositlerin demiyelinizasyonuna yol açan metabolik değişikliklerle sonuçlanır (Vandeveld ve Zurbriggen, 2005).

İkinci hipotez, viral enfeksiyon (ikincil demiyelinizasyon) sırasında miyelinik dejenerasyonu takip eden bir sonuç olarak özetlemektedir (Şekil 1) (Stein ve diğerleri, 2004). Kanın distemper virusün mikroglia hücrelerini uyararak beyaz cevherde yaygın MHC II ve adezyon molekülü CD44 ekspresyonunda artışa yol açabildiği gösterilmiştir. Bu da köpek gençlik hastalığının akut fazındaki demiyelinizasyon patogeneziyle ilişkili olabilir. Sonuçta, mikroglia hücrelerinin aktivasyonu, reaktif oksijen türleri (ROS) ve proteolitik enzimler gibi toksik faktörlerin salınmasına ve muhtemelen oligodendrosit hasarına ve/veya miyelin kılıfının tahrip olmasına neden olabilecek fagositik aktivitenin artmasına neden olur (Vandeveld ve Zurbriggen, 2005; Stein ve diğerleri, 2004; Miao ve diğerleri, 2003).



Şekil 2. Akut köpek distemper hastalığı seyrinde demiyelinizasyon sürecinde yer alan olası mekanizmaların şematik gösterimi. (a) Birincil demiyelinizasyon: KDV'nin oligodendrositler üzerinde doğrudan etkisi. (b) İkincil demiyelinizasyon: KDV'nin oligodendrositler ve miyelin kılıfı üzerindeki dolaylı etkisi. KDV: Kanin Distemper Virusü; MBP: Miyelin Bazık Proteini; Reaktif oksijen türleri: Serbest radikaller (Carvalho ve diğerleri, 2012).

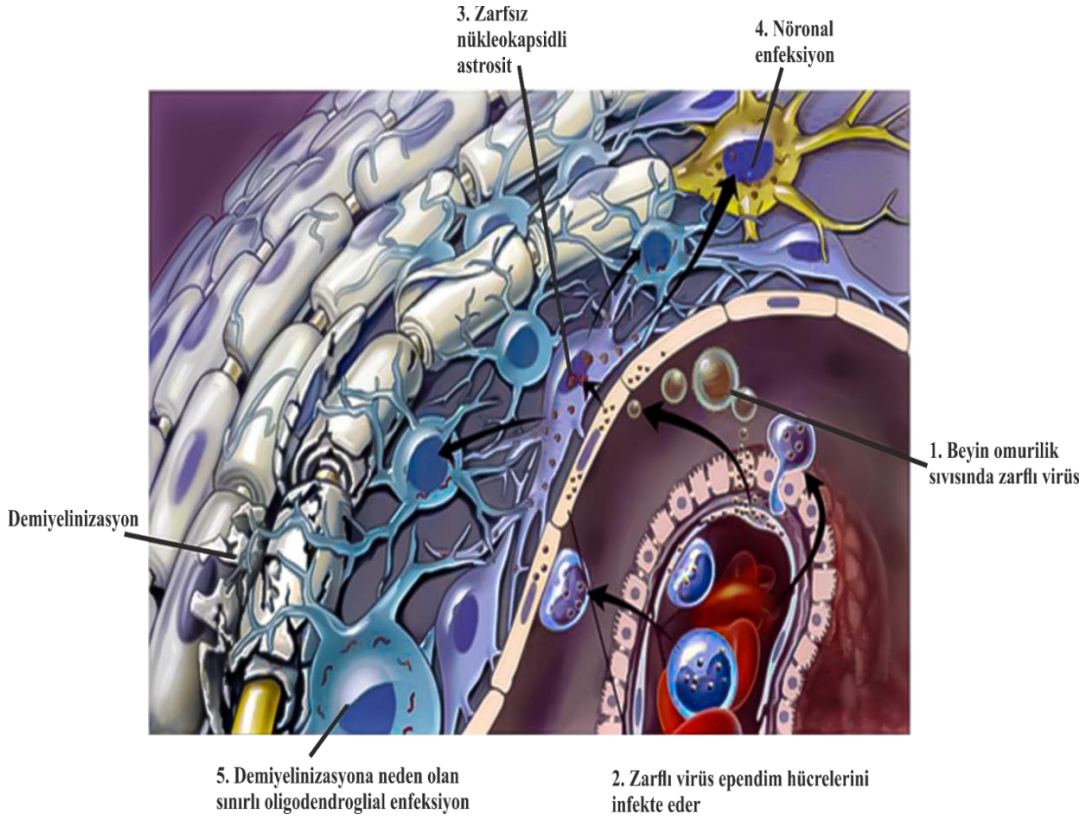
Hayvan modellerinde viral hastalık tarafından indüklenen demiyelinizasyonla ilgili olarak, beyaz cevherdeki enflamatuar lezyonlar en azından kısmen, ağırlıklı olarak astrositleri enfekte eden KDV'ye karşı intratekal immün yanıtın kaynaklanmaktadır (Vandeveld ve Zurbriggen, 2005; Zurbriggen ve diğerleri, 2005). Bununla birlikte, önceki çalışmalar enfekte köpeklerin beyaz cevherindeki enflamatuar lezyonları incelemiş ve KDV'nin merkezi sinir sisteminin (MSS) diğer bölgelerine yayılma yeteneğine sahip olduğu ve yeni hasara neden olduğu gösterilmiştir (Vandeveld ve Zurbriggen, 2005). Bu nedenle, viral persistans hastalığın ilerlemesinin arkasındaki itici güçtür (Rima ve Duprex, 2006).



Şekil 3. Demiyelinizasyon ile kronik perivasküler infiltrasyon (Veterian Key, 2023).

5, Mononükleer hücreler sitokinlerin (interlökin IL-6, IL-8, IL-12 ve tümör nekroz faktörü- α) ekspresyonu ile MSS'nin perivasküler boşluğuna girer. 6, Enfekte astrositlerin yüzey antijenine bağlanmış hale gelen B hücrelerinden gelen KDV'ye özgü antikor, aktive edilmiş monosit/makrofajları çekerek artmış majör histokompatibilite kompleksi sınıf II (MHC II) ve SLAM molekülü ekspresyonu sergiler. Bu süreçte, aktive edilmiş makrofajlar "yüksek derecede aktif moleküller" (örneğin, matris metaloproteinazlar, bunlarla ilişkili inhibitörler ve reaktif oksijen radikalleri) salgılar. Bunlar çevreleyen dokuya yayılır ve kanbeyin bariyerine, miyeline ve diğer hücresel ögelere zarar verir (Veterian Key, "Canin Distemper" (Erişim 18 Aralık 2023).)

Sinir dokusunda nekroz, KDV ile enfekte olan genç ve bağışıklık sistemi yetersiz hayvanlarda daha sık görülür. Demiyelinizasyon lezyonlar yetişkin köpeklerde ve immünokompetan hayvanlarda daha yaygındır (Shell, 1990). Kanin distemper virusün neden olduğu ensefalit dört şekilde tanımlanabilir: (1) genç köpeklerde nörolojik olanlar da dahil olmak üzere multisistemik belirtilerle akut ve şiddetli ensefalit; (2) yetişkin köpeklerde kronik, geçici nörolojik belirtiler olasılığı olan ensefalit; (3) yaşlı köpek ensefaliti; (4) kronik, nükseden ensefalit, ikincisi az görülür (Braund, 1994).



Şekil 4. Akut noninflamatuvar demiyelinizasyon (Veterian Key, 2023).

Demyelinizan lökoensefalit, köpeklerde görülen distemper hastalığının birincil sonucudur. Nöropatolojik dönüşümlerin seyrindeki morfoloji sonucu olarak bu hastalık en önemli insan demiyelinizan inflamatuvar hastalığı olan multipl skleroz (MS) ile benzerlik gösteren insan demiyelinizan hastalığının spontan oluşumu için önemli bir hayvan modeli olarak kabul edilmiştir (Beineke ve diğerleri, 2009; Wyss-Fluehmann ve diğerleri, 2010). Epidemiyolojik veriler MS için enfeksiyöz bir neden olduğunu düşündürmektedir ancak bu durum belirsizliğini korumaktadır (Krone ve diğerleri, 2009).

Genç köpekler KDV enfeksiyonu sırasında genellikle akut ensefalitten etkilenir ve çoğunlukla sistemik klinik belirtiler mevcuttur. Altı aya kadar olan ve RT-PCR ile KDV tanısı konulan hayvanların histopatolojik incelemesinde hem akut hem de şiddetli multifokal demiyelinizan ensefalit ve beyaz maddede nekrotik lezyonlar gözlenmiştir (Gebara ve diğerleri, 2004). Köpek distemperinde histopatolojik bulgular genellikle beyaz maddede demiyelinizan lezyonlar, nekroz odakları, astrositlerde inklüzyon cisimciklerinin varlığı ve perivasküler lökosit infiltrasyonu olarak tanımlanır (Beineke ve diğerleri, 2009).

Sürekli demiyelinizasyon ve yaygın mononükleer infiltrasyonun neden olduğu lezyonlar, viral antijenin az sayıda astrositle sınırlı olmasına rağmen tüm mikroglial

hücrelerde fark edilen MHC ekspresyonu tarafından indüklenir. Dönüşümler, beyaz cevherdeki subpial ve subependimal yapılarda hem astrositlerin hiperplazisi hem de mikroglial proliferasyon yoluyla gerçekleşir. Antikorların enfekte makrofajlarla etkileşimi, serbest oksijen radikallerini serbest bırakan ve oligodendrositlerin ve miyelin kılıfının tahrip olmasına neden olan makrofaj aktivasyonunun uyarılmasıyla MSS'de hasara yol açar (Tipold ve diğerleri,1992; Summers ve diğerleri, 1995; Gebara ve diğerleri, 2004).

Kanin distemper virus testi pozitif çıkan on iki aylıktan büyük köpeklerde kronik ensefalit görülebilir. Bu yaş aralığındaki enfekte hayvanlar incelendiğinde, kronik ve şiddetli multifokal demiyelinizan ensefalitin göstergesi olan yoğun demiyelinizasyon ile birlikte multifokal lezyonlar bulunmuş ve bunun yanında astrositlerde eozinofilik intranükleer korpüsküllere rastlanılmıştır. Ayrıca bu tür lezyonları olan hayvanlarda KDV'ye karşı antikor titrelerinde artış tespit edilmiş ve genellikle sistemik klinik bulgular göstermemişlerdir (Shell ve diğerleri, 1990; Headley ve Graca, 2000, Rude, 1987).

Bağışıklık sisteminin iyileşme düzeyi ve hızına bağlı olarak, hayvanlar ya hızla güçten düşebilir ya da hafif veya subklinik bir hastalık geliştirdikten sonra iyileşebilir. Öte yandan, ara bir grup düşünüldüğünde, hayvanlar kısmi veya yavaş bir iyileşme gösterebilir ve immüнопatolojik reaksiyonların bir sonucu olarak demiyelinizan lezyonların ilerlemesiyle kronik veya hatta nükseden hastalık geliştirme eğiliminde olabilir (Axthelm ve Krakowka, 1998; Higgins ve diğerleri, 1998) (Vandeveld ve diğerleri, 1981; Vandeveld ve diğerleri, 1982).

2.5. Bağırsak Beyin Ekseni

Beyin ve bağırsağın hangi mekanizmalar aracılığıyla iletişim kurduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Wang ve Wang, 2016); ancak bu karşılıklı iletişim anatomik olarak otonom sinir sisteminin (OSS) işlevinin yanı sıra endokrin, bağışıklık ve metabolik yollara dayanmaktadır (Wang ve Wang, 2016; Mayer, 2000). Anatomik olarak, periferden MSS'ye duyuusal bilgi, myenterik pleksus (veya Auerbach'ın) gangliyonlarını, submukozal pleksus gangliyonlarını ve bağırsak glial hücrelerini içeren enterik sinir sistemi (ESS) yoluyla iletilir; Prevertebral gangliyonlar periferik viseral refleksi düzenlerken, vagus siniri afferent lifleriyle beyin sapının çekirdeklerine ulaşır. Buradan afferent lifler talamus ve limbik sistemi geçerek kortikal ve subkortikal merkezlere ulaşır; vagus sinirinden bağımsız olan diğer lifler,

yani spinotalamik demetler, gracilis ve cuneate çekirdeklerine ulaşır ve buradan medial lemniscus yoluyla talamus ve kortekse yayılır (Wang ve Wang, 2016). Fonksiyonel olarak OSS, bağırsak mukusu üretimine aracılık eder ve böylece bağırsak mikrobiotasının (BM) bulunduğu ortamın şekillendirilmesinde kilit bir rol oynar (Macfarlane ve Dillon, 2007). Otonom Sinir Sistemi ayrıca hem makrofaj ve mast hücresi üretimini modüle ederek doğrudan hem de bağırsak epitelinin geçirgenliğini değiştirerek dolaylı olarak bağırsak bağışıklık aktivasyonuna katkıda bulunur (Groot ve diğerleri, 2000; Yates ve diğerleri, 2001). Öte yandan, bağırsak lümenine ilişkin temel bilgiler (hiperosmolarite, karbonhidrat konsantrasyonu, mukozanın mekanik bozulmaları ve toksik farmakolojik maddelerin ve bakteriyel ürünlerin varlığı gibi), bağırsak mukozası düzeyinde nöroendokrin hücreler tarafından salınan araçlar olan serotonin, kolesistokinin, histamin, sekretin ve melatonin aracılık ettiği sinyaller yoluyla MSS'ye ulaşır (O'Hara ve diğerleri, 2004; Rhee ve diğerleri, 2009). Bu çift yönlü iletişim modelinde BM, enterik sistem ile MSS arasında kilit bir aracı görevi görmektedir (Rhee ve diğerleri, 2009). Vücut bariyerlerinin bütünlüğü ve etkinliği, epitelial ve endotelial sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu indükleyen kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) aktivitesi yoluyla bağırsak mikroorganizmaları tarafından da korunur (Abdel-Haq ve diğerleri, 2018). Kısa zincirli yağ asitleri, potansiyel olarak patojenik bakteriyel hücrelerin infiltrasyonunu önleyerek bağırsak epitel bariyerinin geçirgenliğini etkili bir şekilde düzenler. Kan beyin bariyerinin (KBB) bütünlüğü de mikroglia hücreleri, astrositler ve oligodendrositler ile birlikte mikrobiyal metabolizma (örneğin Clostridium) tarafından sağlanan aynı hücreler arası ekleme mekanizmaları ile kurulur (Abdel-Haq ve diğerleri, 2018; Ma ve diğerleri, 2019). Germ free mikropsuz fareler KBB'nin periferik kökenli moleküllere karşı geçirgenliğinin arttığını gösterirken, KZYA uygulanması ve ardından kobaylarda fekal transplantasyon enterik bariyerin sıkı bağlantılarının güçlenmesiyle sonuçlanmıştır (Sharon ve diğerleri, 2016). Tersine, bağırsak mukozal bariyerinde disbiyoz süresince gözlenen değişiklikler ve lipopolisakkarit, patojenler, sitokinler ve mikrobiyal kaynaklı diğer metabolitlerin eş zamanlı dolaşımı, bağışıklık tepkilerinin aktivasyonuna ve ardından yerel bir enflamatuar sürecin başlamasına neden olmaktadır (Wang ve Wang 2016, Macfarlane ve Dillon, 2007). Bu nedenle, mikroglia aktivasyonu yoluyla KBB'ni değiştiren dolaşımdaki nörotoksik maddeler beyne ulaşabilir ve böylece nöroinflamatorik süreçleri başlatabilir (Abdel-Haq ve diğerleri, 2018; Wang ve Wang 2016). Kısa zincirli yağ asitleri ayrıca periferik kan dolaşımının kontrolünde de rol oynar.

Otonom sinir sistemi tarafından enflamasyon; diyet lifi fermantasyonunun bu ürünleri

enterik mukoza tarafından emilir ve periferik sinir sisteminin sempatik dalını uyararak lokal enflamatuvar yanıtı azaltır; KZYA'lerinin mikroglia üzerinde etkili olarak nöroenflamasyona karşı koyabileceği varsayılmıştır (Abdel-Haq ve diğerleri, 2018; Ambrosini ve diğerleri, 2019).

Artan KZYA seviyelerinin sempatik afferent lifler aracılığıyla serotonin salınımını uyardığı da gösterilmiştir; bu da MSS'ye etki ederek öğrenme süreçlerini ve hafıza gelişimini teşvik eder (Carabotti ve diğerleri, 2015; Tilocca ve diğerleri, 2020). Öte yandan, KZYA üretiminin azalması bağışıklık tepkilerini, enterik epitelin hücre döngüsünü ve merkezi ve periferik sinir sisteminin diğer bazı işlevlerini ciddi şekilde etkileyebilir. Örneğin, KZYA beyin düzeyinde ATP kaynağı olarak görev yapan keton cisimciklerinin kaynağıdır. KZYA'ların uygulanması, glikoz dismetabolizmasından şüphelenilen Alzheimer hastalarında da faydalı etkiler gösterir (Ambrosini ve diğerleri, 2019). *Candida spp.*, *Streptococcus spp.* ve *Enterococcus spp.* dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmaların metabolizması bazı sporojen bakteriler ve *Escherichia coli* dahil olmak üzere birçok mikroorganizmanın metabolizması serotonin üretimiyle sonuçlanır; özellikle BM diyetle alınan triptofanı 5-hidroksitriptofana metabolize eder ve enterokromafin hücrelerindeki (enteroendokrin hücreler olarak da bilinir) TLR hücre reseptörleriyle etkileşime girerek serotonine dönüşümünü uyandır (Fung ve diğerleri, 2017; Wang ve Wang, 2016; Ma ve diğerleri, 2019; Sherwin ve diğerleri, 2018). Sonuç olarak BM, MSS düzeyinde serotoninle düzenlenen ruh hali ve bilişsel işlevlere ek olarak, OSS'nin serotonerjik modülasyonunda ve dolayısıyla enterik motilite, sekresyon ve ağrı algısında kilit rol oynar (Tilocca ve diğerleri, 2020; Murphy ve diğerleri, 1998). Serotoninin öncüsü olan triptofan, güçlü nörotrofik aktiviteye sahip bir moleküldür; fazla triptofan enterik bariyeri geçer ve beyinde kinolinik aside dönüştürülür. Bu sonuncusu NMDA reseptörleriyle yarışır ve nörotoksik özellikler gösterir; BM fazla triptofanı metabolize ederek ve 5-hidroksitriptamin üreterek mikroglia aktivasyonunu ve dolayısıyla beyinde inflamasyonun başlamasını önler (Abdel-Haq ve diğerleri, 2018). Enteroendokrin hücreler, mikrobiyal uyarım üzerine kolesistokinin, peptid Y ve nöropeptid YY gibi hormonları salgılayan bir tür enterik epitel hücresidir; bu hormonlar bağırsak bariyerinin ötesinde ESS ile OSS'nin afferent lifleriyle etkileşime girer (Ma ve diğerleri, 2019; Tilocca ve diğerleri, 2020). Ayrıca BM, GABA, serotonin ve melatonin (karşılıklı antagonistler), histamin (NMDA'ya bağlı etki), asetilkolin ve dopamin ve norepinefrin gibi katekolaminler gibi çoğu nörotransmitteri üretir; bunlar bağırsak mukozasından emilir ve beyin de dahil olmak üzere çok sayıda organda uzun menzilli etkiler gösterir (Fung ve diğerleri, 2017;

Ambrosini ve diğeri, 2019; Wang ve Wang, 2016; Carabotti ve diğeri, 2015; Sherwin ve diğeri, 2018). Özellikle, seçilmiş *Bacillus* türleri ve *Lactobacillus* türleri GABAerjik benzeri etkiye sahip dopamin üretirken, diğeri *Lactobacillus* türleri asetilkolin (uyarıcı nörotransmitter) salgılar. *Lactobacillus* cinsi, *Bifidobacterium spp.* ile birlikte glutamata (uyarıcı) metabolize ederek GABA da üretir; bu bakteri popülasyonlarındaki dengesizlikler, örneğin disbiyoz sırasında, inhibitör nörotransmitterlerin eksikliğine neden olabilir ve bu da yaşlılık bunaması, Alzheimer hastalığı, anksiyete ve depresyon dahil olmak üzere nörolojik bozukluklara yol açabilir (Abdel-Haq ve diğeri, 2018; Ambrosini ve diğeri, 2019; Tilocca ve diğeri, 2020). Bağırsak mikrobiyomu ve beyin arasındaki çift yönlü iletişim hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen (HPA) tarafından da desteklenmektedir. HPA, daha sonra glukokortikoidlerin (örn. kortizol, kortikosteron, deoksi-kortikosteron ve kortikotrofin) ve katekolamin aşağı akış yollarının salınması yoluyla stres tepkisini modüle eden bir adrenokortikotropik hormon (ACTH) olan kortikotrofin salgılatıcı faktör (CRF) üretir (Fung ve diğeri, 2017; Ambrosini ve diğeri, 2019; Carabotti ve diğeri, 2015; Mayer ve diğeri, 2015). Stresojenik uyarılar, hipotalamus düzeyinde, hipofiz bezini adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılaması için uyaran kortikotropin salgılatıcı faktörün (CRF) salınımını belirler; ACTH kan dolaşımı yoluyla adrenal bezlere ulaşır ve ana stres hormonu olan kortizol üretimini indükler. Sonucusu, enterik epitel veya kas hücrelerinin, enterokromafin hücrelerinin, bağışıklık hücrelerinin ve enterik pleksus nöronlarının aktivitesini düzenleyerek sindirim sistemi ve merkezi ve periferik sinir sistemi dahil olmak üzere çeşitli organlar ve dokular üzerinde etkili olur. Gerçekten de, kortizol enterik mukozal salgıların hem kalitesini hem de miktarını modüle ederek bağırsak geçirgenliğini etkiler; stresli koşullar sıçanlarda enterik mukoza düzeyinde sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunda bir azalmaya ve kolonik geçirgenlikte eş zamanlı bir artışa neden olur ve bu da bağışıklık fonksiyonunu ve BM bileşimini tehlikeye atar (Ambrosini ve diğeri, 2019; Carabotti ve diğeri, 2015). Bağırsak mikroçevresinde kortizolün neden olduğu değişiklikleri takip eden BM'deki değişiklikler de yerel bağışıklık tepkileri, vücut metabolizması ve vagal stimülasyondaki değişikliklerden sorumludur (Fung ve diğeri, 2017). Tersine, bağırsak mikroorganizmaları, CRF ve ACTH salınımını indükleyerek HPA üzerinde etkili olan bir peptid olan galaninin enterokromaffin hücreleri tarafından üretimini uyandır, bu da adrenal bezler tarafından glukokortikoid üretimini uyandır; galanin ayrıca kortikal hücrelerde kortizol üretimini ve dolayısıyla adrenal medulladan norepinefrin salınımını uyandır (Carabotti ve diğeri, 2015). Bağırsak mikrobiyomu, enterik bağışıklık sisteminin gelişimini

teşvik eder ve uyarır ve beyin bağışıklık tepkilerini düzenler (Fung ve diğerleri, 2015; Wang ve Wang 2016; Ma ve diğerleri, 2019). Bağırsak mikrobiotası, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri üzerindeki Toll benzeri reseptörlere (TLR'ler) bağlanarak pro- ve anti-inflamatuar sitokinlerin yerel üretimini uyarır ve böylece mukozal bariyerin geçirgenliğini modüle eder; TLR'ler ayrıca enterik pleksus nöronları, mikroglia ve glial hücreler tarafından da ifade edilir (Wang ve Wang, 2016). Patojenlerin ve/veya metabolitlerinin veya antijenlerinin kan dolaşımında dolaşımı, MSS tutulumu ve olası ikincil nörolojik bozukluklarla birlikte enflamatuar süreçleri tetikleyebilir (Wang ve Wang, 2016). Kan beyin bariyeri ve beyin lenfatik sistemi, beyin homeostazının sürdürülmesine ve patojen infiltrasyonuna karşı mekanik korumaya katkıda bulunur (Fung ve diğerleri, 2017). Segmentli filamentöz bakterilerin immün yanıt modülasyonunda önemli roller oynadığı bilinmektedir. Bu bakteri popülasyonu enterik mukozaya inatla yapışır ve submukozal hücrelerle etkileşime girerek B ve T lenfositlerin, özellikle de Th-1 ve Th-17 hücrelerinin olgunlaşmasını uyarır (Fung ve diğerleri, 2017; Wang ve Wang, 2016; Ma ve diğerleri, 2019). İnsanlarda, *Bacteroides fragilis*, polisakkarit A'nın açığa çıkması ve TLR-2 ile bağlanması yoluyla, düzenleyici T hücrelerinin olgunlaşmasını ve anti-enflamatuar ve nöroprotektif interlökin-10 üretimini indükler (Fung ve diğerleri, 2017; Wang ve Wang, 2016; Ma ve diğerleri, 2019). Benzer şekilde, *Clostridium* spp. tarafından üretilen KZYA'lar immünosupresif T-reg hücrelerinin farklılaşmasını ve aktivasyonunu teşvik eder, böylece enflamatuar süreçleri azaltır (Fung ve diğerleri, 2017; Wang ve Wang, 2016; Ma ve diğerleri, 2019). Ensefalik yerleşik bağışıklık hücreleri (makrofajlar, CD8 T lenfositleri, düzenleyici T hücreleri ve CD4 T yardımcı lenfositleri) de GM tarafından ortaya çıkarılan doğuştan gelen ve edinilen yanıtlarla modüle edilir. Aslında, Th-1 ve Th-17 hücreleri tarafından bağırsak aktivasyonu beyinde lenfosit infiltrasyonunu teşvik edebilir, bunun sonucunda yerel bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve nöroinflamasyonun başlaması söz konusu olabilir. Tersine, Th-2 aracılı immün yanıtlar, interlökin-4 ve interlökin-10 üretimi yoluyla nöronal homeostaz üzerinde koruyucu bir etki gösterir (Fung ve diğerleri, 2017; Ma ve diğerleri, 2019). B lenfositleri de, streptokok enfeksiyonuyla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklarda (PANDAS) varsayıldığı gibi, humoral immün yanıtın aktivasyonu ve MSS-reaktif oto-antikörlerin üretimi yoluyla nöroinflamasyona katkıda bulunur (Fung ve diğerleri, 2017). Beyinde doğuştan gelen bağışıklık yanıtının aktivasyonu, nöronal devrelerin gelişimini, yeniden şekillenmesini ve plastisitesini teşvik etmenin yanı sıra MSS'yi olası patojenlerden veya enfeksiyonlardan korur (Abdel-Haq ve diğerleri, 2018; Sharon ve diğerleri, 2016). Periferik bağışıklık sistemi

hücrelerinin küçük bir kısmına ek olarak, yumurta sarısı kesesi eritromyeloid hattından köken alan bir dizi doğuştan gelen bağışıklık hücresi, yani astrositler, oligodendrositler ve mikroglia hücreleri beyinde bulunur (Abdel-Haq ve diğerleri, 2018; Sharon ve diğerleri, 2016). Sonuncular en çok sayıda olanlardır ve kompleman fraksiyonu aracılı fagositozdan, antijen maruziyetinden ve major histokompatibilite kompleksi tip 1 (MHC-1) yoluyla sunumdan ve pro- ve anti-inflamatuar sitokinlerin üretiminden sorumludurlar (Fung ve diğerleri, 2017). Astrositler en yaygın makroglia hücreleridir ve kan beyin bariyerinin bütünlüğünün oluşturulması ve korunması, iyon gradyan dengesinin düzenlenmesi, nörotransmitter döngüsü, serebral kan perfüzyonunun kontrolü ve nöronlara besin taşınması dahil olmak üzere çok sayıda destekleyici biyolojik işlevi yerine getirirler (Fung ve diğerleri, 2017; Ma ve diğerleri, 2019). Astrositler ayrıca nöronal uyarılabilirliği ve yeni sinaps oluşumunu düzenlemek için diğer glial hücrelerden, nöronlardan, bağışıklık ve damar hücrelerinden bilgi aktarır. Bu hücreler, beyindeki en büyük glikojen rezervini tuttukları için ensefalik metabolizma için de kritik öneme sahiptir. Mikroglial hücrelerle birlikte astrositler de bağışıklık fonksiyonları gösterir; gerçekten de bu hücreler membran TLR'lerinin ekspresyonu yoluyla Mikropla İlişkili Moleküler Modelleri (MAMP) tanır ve majör histo-uyumluluk kompleksi tip 2 (MHC-2) yoluyla bakteriyel hücreleri işler, böylece sitokinlerin üretimini aktive eder ve nöroinflammatuar süreçleri modüle eder (Fung ve diğerleri, 2017). Makro ve mikroglia hücrelerinin immünomodülatör özellikleri, doğum öncesinden itibaren hücrelerin ve nöronal bağlantıların gelişimi, homeostazı ve plastisitesini içeren süreçlere de katılır (Fung ve diğerleri, 2017; Ma ve diğerleri, 2019; Sharon ve diğerleri, 2016). Gerçekten de, embriyonik gelişim sırasında, bu hücreler yumurta kesesinden beyne göç eder; burada olgunlaşırken aynı zamanda beyin gelişimi üzerinde de etkili olurlar (Fung ve diğerleri, 2017; Ma ve diğerleri, 2019; Sharon ve diğerleri, 2016).

Burada mikroglia ve astrositler, nöronların nörogenezini, farklılaşmasını veya apoptozunu düzenleyen nörotrofik ve nörotoksik faktörler üretmenin yanı sıra akson uzunluğunu ve aşırı sinaptik bağlantıları yeniden şekillendirir. İkinci görev, kompleman ve sitokinler tarafından aktive edilen fagositoz yoluyla gerçekleştirilir (Fung ve diğerleri, 2017; Abdel-Haq ve diğerleri, 2018; Sharon ve diğerleri, 2016). Oligodendrositler sitoplazmik dallar aracılığıyla komşu nöronal hücrelerle etkileşime girer ve bilişsel işlevin gelişiminin temelini oluşturan nöronların miyelinasyonunu indükler (Sharon ve diğerleri, 2016). Yetişkinlikte, mikro ve makroglia hücreleri yalnızca bağışıklık ve homeostaz düzenleyici işlevleri yerine getirir; aslında, bu hücrelerin benzersiz dallanma morfolojisi, çevredeki

hücrelerle iletişim kuran sitoplazmik süreçlerin dinamik uzaması ve geri çekilmesi yoluyla beyin ortamının sürekli gözetimine izin verir (Fung ve diğerleri, 2017; Ma ve diğerleri, 2019). Mikroglial hücreler iki fizyolojik durum arasında gidip gelirler: ensefalik homeostazın düzenlenmesini destekleyen bir gözetim durumu ve bağışıklık tepkilerini ve doku onarımını aktive eden reaktif bir durum. Beyin dokusunda hasar meydana geldiğinde, mikroglia hücreleri hücrel süreçlerini geri çeker ve amoeboid hale gelir, ardından pro-enflamatuar sitokinler (interlökin-6, interlökin-12, interlökin-1 β ve TNF- α) ve reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit gibi oksidan moleküller üretirler. Hakaret ortadan kalktığında, bu hücreler inflamasyon olayını engelleyen ve daha fazla hücrel hasarı önleyen sitokinleri (interlökin-4, interlökin-10 ve TGF- β) salgılar (Abdel-Haq ve diğerleri, 2018). MSS'nin olgunlaşması ve gelişiminin yanı sıra mikrogliaların bir fizyolojik durumdan diğerine geçişi, sitokinler, kemokinler ve nörotransmitterlerin yanı sıra fizyolojik veya patolojik koşullar bağırsak mikrobiyal metabolitlerini içeren hem intrinsik hem de ekstrinsik faktörler tarafından düzenlenir (Abdel-Haq ve diğerleri, 2018; Ma ve diğerleri, 2019; Sharon ve diğerleri, 2016). İntrauterin gelişim sırasında BM'nin beyin gelişimi üzerindeki etkisi iyi bilinmektedir; gerçekten de maternal mikrobiyal metabolitler, bakteriyel fermantasyon ürünleri, lipopolisakkaritler ve mikrobiyal peptidoglikanlar plasental bariyeri geçebilir (Sharon ve diğerleri, 2016). Maternal bağışıklık sisteminin aktivasyonunun da doğmamış çocuğun fizyolojik, nöropatolojik ve davranışsal gelişimini etkilediği bilinmektedir (Sharon ve diğerleri, 2016). Germ free fareler veya antibiyotikle tedavi edilen hayvan modelleri, öğrenme ve hafızada nörolojik eksikliklerin yanı sıra yetişkin olarak değişmiş bilişsel durum ve duygusal davranışlar sergilemektedir (Abdel-Haq ve diğerleri, 2018; Ma ve diğerleri, 2019; Sharon ve diğerleri, 2016). Bağırsak mikroplarının ayrıca doğrudan veya dolaylı olarak mikroglia olgunlaşmasını ve işlevini destekleyen KZYA'lar yoluyla miyelinleşme sürecini ve ensefalik bağışıklık tepkisini modüle ettiği bilinmektedir; germ free farelerde mikroglial hücreler viral veya bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha az duyarlıdır (Fung ve diğerleri, 2017; Sharon ve diğerleri, 2016). Astrosit fonksiyonları da BM tarafından düzenlenir. Öbiyoz sırasında enterik mikroorganizmalar triptofandan indol üretir; bu indol astrositler tarafından ifade edilen aril hidrokarbon reseptörlerini bağlar ve anti-inflamatuar faaliyetleri uyarır (Abdel-Haq ve diğerleri, 2018). Buna karşılık, disbiyoz triptofan katabolizmasında bir azalmaya ve ardından MSS'de aril hidrokarbon reseptörlerinin aktivasyon eksikliğine yol açarak proinflamatuar TNF- α , nitrik oksit ve interlökin-6 seviyelerinin artmasına neden olur (Fung ve diğerleri, 2017).

2.6. Bağırsak Fizyolojisi ve Sıkı Bağlantılar

Bağırsak, çevre ile konakçı arasındaki en büyük arayüzü temsil eden tek bir epitel hücre tabakası ile kaplıdır. Bağırsak mukozasının yapısal düzenlemesi, bağırsak lümeninin içeriğinin koordineli bir şekilde gözetimi için epitel hücreleri ve altındaki bağışıklık sistemi arasında çok yakın çapraz bir bağ olduğunu göstermektedir. Bağırsak mukozası, besinlerin ve iyonların emilimi, sıvıların salgılanması ve lümeninde bulunan mikroorganizmalar, toksinler ve diyet antijenlerinden korunma arasındaki dengeyi sağlamakla görevlidir. Epitel hücreleri sıkı bağlantılar, adherens bağlantıları ve desmosomlar tarafından bir arada tutulur (Farquhar ve Palade, 1963). Sıkı bağlantılar, bağırsak epitelyal antijen geçişinin hem fizyolojik hem de patolojik düzenlenmesinde rol oynayan dinamik yapılardır (Turner, 2009). Sıkı bağlantılar, ilk olarak 1963'te Farquhar ve Palade tarafından tanımlanan hem komşu epitel hem de endotel hücrelerini birbirine bağlayan en apikal bağlantı kompleksi ve oklüdin, klaudinler, (Furuse ve diğerleri, 1998) bağlantı adezyon molekülleri (JAM), (Martin-Padura ve diğerleri, 1998) triselülin (Ikenouchi ve diğerleri, 2005) ve angulinler (Higashi ve diğerleri, 2013) dahil transmembran proteinlerden (Furuse ve diğerleri, 1993) oluşur. Bu transmembran proteinler, kendi aralarında (hem homofilik hem de heterofilik etkileşimler) ve aktin hücre iskeletine bağlı olan zonula okludinler (ZO'lar) dahil olmak üzere hücre içi yapı iskelesi proteinleri ile etkileşime girer. Okludinler, claudinler, Junctional Adhesion Molecul (JAM) ve tricellulin'in hücreler arasında ve ZO'larla etkileşimi, sıkı bağlantının bütünlüğünü korur ve moleküllerin paraselüler boşluktan geçişini kontrol eder (Sturgeon ve Fasano, 2016).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) (Mielants ve diğerleri, 1991), çölyak hastalığı (ÇH), (Fasano, 2011) irritabl bağırsak sendromu (IBS), (Camilleri ve Gordon, 2007) multipl skleroz (MS), (Yacyshyn ve diğerleri, 1996) romatoid artrit (RA), (Mielants ve diğerleri, 1991) tip-1diyabet (T1D), (Mooradian ve diğerleri, 1986) astım, (Hijazi ve diğerleri, 2004) nekrotizan enterokolit (Bergmann ve diğerleri, 2013) ve otizm spektrum bozuklukları (OSB) (D'Eufemia ve diğerleri, 1996) dahil olmak üzere çok sayıda kronik yangısal hastalığın bağırsak geçirgenliğinde değişikliklere neden olduğu tanımlanmıştır. Normal fizyolojik koşullar altında, bağırsak epitelinden geçen antijenlerin çoğunluğu (%90) transselüler yoldan geçer. Transselüler yol düzenlenir ve antijenlerin lizozomal bozulmaya uğrayarak immünojenik olmayan küçük peptitlere dönüşmesine yol açar. Proteinlerin geri kalan %10'u,

antijenik toleransa yol açan intestinal sıkı bağlantı modülasyonu yoluyla sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir antijen kaçacağı olarak tam bozulmamış proteinler veya kısmen sindirilmiş peptitler olarak paraselüler yolla epitelyumu geçer (Fasano, 2011). Bağırsak epiteli, konakçı ve çevre arasında bir arayüz sağlayan en büyük mukozal yüzey olduğundan, bağırsak mukozası yoluyla uygunsuz antijen trafiği söz konusu olabilir (Sturgeon ve Fasano, 2016).

2.7. Zonulin

Hücreler arasında bulunan sıkı bağlantıların yapısı ve fonksiyonu ile ilgili son yıllarda birçok yeni keşif yapılmıştır fakat çalışma mekanizmaları halen daha tam olarak anlaşılammıştır (Fasano, 2011). *Vibrio cholerae* tarafından hazırlanan sıkı bağlantı yeterliliğine etki eden bir enterotoksin olan zonula okludens toksinin keşfi (Zot), karmaşık bir yapısı olan enterik paraselüler yol modülasyonuna ışık tutmaktadır. Zot yapısal işlev analizi, toksinin COOH-terminal bölümünün (ΔG olarak adlandırılan) spesifik proteaz aktive edici reseptör (PAR)2 bağlanmasında ve hücre içi sıkı bağlantıların geri dönüşlü açılmasına neden olan hücre içi sinyalin aktivasyonunda rol aldığını göstermiştir (Di Pierro ve diğerleri, 2001; Fasano, 2008). Afinite ile saflaştırılmış anti-Zot antikoru ve Ussing chamber deneyi kombinasyonu, zonulin adı verilen intestinal bir Zot homologunun tanımlanmasına izin vermiştir (Fasano ve diğerleri, 2000; Wang ve diğerleri, 2000). İnsan bağırsak kadavralarından izolasyon, zonülinin, insan dışı primat bağırsak epitelindeki bağırsak geçirgenliğini artıran 47-kDa bir protein olduğunu ortaya koymuştur (Wang ve diğerleri, 2000). Zonulin, yapısal olarak *Vibrio cholerae*'nin zonula okludens toksinine benzer bir ökaryotik proteindir. İnce bağırsak sıkı bağlantılarının (tight junction) açılmasında önemli bir rol oynar (Klaus ve diğerleri, 2013). Zonulinin intestinal doğal immünite ile ilgili olduğu (El Asmar ve diğerleri, 2002) ve sıkı bağlantı disfonksiyonunun primer defekt gibi görüldüğü crohn hastalığı ve tip 1 diyabet (T1D) dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalıkta yükseldiği gözlenmiştir (Clement ve diğerleri, 2003; Drago ve diğerleri, 2006; Fasano ve diğerleri, 2000; Sapone ve diğerleri, 2006).

Birçok mikroorganizmanın, hücre iskeletiyle bağlantılı yapı ve sıkı bağlantı fonksiyonunu da içeren epitel hücreleri üzerinde geri dönüşümsüz bir şekilde sitopatik bir patolojik etki gösterdiği gösterilmiştir. Bu bakteriler ya direkt olarak Enteropathogenic Escherichia coli (EPEC) ya da toksinlerin hazırlanması yoluyla (*Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*) bağırsak geçirgenliğini değiştirir (Fasano, 1999). *Vibrio cholerae* tarafından hazırlanan Zot için sıkı bağlantı geçirgenliğinin düzenlenmesi adına daha fizyolojik bir mekanizma ileri sürülmüştür (Baudry ve diğerleri, 1991; Fasano ve diğerleri, 1991).

Vibrio cholerae için bir aşı geliştirirken yapılan araştırmalar, araştırmacıları hücre içi sıkı bağlantıları geri dönüşümlü şekilde açılabilen bir enterotoksin olan zonula okludens toksin'in (Zot) keşfine götürmüştür (Fasano ve diğerleri, 1991). Daha sonraki araştırmalar, paraselüler yolun regülasyonunda yer alan Zot tarafından tetiklenen sinyalleme kademelerinin karmaşıklığının fark edilmesine neden olmuştur (Fasano ve diğerleri, 1995). *Vibrio cholerae* tarafından üretilen sıkı bağlantı noktalarını geri dönüşümlü olarak açan bir enterotoksin olan Zot'un keşfi, bağırsak epitelyal paraselüler yolunu düzenleyen karmaşık mekanizmalara ilişkin anlayışımızı artırmıştır (Fasano ve diğerleri, 1991). Zot, bir protein kinaz C bağımlı mekanizma yoluyla sıkı bağlantı komplekslerinin parçalara ayrılmasına yol açan hedef hücrelerin aktin polimerizasyonuna neden olur (Fasano ve diğerleri, 1995). İmmünofloresan çalışmalar, Zot'un jejunum ve distal ileumda en yüksek bağlanma ile gastrointestinal yolu boyunca epitelyal hücrelerle etkileşime girebildiğini ve ayrıca villustan kripte eksenine doğru azaldığını göstermiştir (Fasano ve diğerleri, 1997a). Bu bağlanma çalışmaları, bağırsak boyunca Zot'un bölgesel etkisi hakkındaki verileri doğrulamaktadır. Bu bağlanma dağılımı, farklı bağırsak epitelyal bariyer duyarlılığı ve Zot'un intestinal geçirgenlik üzerindeki bölgesel etkisiyle birlikte villus eksenine boyunca meydana gelen aktin reorganizasyonu ile çakışmaktadır (Fasano ve diğerleri, 1995, 1997b; Marcial ve diğerleri, 1984). Bu birleştirilmiş veriler Zot'un sıkı bağlantı noktalarını hızlı, geri dönüşümlü ve tekrarlanabilir bir şekilde düzenlediğini ve muhtemelen paraselüler yolun fizyolojik modülasyonu sırasında etkin olan hücre içi sinyalleri aktive ettiğini göstermiştir. Bu gözleme dayanarak, Zot'un, işlevsel ve immünolojik olarak ilişkili bir epitelyal sıkı bağlantı endojen modülatörünün etkisini taklit edebileceği varsayılmıştır (Fasano, 2011).

Zot tarafından aktive edilen ve sıkı bağlantı modülasyonuna yol açan hücre içi sinyallemenin karmaşıklığı göz önüne alındığında, toksinin epitelyal sıkı bağlantıları düzenleyebilen endojen bir proteini taklit edebileceği hipotezi öne sürülmüştür. Ussing

chamber deneyleri ve anti-Zot antikoları, zonulin olarak adlandırılan, Zot'un bir ~47 kDa insan analogunun tanımlanmasına neden olmuştur (Fasano ve diğerleri, 2000). Hücre dışı çalışmalar, endojen insan zonulininin jejunum ve ileumdaki geçirgenliği artırabildiğini göstermektedir (Wang ve diğerleri, 2000).

2.8. SARS CoV-2'nin Sinir Sistemi ve Zonulin ile İlişkisi

Kompleman sisteminin aktivasyonu, konakçının doğuştan gelen bağışıklık sisteminin herhangi bir yabancı enfeksiyona karşı verdiği ilk tepkidir, SARS-CoV-2 enfeksiyonu da buna bir örnektir. Bununla birlikte, kontrolsüz kompleman aktivasyonu zarar verici olabilir. Bu da muhtemelen COVID-19 hastalarında diğer organları etkileyen klinik komplikasyonları başlatmaktadır (Noris ve diğerleri, 2020). Zonulin, hem in vitro hem de in vivo olarak, artan nötrofil ve sitokin birikimi ile akut akciğer hasarını ilerleten kompleman C3 ve C5 bileşenlerinin aktivasyonunu indüklemektedir (Rittirsch ve diğerleri, 2013). Bununla ilgili olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında, tamamlayıcı bileşen C3'ün aktivasyonunun akut hipoksi ve akut solunum yolu hastalığı sendromunu şiddetlendirdiğini ve COVID-19 hastalarından alınan akciğer biyopsilerinde C3-C5 komplemanlarının bol miktarda bulunduğu belirtilmektedir (Risitano ve diğerleri, 2020). Nörotropik solunum viruslerinin MSS'ye girişi için iki ana yol ileri sürülmüştür: bunlar retrograd nöronal yol ve hematojen yoldur. Retrograd nöronal yolda, virusler periferik ve / veya MSS'deki nöron hücre gövdelerine ulaşmak için retrograd aksonal taşımaya maruz kalmaktadır. Hematojen yoldan virusler, kan beyin bariyerinin endotel hücrelerini, koroid pleksusun kan beyin omurilik sıvısı bariyerinin epitel hücrelerini enfekte ederek veya alternatif olarak MSS'ye enflamatuar hücreleri kullanarak erişim sağlarlar (Desforgues ve diğerleri, 2019).

Son zamanlarda, SARS-CoV-2 nöroinvazyonunun gastrointestinalden vagal afferentler yoluyla meydana gelebileceği öne sürülmüştür ve bu, hastalığın patogenezinde bağırsak-beyin ekseninin rolünü vurgulamaktadır (Esposito ve diğerleri, 2020). Bağırsak-beyin eksenini, MS, epilepsi ve inme gibi nöroinflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer almıştır (Buscarinu ve diğerleri, 2019). Enterik sinir sistemi, majör histokompatibilite kompleksi sınıf II'yi ifade eden enterik glial hücrelerle güçlü bir şekilde birbirine bağlıdır ve bu nedenle bağırsakla ilişkili lenfoid dokunun immün hücreleri için antijen sunan hücreler olarak işlev görür. Viral enfeksiyon tarafından aktivasyon üzerine bağırsakla ilişkili lenfoid

doku immün yanıtları başlatır, endotel geçirgenliğinde artışlar ve daha yüksek IL-6 seviyeleri ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınmasını sağlar. COVID-19 kaynaklı sitokin fırtınasında gözlemlendiği gibi akut hipoksi ve akut solunum yolu hastalığı sendromuna katkıda bulunur (Esposito ve diğerleri, 2020; Mehta ve diğerleri, 2020). Esposito vd., SARS-CoV-2 ile ilişkili diyare ve gastrointestinal işlev bozukluğunun, gastrointestinal COVID-19'un patogeneğinde enterik sinir sistemi/enterik glial hücrenin dahil edilmesinin olası bir belirteci olduğunu öne sürmektedir (Esposito ve diğerleri, 2020). Ek olarak Kumar ve arkadaşları, bağırsak ACE2'yi COVID 19'un sindirim semptomlarında yer alan temel bir giriş faktörü olarak ileri sürmüşlerdir (Kumar ve diğerleri, 2020). Dolayısıyla bağırsak, viruslerin ya doğrudan nöroinvasyon yapabileceği ya da dolaylı olarak immünolojik olarak enterik sinir sistemini hazırlayarak bağırsak vagal afferentleri aracılığıyla MSS'ye doğru yükselen bir yol elde edebileceği bir geçit olarak kullanılabilir. SARS-CoV-2'nin tasarlanmış insan kan damarı organoidlerini in vitro olarak doğrudan enfekte ettiği gösterilmiştir. Ayrıca beyin kapiller endotelinde aktif olarak endotel hücrelerini geçen viral benzeri partiküller gözlenmiştir (Monteil ve diğerleri, 2020; Paniz-Mondolfi ve diğerleri, 2020). Bu, SARS-CoV-2'nin beyne ulaşması için en olası yolun hematogen yol olduğunu düşündürür. Tüm bu verileri bir arada değerlendirildiğinde ve sonuçlar doğrultusunda zonulin'in aşırı ekspresyonunun neden olduğu artan bağırsak geçirgenliğinin SARS-CoV-2 için bir giriş kapısı açtığı ileri sürülmektedir. Bu yolla virus kan dolaşımına veya lenfatik sisteme ulaşır, kan veya lenfatik damarların endotel hücrelerini enfekte eder, yerel dokuları enfekte eder ve daha sonra MSS dahil birçok organa yayılmaktadır (Llorens ve diğerleri, 2021).

Kan beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırmak, çok sayıda virus tarafından kullanılan ortak bir hasar mekanizmasıdır (Idris ve diğerleri, 2019; Robinson ve diğerleri, 2020). İntestinal epitel bariyer ve kan beyin bariyeri, sırasıyla epitel ve endotel hücreleri tarafından oluşmuştur. Her iki bariyer de benzerlikler göstermektedir. Her ikisi de enterik sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi ile bağlantılı glial hücrelerle etkileşimlerle düzenlenir, hücreleri sıkı bağlantılarla kapatılır ve dış uyaranlarla bozulmaya karşı hassastır (Daneman ve diğerleri, 2009). Kan beyin bariyerinin bozulması, inme, epilepsi, MS, beyin enfarktüsü veya beyin kanaması gibi nörolojik hastalıklar dahil olmak üzere çok sayıda beyin hastalığının patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (Zlokovic, 2008). Kan beyin bariyerinin bozulması, plazma faktörlerinin beyne sızması, endotelial perisit etkileşiminin bloke edilmesi, glial hücrelerin aktivasyonu ve beyin dokusuna immün hücre göçünün indüklenmesi yoluyla beyin iltihabına neden olmaktadır. Öte yandan beyin iltihabı, bazal membranın

proteinazlar tarafından sindirilmesi ve kan beyin bariyeri hücrelerinin hasar alması yoluyla bu bariyerin bozulmasını kolaylaştırır (Sweeney ve diğerleri, 2019).

Nörolojik bozukluğu olan COVID-19 hastalarında, nörolojik bozukluğu olmayan COVID-19 hastalarına kıyasla hastane içi ölüm riskinin arttığı ve eve taburcu olma oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir (Losy, 2020). SARS CoV-2 için diğer reseptör türleri veya hücresel girişi, sinir hücreleri veya dokularında kabul edilmiştir (Radzikowska ve diğerleri, 2020). Fantini ve çalışma arkadaşları, yapısal ve moleküler yaklaşımların bir kombinasyonunu kullanarak, SARS-CoV-2'nin spike proteininin N-terminal alanının ucundaki gangliosid bağlayıcı alanın yanı sıra konak hücre yüzeyindeki glikoproteinlere bağlı sialik asitlerin de SARS-CoV-2 için ek bir hücresel giriş görevi görebileceğini göstermiştir (Fantini ve diğerleri, 2020). Bazı ipuçları, zonulinin SARS CoV-2 enfeksiyonunun nörolojik belirtilerinde rol oynama olasılığına işaret etmektedir: zonulin, kan beyin bariyerinin bozulması boyunca beyinde etkili olabilir. Bu olasılığa destek, zonulinin kan beyin bariyerinin artan geçirgenliği ile ilişkili olduğunu gösteren zonulin agonist peptidi AT-1002'yi kullanan yakın tarihli bir rapordan kaynaklanmaktadır (Bocsik ve diğerleri, 2016). Kompleman sisteminin aşırı aktivasyonu da bu bariyerin geçirgenliğinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu, G proteinine bağlı reseptörü aracılığıyla C5 sinyalini içeren nöroinflamatuvar hastalıklar durumudur (Jacob ve Alexander, 2014). Ayrıca yukarıda belirtildiği gibi zonulin kompleman sisteminin C3 ve C5 bileşenlerinin aktivasyonunu indükleyebilir (Rittirsch ve diğerleri, 2013). Zonulinin aşırı ekspresyonu ve fonksiyonelliği için gerekli olan Toll-like receptor 4 (TLR4) ve protease-activated receptor 2 (PAR2), nöronal ve glial hücrelerde eksprese edilir ve inflamatuvar bir bileşenle nörodejeneratif hastalıkların gelişmesinde ve ilerlemesinde rol alırlar (Widera ve diğerleri, 2019). Ayrıca, zonulin için insan beyni reseptörü, ilginç bir şekilde yukarıda SARS-CoV-2 için varsayılan yeni reseptör olan birden fazla sialik asit kalıntısı (Lu ve diğerleri, 2000) içeren bir glikoproteindir. Karyekar ve arkadaşları tarafından yapılan ve bir zonulin analogunu (kolerik bir toksin olan Zot olarak adlandırılır) inceleyen dikkate değer bir in vitro çalışma, reseptörünün beyin kılcal damarlarının endotelinde de ifade edilebileceğini ve in vivo olarak sıkı bağlantıları parçalayabileceğini öne sürmüştür (Karyekar ve diğerleri, 2003). Bu kanıtlar bir araya getirildiğinde, virusün neden olduğu nörolojik semptomatolojiden sorumlu olası bir mekanizma ortaya çıkmaktadır: virusün hematojen yolla beyne geldikten sonra bu, zonulin reseptörüne bağlanır ve zonulin ekspresyonunu aktive eder. Zonulin beyin dokusu tarafına salgılanacak, reseptörüne (PAR2) bağlanacak, sıkı bağlantıların parçalanmasına neden

olacak, kan beyin bariyerini bozacak ve sonuç olarak virusün beyne girişine izin verecektir. Öte yandan, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında beyinde zonulinin aşırı ekspresyonu da intestinal epitel bariyer bozulmasına bağlı olabilir ve bu da beyin kılcal damarlarına ulaşabilen kan dolaşımına sitokinlerin daha fazla salgılanmasıyla sonuçlanabilir. Fizyolojik koşullar altında, çoğu sitokin, etkilerini salgılama bölgelerinde yerel olarak uygulasa da, patolojik koşullar altında yüksek seviyeleri kan dolaşımına salgılanır, sistemik tepkilere aracılık etmek için distal hücrelere endokrin bir şekilde hareket eder (Silva ve Lobo, 2020). COVID 19 hastalarında yüksek düzeyde IL-6 sitokini bulunduğundan (Liu ve diğerleri, 2020) ve zonulin promotörü bu sitokinin kontrolü altında olduğundan (Oliviero ve Cortese, 1989), beyindeki zonulin aşırı ekspresyonu da beyin kılcal damarlarındaki IL-6 varlığıyla ilişkili olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Küçük Hayvan Kliniğine muayene amacıyla getirilen ve KDV'li olduğu belirlenen 20 hasta köpek ve sağlıklı, aşılama veya kontrol amacıyla getirilen 10 sağlıklı köpek olmak üzere toplamda 30 hayvan (1-8 yaş) çalışmaya dahil edildi. Enfekte ve sağlıklı gruplara ayrılan hayvanların plazma zonulin seviyeleri belirlendi.

Çalışma kapsamında kullanılması planlanan hayvanların araştırmaya dahil edilmesi ve araştırmadan çıkarılması kriterleri genel olarak;

Kanın distemper virus ile ilişkili klinik ve patolojik değişikliklere sahip olan (nöbetler, görsel yetmezlik, duyuşal yetmezlik, generalize lenf büyümesi, serebellar bulgular, parezis, kaslarda kasılmalar, hiperkeratozis gözlenen ve sağlıklı gruplarda ise 1 yaşın üstünde olan, en az üç kez karma aşıları veya yıllık rapelleri yapılmış, düzenli olarak iç-dış parazit ilaç uygulaması yapılan, klinik ve laboratuvar parametrelere göre sağlıklı görülen ve Leishmania ve diğer protozoal hastalıklar ile enfekte olmayan köpeklerden çalışma kapsamına alınmıştır.

Sekiz yaş üzerinde (geriatrik olması ve sistemik hastalıklara yatkın olması) olmayan, KDV'nin yanında hiperadrenokortizm, diabetes mellitus ve hipotiroidizm gibi metabolik ve diğer protozoal hastalıklar ile birlikte herhangi bir ko morbiditesi olmamak gibi genel kriterlerin yanında, gebe ve laktasyon döneminde olan, kronik karaciğer hasarı veya konjestif kalp yetmezliği olan, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri, α 1-blokerler, hidralazin, spironolakton, β -blokörler, tiyazid ve loop diüretikleri gibi antihipertansif ajanlar alan, sekonder sistemik hipertansiyonu indüklediği bilinen ilaçlarla (örn. glukokortikoidler, fenilpropanolamin, toracenib fosfat) tedavi gören ve dilate kardiyomyopati, perikardiyal efüzyon, konjenital kalp hastalığı, orta-şiddetli mitral kapak yetersizliği ve orta-şiddetli aort kapak yetersizliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyerek çıkarılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Örneklemeye İşlemleri

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniklerine teşhis ve sağaltım amacı ile getirilen Distemper hastalığı şüphesi bulunan köpeklerden anamez ve klinik muayene bulguları elde edildikten sonra örneklemeye işlemlerine geçildi. Bu kapsamda köpeklerden tekniğine uygun olacak şekilde *V. cephalica antibrachii* üzerinden kan örnekleri toplamda 5 mL olacak şekilde lityum heparin ihtiva eden vakumlu tüpler içerisine aktarıldı ve klinik muayene kapsamında yapılacak olan analizler için laboratuvar ortamına gönderildi.



Resim 1. Kan örneği alma işlemi.

3.2.2. Laboratuvar Analizleri

Fakültemiz araştırma uygulama hastanesi merkez laboratuvarına rutin kan analizleri için gönderilen kan örneklerinden gerekli değerlendirmeler yapıldıktan sonra örnekler santrifüj işlemine tabi tutuldu ve 3000 rpm/dk olacak şekilde 15 dakika santrifüj (Hettich, Almanya) edilerek plazma örnekleri elde edildi. Plazma örnekleri ependorf tüplere çift numune olacak şekilde ayrıldı ve -80 °C de analiz edilinceye kadar saklandı.

Klinik tanı açısından hematolojik ve biyokimyasal analizler ile şüpheli tanı konulan söz konusu hastalar kesin tanının konulması amacı ile hızlı immunokromotografik test yöntemleri kullanılarak hasta başında köpek distemper hastalığı yönü ile değerlendirildi ve tanı kesinleştirildi. Örneklemeye işleminin yapılması planlanan ve çalışmaya dahil edilecek olan hayvanların klinik değerlendirmelerinde yalnızca sinirsel bulgu gösterenler yer aldı.



Resim 2. Hızlı immunokromotografik test.

3.2.3. Zonulin Analizi

3.2.3.1. Test Hazırlığı

Elisa kiti 30 dakika önceden buzdolabından çıkarılarak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Oda sıcaklığına gelmesinin ardından test işlemi başlatıldı. Konsantre yıkama solüsyonu çift damıtılmış su (1:25) ile seyreltildi. Canine zonulin iyofilize standart numuneye

1.0 ml standart seyreltici eklendikten sonra 30 dakika bekletildi. Numunenin tamamen çözünmesinin ardından yavaşça karıştırıldı ve gerektiği kadar seyreltme işlemi yapıldı. Yedi adet temiz tüp sırayla etiketlendi ve her tüpe 300 µL standart numune seyreltici kondu. İkinci tüpten üçüncü tüpe 300 µL seyreltici pipetlendikten sonra iyice karıştırıldı. Daha sonra ikinci tüpten üçüncü tüpe 300 µL seyreltici pipetlendi ve iyice karıştırıldı. Yukarıdaki adımlar son tüpe kadar tekrar edildi. Sekizinci tüpte standart numune dilüsyonu negatif kontrol olarak belirlendi. Biyotinlenmiş Köpek Zonulin antikör çözeltisi oluşturmak için konsantre biyotinlenmiş antikoru (1:100) seyreltmek amacıyla antikör seyreltici kullanıldı. Enzim-konjugat sıvısı hazırlamak için konsantre enzim-konjugatı, enzim-konjugat seyreltici (1:100) ile seyreltildi ve enzim-konjugat sıvısı oluşturuldu. Renk reaktifi sıvısı, renk reaktifi A ve renk reaktifi B ile 9:1 oranında hazırlandı.

3.2.3.2. Testin Yapılışı

Oda sıcaklığına gelen poşetten şeritler çıkarılarak ilgili kuyucuklara örnekler veya farklı konsantrasyonlarda canine zonulin standart numuneleri her kuyu için 100 mikrolitre olacak şekilde kondu. 0 nanogram/mililitre kuyucuk standart seyreltici eklendi. Reaksiyon kuyuları yapışkan bantlarla örtüldü, kuluçka cihazında 37 °C'de 90 dakika kuluçka işlemi yapıldı. Otuz dakika önceden Biyotinlenmiş canine zonulin antikör sıvısı hazırlandı. Elisa plakası 2 defa yıkandı. Biyotinlenmiş canine zonulin antikör sıvısı her kuyucuğa her biri için 100 mikrolitre olacak şekilde eklendi. Reaksiyon kuyuları yapışkan bantlarla kapatıldıktan sonra, kuluçka makinesinde 37°C'de 50 dakika kuluçka işlemi yapıldı. 30 dakika önceden Enzim-konjugat sıvısı hazırlandı. Elisa plakası 3 deefa yıkandı. Her biri için 100 mikrolitre boş kuyucuklar hariç her kuyucuğa enzim-konjugat sıvısı kondu. Reaksiyon kuyuları yapışkan bantlarla örtüldü, kuluçka makinesinde 37°C'de 60 dakika kuluçka işlemi yapıldı. Elisa plakası 5 defa yıkandı. Bireysel kuyuya 100 mikrolitre Renk Reaktifi sıvısı eklendi, 37°C'de karanlık inkübatörde kuluçkalama işlemi yapıldı. Yüksek konsantrasyonlu standart eğri için renk koyulaştığı zaman ve renk gradyanı belli olduğunda, tarama işlemi durduruldu. Kromojenik reaksiyon 30 dakika içinde kontrol edildi. Bireysel kuyucuğa ve kör kuyucuğa 100 mikrolitre Renk Reaktifi C eklendi. İyice karıştırıldı ve absorbans değeri (450 nm) 10 dakika içinde okundu.

Her numune ve numunenin absorbans değeri, boş kuyunun değerinden çıkarıldı. Standart eğri manuel olarak çizildi. Numunelerin konsantrasyon değeri absis ve absorbans değeri okumaları dikey koordinat olarak alındı. Standart örneğin her bir koordinat noktasını bağlamak için düz çizgi kullanıldı. Sonucu analiz etmek ve hesaplamak için profesyonel eğri yazılımı kullanıldı.

3.2.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma kapsamında elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri ve normalite testleri gerçekleştirildi. Bu kapsamda tanımlayıcı istatistiklerden elde edilen veriler tablollaştırılarak sunuldu. Shapiro-Wilk testi ile normal dağılım göstermeyen veriler belirlendi. Bu kapsamda Logaritmik transformasyon işlemleri gerçekleştirilmesine rağmen verilerin normal dağılmadığı belirlendi. Gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm analizler SPSS 22.0 (IBM, Amerika) programı yardımı ile gerçekleştirilerek p değerinin 0,05 den büyük olduğu durumlarda farklar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

4.1.1. Demografik Bulgular

Çalışma kapsamına alınan köpeklerin demografik verileri ilgili Tablo 1’de sunuldu.

Tablo 1. Enfekte ve sağlıklı köpeklerin demografik verileri.

Hasta No	Yaş	İrk	Cinsiyet	Sağlıklı No	Yaş	İrk	Cinsiyet
1	3	Melez	Dişi	1	3	Melez	Erkek
2	1	Melez	Erkek	2	3	Melez	Dişi
3	1	Melez	Erkek	3	2	Fransız Bulldog	Erkek
4	2	Melez	Dişi	4	5	Golden Retriever	Erkek
5	1	Melez	Erkek	5	4	Av Köpeği	Dişi
6	4	Melez	Dişi	6	3	Labrador Retriever	Dişi
7	2	Melez	Erkek	7	7	Melez	Dişi
8	2	Melez	Dişi	8	8	Melez	Erkek
9	1	Melez	Dişi	9	1,5	Melez	Erkek
10	2	Melez	Dişi	10	3	Pomeranian	Erkek
11	3	Melez	Erkek				
12	1	Melez	Dişi				
13	6	Melez	Dişi				
14	4	Melez	Erkek				
15	4	Melez	Dişi				
16	1	Melez	Dişi				
17	1	Melez	Erkek				
18	1	Melez	Erkek				
19	1	Melez	Dişi				
20	2	Melez	Erkek				

4.1.2. Olgulara Ait Klinik Bulgular

Tez çalışması sürecinde, sağlıklı kontrol grubuna ait köpeklerin (n=10) bilimsel standartlara uygun klinik belirtileri ve laboratuvar referans değerleri incelenmiş, fiziksel muayene ve hemogram analizleri kullanılarak sağlıklı oldukları belirlenmiştir. Tez çalışmasının hasta grubunda (n=20) ise kontrol grubundaki hayvanlarda gözlemlenmeyen ancak hasta grubunda ortaya çıkan klinik bulgular, Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Enfekte köpeklerde gözlenen klinik bulgular.

Hasta No	Letarji	Oküler Akıntı	Nazal Akıntı	Öksürük	Dispne	Anoreksi	Kusma	Diyare	Miyoklonus
1	-	-	-	+	+	-	-	-	+
2	-	+	+	+	+	+	-	-	+
3	-	-	-	-	-	+	-	-	+
4	+	+	+	-	+	+	+	+	+
5	+	-	-	-	+	+	-	-	+
6	+	+	+	-	-	-	-	-	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	-	-	+	-	+
9	-	-	-	-	-	-	-	-	+
10	+	-	-	-	-	-	+	-	+
11	-	-	-	+	+	-	-	+	+
12	-	-	-	+	-	-	-	-	+
13	-	+	-	-	-	-	-	+	+
14	+	-	-	+	-	-	+	-	+
15	-	+	+	-	-	-	-	-	+
16	+	-	-	-	-	+	-	-	+
17	+	+	+	+	+	+	-	-	+
18	-	-	-	-	-	-	-	-	+
19	+	+	+	-	-	+	-	+	+
20	-	+	+	+	+	-	-	-	+
	10	10	9	9	8	8	5	5	20
+ = Klinik Semptom Gösteren					- = Klinik Semptom Göstermeyen				

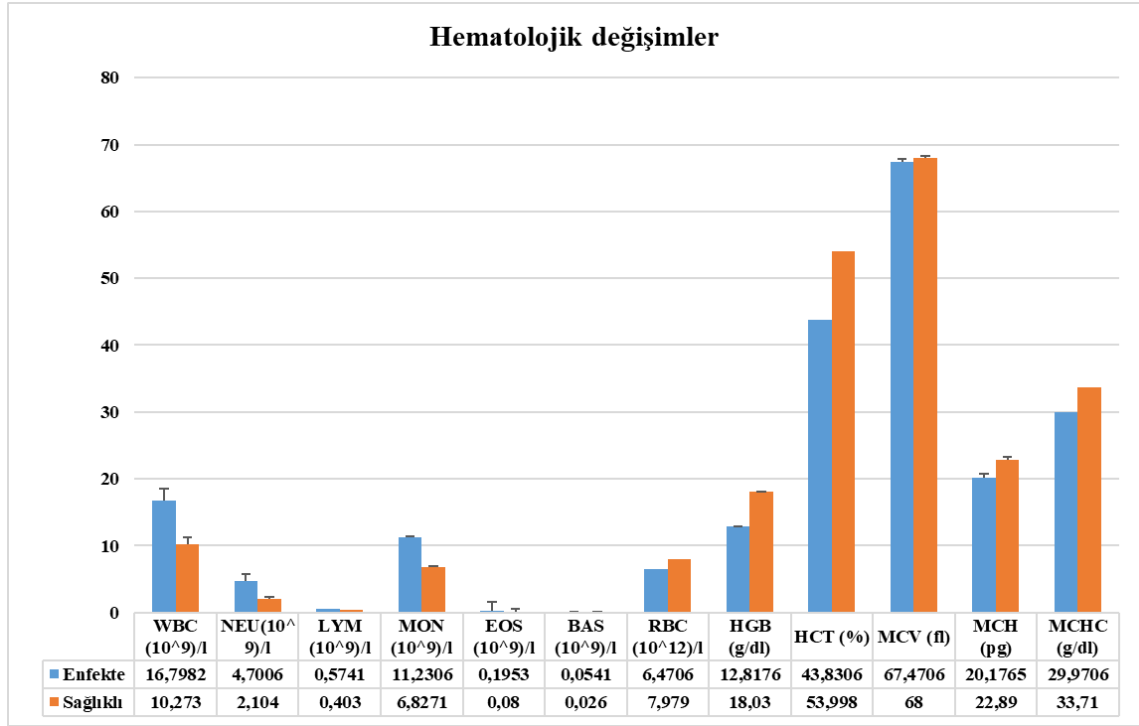
Hasta grubundaki (n=20) olguların 10'unda letarji ve oküler akıntı gözlemlenirken, 9'unda nazal akıntı ve öksürük gözlemlendi. Sekiz köpekte dispne ve anoreksi semptomları gözlemlenmiş olup, 5'inde kusma ve diyare görüldü. Miyoklonus tüm olgularda mevcuttu. Letarjinin, oküler akıntı ile (n=10) en sık görülen klinik belirtiler arasında olduğu belirlendi. Kusma ve diyare bulguları (n=5), diğer klinik bulgulara oranla daha az görüldü.

Tablo 3. Çalışma kapsamına alınan enfekte ve sağlıklı köpeklerin hematolojik değer ortalamaları.

Parametre	Enfekte $\bar{X} \pm SH$	Sağlıklı $\bar{X} \pm SH$	<i>P</i> değeri
WBC (10^9)/L	16,80 \pm 1,69	10,27 \pm 0,95	0,01
NEU (10^9)/L	4,70 \pm 1,06	2,10 \pm 0,17	0,155
LYM (10^9)/L	0,57 \pm 0,09	0,40 \pm 0,07	0,286
MON (10^9)/L	11,23 \pm 1,40	6,83 \pm 0,53	0,049
EOS (10^9)/L	0,20 \pm 0,04	0,08 \pm 0,01	0,422
BAS (10^9)/L	0,05 \pm 0,01	0,03 \pm 0,004	0,948
RBC (10^{12})/L	6,47 \pm 0,36	7,98 \pm 0,29	0,022
HGB (g/dL)	12,82 \pm 0,57	18,03 \pm 0,46	0,001
HCT (%)	43,83 \pm 2,58	54,00 \pm 1,96	0,017
MCV (fl)	67,47 \pm 0,87	68,00 \pm 2,37	0,914
MCH (pg)	20,18 \pm 0,43	22,89 \pm 1,11	0,024
MCHC (g/dL)	29,97 \pm 0,71	33,71 \pm 1,37	0,024
PLT (10^9)/L	322,86 \pm 30,34	302,70 \pm 37,40	0,681
MPV (fl)	9,86 \pm 0,26	9,78 \pm 0,48	0,475
PCT (%)	0,30 \pm 0,02	0,29 \pm 0,03	0,619

Sağlıklı ve distemper ile enfekte olmuş yalnızca sinirsel bulgular gösteren köpeklere ait hematolojik değerler incelendiğinde enfekte köpeklerin WBC sayılarının sağlıklı grupta bulunanlara göre anlamlı derecede ($p=0,01$) yüksek olduğu belirlendi. Bununla birlikte beyaz küre hücrelerinde LYM sayılarında da benzer şekilde anlamlı artışların olduğu belirlendi. Nötrofil sayılarındaki değişimlerin ise enfekte köpeklerde istatistiksel olarak bir farklılık göstermediği ancak sağlıklı köpeklere kıyasla yüksek olduğu tespit edildi. Kırmızı kürenin belirleyicileri arasında bulunan parametrelerden RBC, HCT ve HGB düzeylerinde ise sağlıklı grupta bulunan köpeklerin değişen derecelerde istatistiksel öneme sahip düzeyde enfekte köpeklere göre yüksek seyir eden bir yansımalarının bulunduğu belirlendi (Tablo 3.). Söz konusu parametrelere paralel olarak MCH ve MCHC düzeylerinin de ($p=0,024$) düzeyinde anlamlı derecede sağlıklı köpeklerde enfekte köpeklere kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi. Trombosit ve trombosit indekslerindeki değişimlerin ise istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi.

Tablo 4. Çalışma kapsamına alınan enfekte ve sağlıklı köpeklerin hematolojik değer ortalamaları.



Tablo 5. Enfekte ve sağlıklı köpeklerde plazma zonulin seviyeleri.

Parametre	Enfekte	Sağlıklı	
Zonulin (ng/mL)	Ortalama	22,6	2,06
	Standart Hata	1,38	0,41
	CI (%95)	19,7 - 25,5	1,14 - 2,98
	p değeri	0,001	

Sağlıklı ve enfekte köpeklerde plazma zonulin seviyeleri incelendiğinde hastalıktan değişen derecede etkilenmiş köpeklerin zonulin seviyelerinin sağlıklı köpeklere kıyasla ($p < 0,001$) anlamlı düzeyde yüksek seyrettiği belirlendi (Tablo 5). Enfekte köpeklerde ortalama plazma zonulin seviyesi $22,6 \pm 1,38$ ng/mL iken sağlıklı kontrol grubu köpeklerin plazma zonulin seviyelerinin $2,06 \pm 0,41$ ng/mL seviyesinde olduğu belirlendi.

5. TARTIŞMA

Köpek gençlik hastalığı virusü (KDV), tek zincirli RNA yapısına sahip olup, Paramyxoviridae ailesinin Morbillivirus cinsinden kızamık ve sığır vebası virusleriyle yakın akrabadır (Fauquet ve diğerleri, 2004). Klasik klinik tablo, genellikle merkezi sinir sistemi etkileşimi de gösteren gastrointestinal ve/veya solunum sistemine ait sistemik belirtilerle karakterize edilir. Ancak, her zaman bu klasik bulguların gözlemlendiği söylenemez. Sistemik bulgular ve myoklonus gibi, gençlik hastalığının nörolojik formuna özgü yaygın ve karakteristik semptomlar hastaya olan ilk müdahalede zorluklar oluşturabilir (Amude ve diğerleri, 2006a). Tipik semptomları olmadan karşımıza çıkan vakalarda gençlik hastalığının klinik tanısı çoğu zaman güçtür ve veteriner hekim için bir meydan okuma teşkil edebilir (Tipold ve diğerleri, 1992; Amude ve diğerleri, 2006b). Veteriner nöroloji alanında, metabolik, dejeneratif, beslenme kaynaklı, otoimmün, inflamatuvar ve enfeksiyöz gibi çeşitli etiyojiler beyin üzerinde etkili olup ensefalopatiye neden olabilmektedir (Dewey, 2008). Köpeklerde enfeksiyöz ensefalopatiler arasında önemli bir yere sahip olan Köpek gençlik hastalığı virusü, dünya çapında aşılansmış köpeklerde bile epidemiyi tetikleyebilen yeniden ortaya çıkan bir ajan olarak bilinir (Lan ve diğerleri, 2006). Ayrıca, sistemik manifestasyonlar gibi geleneksel bulgular olmadan KDV ilişkili ensefalomiyelitin klinik olarak tanısı zordur (Amude ve diğerleri, 2012). Kanin Distemper ile ilişkili sistemik bulgular iştahsızlık, ateş, nazal/oküler akıntı, öksürük, dispne, kusma ve ishal şeklinde sıralanabilir. Bu bulgular birbiriyle kombine halde olabilir ve nörolojik bulgular sistemik bulgular olmaksızın ortaya çıkabilir (Tipold ve diğerleri, 1992). Önceki çalışmalarda, hastaneye kabul edilen köpeklerin üçte ikisinde konjunktivit, ateş, solunum ve gastrointestinal sistemle ilgili ektranöral bulgular tespit edilirken, üçte birinde hiç ektranöral bulgu saptanmadığı bildirilmiştir (Amude ve diğerleri, 2012; Tipold ve diğerleri, 1992). Miyoklonus, KDV ilişkili ensefalomiyelitli köpeklerde karakteristik ve tipik bir belirtidir. Ancak, KDV enfeksiyonunun nörolojik formu miyoklonus ve sistemik etkileşim olmaksızın meydana gelebilir. KDV ilişkili nöropatiye sahip köpekler üzerine birçok çalışma olmasına rağmen (Amude ve diğerleri, 2012; Appel, 1994; Gülersoy ve diğerleri, 2022), KDV enfeksiyonunun klinik sendromlarını değerlendiren veriler yalnızca klasik ders kitaplarında veya derlemelerde mevcuttur (Amude ve diğerleri, 2012; Braund, 1994). Bunun yanında son yıllarda kanin distemper virus ile enfekte olan

köpeklerle yönelik araştırmaların güncelliğini koruduğu ve bu kapsamda klinik verilerin değerlendirildiği araştırmalara da rastlanılmaktadır (Gülersoy ve diğerleri, 2022, 2023, Saaed ve Al-Obaidi 2021). Tez çalışmamız kapsamında değerlendirilen hayvanlardan klinik olarak yukarıda bahsedilen bulguların yanında özellikle miyoklonus ile seyir eden ve bunun yanında da distemperin diğer klinik bulguları olan, letarji, kusma, diyare, öksürük, dispne ve göz ve burun akıntısı ile karakterize solunum ve sindirim sistemine ait klinik değişimler değerlendirildi. Bu kapsamda değerlendirmeye aldığımız hasta grupta bulunan köpeklerin %50'sinde letarji ve okuler akıntı tespit edilirken, nazal akıntı öksürük ve dispne gibi solunum sistemine ait klinik bulguların 9/20 ve 8/20 seviyesinde hayvanlarda gözlemlendiği dikkati çekti. Nörolojik tutulumun yukarıda bahsedilen literatürlerde de olduğu gibi tüm enfekte köpeklerde bulunduğu tespit edildi. Bunun yanında hayvanlarda kendi etrafında dönme başını aşağıya doğru tutma, tetraplaji gibi klinik bulgular göstermediği belirlendi. Enfekte vakaların %20'sinde ise gastrointestinal tutulumun devam ettiği ve kusma ishal gibi klinik bulguların myoklonus tablosuna eşlik ettiği tespit edildi. Birçok araştırmacı tarafından da ifade edilen ve araştırmamızda değerlendirdiğimiz hayvanlarda da hastalıktan değişen derecelerde etkilenmelerine bağlı olarak klinik bulguların mevcudiyetini gösterdiği belirlendi (Koutinas ve diğerleri, 2002; Gebara ve diğerleri, 2004; Martella ve diğerleri; Zhao ve diğerleri, 2015). Saaed ve Al-Obaidi (2021) gerçekleştirmiş oldukları araştırmada kanin distemper virus ile enfekte olan vakalarda klinik semptomların dağılımlarını değerlendirmiş ve özellikle sinirsel bulguların görölme yerleri özelinde de diferansiyasyonunu gerçekleştirmiştir. Bu kapsamda söz konusu nörolojik semptomları kendi içerisinde dönme hareketi, kafa sallama, boş çiğneme hareketi, paraliz ve kas titremeleri (myoklonus) olacak şekilde sınıflandırmış ve %38,88 düzeyinde en fazla görölün klinik semptom olduğunu bildirmektedir. Her ne kadar araştırmamız kapsamında yalnızca mykolous olarak belirlediğimiz nörolojik klinik bulgu değerlendirilmiş olsa da gastro-intestinal bulguları bulunmayan hastalarda da benzer şekilde seyreden klinik bulgularla karşılaşılmış ve mykolonusu bulunan köpeklerin 3' ünde kendi etrafında dönme, 12' sinde baş sallama ve 5 köpekte de zaman zaman boş çiğneme hareketleri gerçekleştirdiği tespit edilmiştir. Bahsedilen araştırmada KDV ile enfekte köpeklerde iştahsızlık, letarji, göz ve burun akıntıları, öksürük, kusma, ishal, dehidrasyon, ayak pedinde ve burun çevresinde kalınlaşma ve nörolojik belirtiler olduğunu ortaya koymuştur. Söz konusu klinik bulguların hemen tamamının araştırmamızda değerlendirdiğimiz tüm enfekte köpeklerde de gözlemlendiği bu kapsam da virusün tutulumuna ve tutulum gösterdiği sistemi etkileme düzeyine göre değişen derecelerde klinik yansımaları neden olduğu belirlendi.

Kanin Distemper virus, lenfatik, solunum, sindirim, üriner, iskelet, deri ve merkezi sinir sistemleri dahil olmak üzere çeşitli vücut sistemlerini enfekte edebilir (Lempp ve diğerleri, 2014). Köpeklerde köpek gençlik hastalığı virusü enfeksiyonları, solunum ve gastrointestinal semptomlara neden olan ikincil bakteriyel enfeksiyonlar için uygun bir zemin oluşturur; örneğin ishal ve kusma (Beineke ve diğerleri, 2009; Da Fontoura Budaszewski ve Von Messling, 2016; Saltik ve Kale, 2020). Araştırmamızdaki hayvanlarda ise en baskın klinik bulgunun solunum sistemi bulguları temelinde seyreden nazal akıntı, oküler akıntı, öksürük ve dispnenin olduğu belirlendi. Söz konusu durum solunum sistemi enfeksiyonları şeklinde seyreden tutulumlarda nörolojik yansımaların şekillenmesine olanak tanıyacak hastalık süresi ile açıklanabilir (Schobesberger ve diğerleri, 2005; Elia ve diğerleri, 2015). Virus ile enfekte köpeklerde gözlemlenen yaygın bulgulardan biri de araştırmamıza da konu olan nörolojik bulgular olmakla birlikte virusün özellikle merkezi sinir sistemindeki gri ve beyaz maddeye olan dejeneratif etkilerine bağlı ortaya çıktığı birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (Pan ve diğerleri, 2013; Galan ve diğerleri, 2014). Merkezi sinir sisteminde yaygın şekillenen bu durumun köpeklerde distemper lökoensefaliti ve/veya ensefalomyelit olabileceği ifade edilmektedir (Amude ve diğerleri, 2018; Ruiz-Saenz ve diğerleri, 2019). Bu çalışmada değerlendirilen hayvanların anlık klinik değerlendirmeye tabi tutulması ve sağaltım girişimleri ile ilişkili takiplerinin gerçekleştirilememesi aynı zamanda da histopatolojik değerlendirmenin yapılamamış olması kısıtlayıcı bir faktör olmaktadır. Hastaların klinik bulgularına göre sağ-kalım süresinin belirlendiği bir araştırmada yaşama tutunamayan hastaların özellikle solunum sistemine ait nazal akıntı, oküler akıntı gibi klinik bulgulara sahip olduğu belirtilirken, nörolojik bulgular arasında gösterilen myokloik kasılmalar şeklindeki bulguların sağkalım süresi açısından öneminin bulunmadığı özellikle bir yaşın altındaki hayvanlarda yalnızca oküler akıntının sağ-kalımı etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıktığı ifade edilmektedir (Devi ve diğerleri, 2022). Araştırmamızda değerlendirilen enfekte köpeklerin RBC, HGB ve HCT değerlerinin sağlıklı köpeklere kıyasla anlamlı derecede düşük seyrettiği belirlendi. Bunun yanında MCH ve MCHC konsantrasyonlarının da anlamlı derecede düşük seyir ettiği tespit edildi. Kanin distemper virus enfeksiyonunun hemapoetik sistem üzerine olan etkisi virus ile enfekte hayvanlarda anemik bir durumun oluşmasına neden olmaktadır (Buragohain ve diğerleri, 2017). Virusün kemik iliğine olan etkilerine bağlı olarak hemapoetik sistemde baskınlanma ve progenitör hücrelerde meydana gelen depresyonla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Bohn, 2013; Carter, 2018). Köpek gençlik hastalığı enfeksiyonu, piyolozitoz, şistosit, hipokromazi, keratosit, mikrosit gibi bulgularla

demir eksikliğine ve böylece retikülosit oluşumuna kullanılmayan demirin serbest bırakılmasına yol açan interleukin-6 salınımına neden olur (Gordon ve diğerleri, 1992; Bohn, 2013). KDV ile enfekte köpeklerde MCH ve MCHC değerlerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiş ve bu, mikrositik hipokromik tip anemiyi yansıtmaktadır. Benzer sonuçlar Headly ve Sukura (2009) ve Buragohain vd. (2017) tarafından da bildirilmiştir. Virus ile enfekte köpeklerde lökopeni ve lenfositopeni yaygın gözlemlenen bir bulgudur (Ezeibe ve Udegbonam 2008, Salem, 2014; Yama ve diğerleri, 2020). Söz konusu bu değişimin ana sebebi gençlik hastalığı virusü tarafından bu hücrelerde indüklenen apoptozistir (Okada ve diğerleri, 2000).

Virusün yayılması B ve T hücrelerinin kaybına neden olurken, Buragohain vd. (2017), WBC ve lenfosit sayılarının normal aralıkta olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmada, enfekte köpeklerde nötrofiller, monositler, eozinofiller ve bazofillerin yüzdeleri ve mutlak sayıları normal aralıklarda bulunmuştur. Bununla birlikte, diğer çalışmalar köpek gençlik hastalığı ile enfekte köpeklerde monosit sayısında anlamlı bir azalma (Beineke ve diğerleri, 2015), enfekte köpeklerde granülositlerde anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir; bu durum muhtemelen ikincil bakteriyel enfeksiyon ve inflamatuvar reaksiyona bağlı olduğu ifade edilmektedir (Berghoff ve Steiner, 2011; Yama ve diğerleri, 2020). Araştırmamızda enfekte grupta yer alan hastaların WBC değerlerinin sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek seyir ettiği tespit edildi. Söz konusu değişimlerin özellikle diğer klinik bulgular göz önüne alındığında sekonder bakteriyel enfeksiyonların bir yansıması şeklinde ortaya çıktığı söylenilebilir. Çalışmaya konu olan hastaların antikor seviyelerinin yüksek olması ve bu kapsamda da klinik bulgulara paralel olarak pozitif tanının konulmasında antikor pozitif reaksiyonların belirleyici kabul edilmiş olması hastalığın erken dönemde değil daha ziyade sekonder enfeksiyonlar ile komplike olduğu uzamış durumlar ile ilişkilendirilebilir.

Köpek distemper virusünün merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri, genellikle nörolojik bozukluklar ve kötü prognoz ile ilişkilendirilir. Nörolojik bulgular genellikle diğer sistemik bulguların yokluğunda ortaya çıkmaktadır ve virusün özellikle beyin ve omurilikteki miyelinli dokular için tropizmi vardır. Merkezi sinir sistemi hasarının dağılımı ve doğası diğer ensefalit vakalarından farklılık gösterir; demiyelinizasyon, enfeksiyonun başlamasından üç hafta sonra ve şiddetli immünosupresyon veya inflamatuvar sürecin yokluğunda daha kısa sürelerde başlar (Vandeveldt ve Zurbriggen, 1985; Müller ve diğerleri, 1995). Lenfoid dokuya olan affinitesine bağlı olarak virus gastrointestinal sistem gibi farklı vücut yollarından girişini sağlasa da hastalığın ve konağın durumuna göre farklılıklar göstermek

sureti ile sinirsel bulgularda ortaya çıkmaktadır. Hastalığın şekillendiği vakalarda meydana gelen gastrointestinal alandaki değişimler bağırsak geçirgenliği ve mikroflora olmak üzere bir çok patogenetik sürecin takibi ile gerçekleşir (Delucchi ve diğerleri, 2017; Paul ve Stayt, 2019; Şardağ, 2022). Gastrointestinal alanda meydana gelen değişimler özellikle enterik sinir sistemini de etkilemekte ve duyuşsal bilgi merkezi sinir sistemine kadar iletilip bağırsaklar ile ilişkili lenfoid dokunun aktivasyonunda önemli bir patogenetik mekanizmaya sahiptir. Özellikle distemper virus ile enfekte hayvanlarda bağırsak mikrobiotasında meydana gelen değişimlerin (Delucchi ve diğerleri, 2017; Paul ve Stayt, 2019) enterik sistem ile merkezi sinir sistemi arasındaki iletişimi kolaylaştıran kilit bir araçtır ve bağırsak mikroorganizmaları vücut bariyerlerinin bütünlüğünü ve etkinliğini korumada önemlidir (Macfarlane ve Dillon, 2007; O'Hara ve diğerleri, 2004; Rhee ve diğerleri, 2009).

Zonulin sisteminin, fizyolojik rolü henüz tam olarak belirlenmemiştir; ancak bu sistemin, sıvı, makromoleküller ve lökositlerin vücut bölmeleri arasındaki hareketinden sorumlu olan sıkı bağlantıların düzenlenmesi dahil olmak üzere birkaç işlevde rol aldığı düşünülmektedir. Zonulinin diğer olası bir fizyolojik rolü ise mikroorganizma kolonizasyonuna karşı koruma sağlamaktır (El Asmar ve diğerleri, 2002). Beşeri hekimlikte yapılan bir çok araştırmada, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması, pek çok virusün zarar mekanizması olarak kullandığı yaygın bir yöntem olduğu belirtilmektedir (İdris ve diğerleri 2019; Robinson ve Busl, 2020). İntestinal epitelyal bariyer ve kan beyin bariyeri sırasıyla epitel ve endotel hücrelerden oluşmakta ve her iki bariyer de benzerlikler göstermektedir; ikisi de enterik sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi ile bağlantılı glial hücreler tarafından düzenlenir, hücreleri sıkı bağlantılar ile mühürlenmiş olup, dış uyarıcılara karşı hassastır (Daneman ve Rescigno, 2009). Kan beyin bariyerinin bozulması, inme, epilepsi ve multipl skleroz gibi nörolojik hastalıklar, beyin enfarktüsü veya beyin kanaması dahil olmak üzere pek çok beyin hastalığının patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (Zlokovic, 2008). Kan beyin bariyerinin bozulması, plazma faktörlerinin beyne sızmasından endotelyal perisit etkileşiminin engellenmesine, glial hücrelerin aktivasyonuna ve beyin dokusuna immün hücre göçünün indüklenmesine kadar beyin iltihabına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Diğer yandan, beyin iltihabı, proteinazlar aracılığıyla bazal membranın sindirilmesi ve kan beyin bariyeri hücrelerinin hasar görmesi yoluyla kan beyin bariyeri bozulmasını kolaylaştırdığı belirtilmektedir (Sweeney ve diğerleri, 2019). Beşeri hekimlikte bazı viral ajanlara bağlı olarak Deng humması veya insan bağışıklık yetersizliği virusü gibi diğer viral enfeksiyonlarda bildirildiği üzere, mikrobiyal translokasyon, virusün

enterositleri doğrudan enfekte etmesi veya sitokin aracılı değişiklikler ve bağırsak disbiyozisi nedeniyle oluşabildiği bildirilmektedir (Chancharoenthana ve diğerleri, 2021; Marchetti ve diğerleri, 2013). Benzer şekilde COVID-19'un ağır vakalarında artmış bağırsak translokasyonunu, daha hafif vakalara kıyasla kan dolaşımında bakteriyel bileşenlerin daha yüksek bolluğu ile ilişkilendirmiştir (Giron ve diğerleri, 2021; Oliva ve diğerleri, 2021; Yonker ve diğerleri, 2021). Mikrobiyal translokasyon, bağırsak disbiyozisi ve altta yatan inflamatuvar süreçlerin, ağır COVID-19 enfeksiyonlarında tarif edilen sistemik iltihaplanma ve yüksek sitokin seviyeleri üzerinde sinerjik bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür (Cardinale ve diğerleri, 2020; Mashaqi ve diğerleri, 2022; Vignesh ve diğerleri, 2020; Uzzan ve diğerleri, 2020). COVID-19 ile enfekte olan ve sağlıklıları değerlendirilen insanlarda plazma zonulin seviyelerinin hastalığı atlama bireylerde ex olan hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük seyrettiği bildirilmektedir. Söz konusu araştırmada, mikrobiyal translokasyon seviyelerinin dolaylı bir ölçüsü olan zonulin seviyeleri, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda tespit edilmiş ve COVID-19 kohortunda yaş, cinsiyet ve obezite için düzeltme yapıldıktan sonra bile ölümle ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde de distemper hastalığı görülen köpeklerde plazma/serum zonulin seviyelerinin artış gösterdiği anabilim dalımız bünyesinde gerçekleştirilen birçok tez çalışmasında ortaya konulmuştur (Şahin 2023; Şardağ 2022; Şen 2021). Araştırmamız kapsamında değerlendirilen ve nörolojik bulgular ile karakterize olan distemper pozitif olan köpeklerde de yukarıdaki bahsedilen araştırmalara paralellik gösterecek şekilde anlamlı düzeyde artışların olduğu belirlendi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanin distemper virus ile enfekte ve nörolojik bulgular gösteren köpeklerde plazma zonulin seviyelerinin anlamlı derecede yükselme eğiliminde olduğu belirlendi. Bu kapsamda elde edilen veriler virusün sadece gastrointestinal bariyer içerisinde değişimlere neden olmadığı söz konusu değişimlerin kan beyin bariyerine ulaşmasını kolaylaştırıcı bir unsur olabileceği düşünüldü. Araştırma kapsamında yalnızca serum zonulin seviyesinin değil ileride yapılacak olan araştırmalar ile beyin omurilik sıvısından da örneklemelerin gerçekleştirilmesi ve hem plazma hem de beyin omurilik sıvısı zonulin seviyelerinin takibi ile hastalığın mukozal bariyerler ile ilişkili patofizyolojik süreçlerinin yorumlanmasına katkı sağlayabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

- Abdel-Haq, R., Schlachetzki, J. C., Glass, C. K., Mazmanian, S. K. (2018). Microbiome–microglia connections via the gut–brain axis. *Journal of Experimental Medicine*, 216, 41–59.
- Ambrosini, Y. M., Borchering, D., Kanthasamy, A., Kim, H. J., Willette, A. A., Jergens, A., Allenspach, K., Mochel, J. P. (2019). The Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Diseases and Relevance of the Canine Model: A Review. *Frontiers Aging Neuroscience*, 11, 130.
- Amude, A. M., Alfieri, A. A., Balarin, M. R. S., Faria dos Reis, A. C., Alfieri, A. F. (2006a). Cerebrospinal fluid from a 7-month-old dog with seizure-like episodes. *Veterinary Clinical Pathology Journal*, 35, 119–122.
- Amude, A. M., Carvalho, G. A., Balarin, M. R. S., Arias, M. V. B., Faria dos Reis, A. C., Alfieri, A. A., Alfieri, A. F. (2006b). Canine distemper encephalomyelitis in dogs without systemic signs of the disease – preliminary studies in three cases. *Clinica Veterinaria*, 60, 60–66.
- Amude, A. M., Carvalho, G. A., Alfieri, A. A. (2007). Virus isolation and molecular characterization of canine distemper virus by RT-PCR from a mature dog with multifocal encephalomyelitis. *Brazilian Journal of Microbiology*, 38, 1-6.
- Amude, A. M., Alfieri, A. A., Arias, M. V. B., Alfieri, A. F., (2012). Clinical syndromes of nervous distemper in dogs initially presented without conventional evidences of CDV infection. *Semina-Ciencias Agrarias*, 33 (6), 2347-2358.
- Amude, A., Alfieri, A., Alice, A. (2018). The nervous form of canine distemper. *Brazilian Journal of Veterinary and Animal Science*, 13(2), 125-136.
- Appel, M. J., Shek, W. R., & Summers, B. A. (1982). Lymphocyte-mediated immune cytotoxicity in dogs infected with virulent canine distemper virus. *Infection and Immunity*, 37(2), 592–600.
- Appel, M. J. (1987). Canine distemper virus. Horzineck M.C., (Ed.). *Virus infections of carnivores* (133–159). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.

- Appel, M. J., Yates R. A., Foley G. L., Bernstein J. J., Santinelli S., Spelman L. H., Miller L. D., Arp L. H., Anderson M., Barr M., Pearce-Kelling S., Summers B. A. (1994). Canine distemper epizootic in lions, tigers, and leopards in North America. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 6(3), 277-288.
- Arrieta, M. C., Bistriz L., Meddings J. B. (2006). Alterations in intestinal permeability. *Gut*, 55(10), 1512-1520. doi:10.1136/gut.2005.085373
- Axthelm, M. K., & Krakowka, S. (1998). Experimental old dog encephalitis (ODE) in a gnotobiotic dog. *Veterinary Pathology*, 35(6), 527–534.
- Barben, G., Stettler, M., Jaggy, A., Vandeveld, M. & Zurbriggen, A. (1999). Detection of IgM antibodies against a recombinant nucleocapsid protein of canine distemper virus in dog sera using a dot-blot assay. *Journal of Veterinary Medicine*, 46(2), 115–121.
- Baron, M. D. (2005). Wild-type Rinderpest virus uses SLAM (CD150) as its receptor. *Journal of General Virology*, 86(6), 1753–1757.
- Barrett, T., & Rossiter, P. B. (1999). Rinderpest: the disease and its impact on humans and animals. *Advances in Virus Research*, 53, 89–110.
- Baudry, B., Fasano, A., Ketley, J., Kaper, J. B. (1992). Cloning of a gene (ZOT) encoding a new toxin produced by vibrio cholerae. *Infection and Immunity*, 60(2), 428–434. doi:10.1128/iai.60.2.428-434.1992
- Baumgartner, W., Örvell, C., Reinacher, M. (1989). Naturally occurring canine distemper virus encephalitis: distribution and expression of viral polypeptides in nervous tissues. *Acta Neuropathologica*, 78(5), 504–512.
- Beineke, A., Puff, C., Seehusen, F. & Baumgärtner, W. (2009). Pathogenesis and Immunopathology of Systemic and Nervous Canine Distemper. *Veterinary Immunology Immunopathology*, 127, 1–18.
- Beineke, A., Baumgärtner, W. & Wohlsein, P. (2015). Cross-species transmission of canine distemper virus—an update. *One Health*, 1 49-59.
- Berghoff, N., & Steiner, J. M. (2011). Laboratory tests for the diagnosis and management of chronic canine and feline enteropathies. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 41, 311-328.
- Bergmann, K. R., Liu S. X., Tian R., Kushnir A., Turner J. R., Li, H.L., Chou P. M., Weber

- C. R., De Plaen I. G. (2013). Bifidobacteria stabilize claudins at tight junctions and prevent intestinal barrier dysfunction in mouse necrotizing enterocolitis. *The American Journal of Pathology*, 182, 1595-1606
- Blakemore, W. F., Summers, B. A., Appel, M. G. J. (1989). Evidence of oligodendrocyte infection and degeneration in canine distemper encephalomyelitis. *Acta Neuropathologica*, 77(5), 550–553.
- Blixenkron-Møller, M., Svansson V., Appel M. (1992). Antigenic relationship between field isolates of Morbilliviruses from different carnivores. *Archives of Virology*, 123, 279–94.
- Bocsik, A., Walter F. R., Gyebrowszki A., Fülöp L., Blasig I., Dabrowski S. (2016). Reversible Opening of Intercellular Junctions of Intestinal Epithelial and Brain Endothelial Cells With Tight Junction Modulator Peptides. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(2), 754–765. doi: 10.1016/j.xphs.2015.11.018
- Bohn, A. A. (2013). Diagnosis of disorders of iron metabolism in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 43(6), 1319-1330.
- Bolt, G., Jensen, T. D., Gottschalck, E. (1997). Genetic diversity of the attachment (H) protein gene of current field isolates of canine distemper virus. *Journal of General Virology*, 78, 367–372.
- Buragohain, M., Goswani, S., & Kalita, D. J. (2017). Clinicopathological findings of canine distemper virus infection in dogs. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 5(6), 1817–1819.
- Buscarinu, M. C., Fornasiero A., Romano S., Ferraldeschi M., Mechelli R., Reniè R. (2019). The Contribution of Gut Barrier Changes to Multiple Sclerosis Pathophysiology. *Frontiers in Immunology*, 10, 1916. doi: 10.3389/fimmu.2019.01916
- Camilleri, M., & Gorman H. (2007). Intestinal permeability and irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology & Motility*, 19, 545-552.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., Severi, C. (2015). The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 28, 203–209.
- Cardinale, V., Capurso, G., Ianiro, G., Gasbarrini, A., Arcidiacono, P. G., Alvaro, D. (2020). Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating

- systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Digestive and Liver Disease*, 52, 1383–1389. doi: 10.1016/j.dld.2020.09.009
- Carter, C. M. (2018). Alterations in Blood Components. *Comprehensive Toxicology*, 249–293.
- Carvalho, O. V., Botelho, C. V., Ferreira, C. G., Scherer, P. O., Soares-Martins, J. A., Almeida, M. R., & Silva Júnior, A. (2012). Immunopathogenic and neurological mechanisms of canine distemper virus. *Advances in Virology*, 163860.
- Chancharoenthana, W., Leelahavanichkul, A., Ariyanon, W., Vadcharavivad, S., Phatcharophaswattanakul, S., Kamolratanakul, S. (2021). Leaky gut syndrome is associated with endotoxemia and serum (1→3)- β -D-Glucan in severe dengue infection. *Microorganisms*, 9(11), 2390. doi: 10.3390/microorganisms9112390
- Clemente, M. G., De Virgiliis, S., Kang, J.S., Macatagney, R., Musu, M. P., Di Pierro, M. R., Drago, S., Congia, M., Fasano, A. (2003). Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut*, 52(2), 218-223. doi:10.1136/gut.52.2.218.
- Cocks, B. G., Chang, C. J., Carballido, J. M., Yssel, H., de Vries, J. E., Aversa, G. (1995). A novel receptor involved in T-cell activation. *Nature*, 376(6537), 260–263.
- D'Eufemia, P., Celli, M., Finocchiaro, R., Pacifico, L., Viozzi, L., Zaccagnini, M., Cardi, E., Giardini, O. (1996). Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatrica*, 85(9), 1076-1079.
- Da Fontoura Budaszewski, R., & Von Messling, V. (2016). Morbillivirus experimental animal models: measles virus pathogenesis insights from canine distemper virus. *Viruses*, 8(10), 274.
- Daneman, R., & Rescigno, M. (2009). The Gut Immune Barrier and the Blood-Brain Barrier: Are They So Different?. *Immunity*, 31(5), 722–735. doi: 10.1016/j.immuni.2009.09.012
- De Swart, R. L., Ludlow, M., de Witte L. (2007). Predominant infection of CD150+ lymphocytes and dendritic cells during measles virus infection of macaques. *Public Library of Science Pathogens*, 3(11), 1771–1781.
- Deem, S. L., Spelman, L. H., Yates, R. A., & Montali, R. J. (2000). Canine distemper in terrestrial carnivores: a review. *Journal of Zoo and Wildlife medicine*, 31(4), 441-51.

- Delucchi, L., Fraga, M., & Zunino, P. (2017). Effect of the probiotic *Lactobacillus murinus* LbP2 on clinical parameters of dogs with distemper-associated diarrhea. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 81(2), 118-121.
- Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgooin, A., Lajoie, L., Dubé, M. (2019). Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?. *Viruses*, 12(1), 1–28. doi: 10.3390/v12010014
- Devi, T., Asokkumar, M., Bharathi, M. V., & Ramesh, A. Prognostic Factorial Index for Dogs with Canine Distemper. *Indian Journal of Animal Research*, 1, 5.
- Dewey, C. W. A. (2008). *Practical Guide To Canine and Feline Neurology* (2nd ed.). Ames, Iowa, USA: Wiley Blackwell.
- Dhar, P., Sreenivasa, B. P., Barrett, T., Corteyn, M., Singh, R. P., Bandyopadhyay, S. K. (2002). Recent epidemiology of peste des petits ruminants virus (PPRV). *Veterinary Microbiology*, 88(2), 153–159.
- Di Pierro, M., Lu, R., Uzzau, S., Wang, W., Margaretten, K., Pazzani, C., Maimone, F., Fasano, A. (2001) Zonula occludens toxin structure-function analysis. Identification of the fragment biologically active on tight junctions and of the zonulin receptor binding domain. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(22) 19160-19165. doi:10.1074/jbc.M009674200.
- Diallo, A. (1990). Morbillivirus group: genome organisation and proteins. *Veterinary Microbiology*, 23, 155–163.
- Drago, S., El Asmar, R., Di Pierro, M., Clemente M.G., Tripathi, A., Sapone, A., Thakar, M., Iacono, G., Carroccio, A., D'Agate, C., Not, T., Zampini, L., Catassi, C., Fasano, A. (2006). Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41(4), 408-419. doi:10.1080/00365520500235334.
- El Asmar, R., Panigrahi, P., Bamford, P., Berti, I., Not, T., Coppa, G. V., Catassi C., Fasano, A. (2002). Host dependent activation of the zonulin system is involved in the impairment of the gut barrier function following bacterial colonization. *Gastroenterology*, 123, 1607–1615.
- Elia, G., Decaro, N., Martella, V. (2006). Detection of canine distemper virus in dogs by real-

- time RT-PCR. *Journal of Virological Methods*, 136, 171–176.
- Elia, G., Camero, M., Losurdo, M., Lucente, M.S., Larocca, V., Martella, V., Decaro, N. & Buonavoglia, C. (2015). Virological and serological findings in dogs with naturally occurring distemper. *Journal of virological methods*, 213, 127-130.
- Engelhardt, P., Wyder, M., Zurbriggen, A., & Gröne, A. (2005). Canine distemper virus associated proliferation of canine footpad keratinocytes in vitro. *Veterinary microbiology*, 107(1-2), 1-12.
- Esposito, G., Pesce, M., Seguela, L., Sanseverino, W., Lu, J., Sarnelli, G. (2020). Can the Enteric Nervous System be an Alternative Entrance Door in SARS-Cov2 Neuroinvasion?. *Brain Behavior and Immunity*, 87, 93–94. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.060
- Ezeibe, M. C. O., & Udegbumam, R. I. (2008). Haematology of dogs infected with canine distemper virus. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences*, 7(2), 31-33.
- Fantini, J., Di Scala, C., Chahinian, H., Yahi, N. (2020). Structural and Molecular Modelling Studies Reveal a New Mechanism of Action of Chloroquine and Hydroxychloroquine Against SARS Cov-2 Infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5), 105960. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960
- Farquhar, M. G., & Palade, G. E. (1963). Junctional complexes in various epithelia. *Journal of Cell Biology*, 17, 375-412.
- Fasano, A., Baudry, B., Pumplin, D. W., Wasserman, S. S., Tall, B. D., Ketley, J. M., Kaper, J. B. (1991). *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 88(12), 5242–5246. doi:10.1073/pnas.88.12.5242.
- Fasano, A., Fiorentini, C., Donelli, G., Uzzau, S., Kaper, J. B., Margaretten, K., Ding, X., Guandalini, S., Comstock, L., Goldblum, S. E. (1995). Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro. *The Journal of Clinical Investigation*, 96(2), 710-720. doi:10.1172/JCI118114.
- Fasano, A., Uzzau, S. (1997a). Modulation of intestinal tight junctions by zonula occludens toxin permits enteral administration of insulin and other macromolecules in an animal model. *The Journal of Clinical Investigation*, 99(6), 1158–1164. doi:10.1172/JCI119271

- Fasano, A., Uzzau, S., Fiore, C., Margaretten K. (1997b). The enterotoxic effect of zonula occludens toxin (Zot) on rabbit small intestine involves the paracellular pathway. *Gastroenterology*, 112(3), 839-846. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041245.
- Fasano, A. (1999). Cellular microbiology: can we learn cell physiology from microorganisms?. *The American Journal of Physiology*, 276(4), C765-C776. doi: 10.1152/ajpcell.1999.276.4.C765.
- Fasano, A., Not, T., Wang, W., Uzzau, S., Berti, I., Tommasini, A., Goldblum, S. E. (2000). Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*, 355(9214), 1518-1519. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02169-3.
- Fasano, A. (2000). Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 915, 214-222. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05244.x.
- 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. doi: 10.2337/db05 1593.
- Fasano, A. (2008). Physiological, pathological, and therapeutic implications of zonulin mediated intestinal barrier modulation: living life on the edge of the wall. *The American Journal of Pathology*, 173(5), 1243–1252. doi:10.2353/ajpath.2008.080192
- 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. doi: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.
- Fauquet, C. M., Mayo, M. A., Maniloff, J., Desselberger, V., Ball, L. A. (2004). *Virus Taxonomy*. San Diego: Academic Press.
- Fung, T. C., Olson, C. A., Hsiao, E. Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*, 20, 145–155.
- Furuse, M., Hirase, T., Itoh, M., Nagafuchi, A., Yonemura, S., Tsukita, S. (1993). Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *Journal of Cell*

Biology, 123, 1777-1788.

- Furuse, M., Fujita, K., Hiiragi, T., Fujimoto, K., Tsukita, S. (1998). Claudin- 1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *Journal of Cell Biology*, 141, 1539-1550.
- Galán, A., Gamito, A., Carletti, B. E., Guisado, A., de las Mulas, J. M., Pérez, J. and Martín, E. M.(2014). Uncommon acute neurologic presentation of canine distemper in 4 adult dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 55(4), 373.
- Gebara, C. M. S., Wosiacki, S. R., Negrao, F. J., de Oliveira, D. B., Beloni, S. N. E., Alfieri, A. A. (2004). Detection of canine distemper virus nucleoprotein gene by RT-PCR in urine of dogs with distemper clinical signs. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia*, 56(4), 480–487.
- Geraghty, R. J., Krummenacher, C., Cohen, G. H., Eisenberg, R. J., Spear, P. G. (1998). Entry of alphaherpesviruses mediated by poliovirus receptor-related protein 1 and poliovirus receptor. *Science*, 80(5369), 1618–1620.
- Giron, L. B., Dweep, H., Yin, X., Wang, H., Damra, M., Goldman, A. R. (2021). Plasma markers of disrupted gut permeability in severe COVID-19 patients. *Frontiers in Immunology*, 12, 779064. doi: 10.3389/fimmu.2021.686240
- Glaus, T., Griot, C., Richard, A., Althaus, U., Herschkowitz, N., Vandeveld, M. (1990). Ultrastructural and biochemical findings in brain cell cultures infected with canine distemper virus. *Acta Neuropathologica*, 80(1), 59–67.
- Gordon, M. T., Mee, A. P., Anderson, D. C., & Sharpe, P.T. (1992). Canine distemper virus localized in bone cells of patients with Pagets disease. *Bone*, 12(13), 195-201.
- Griffin, D. E., Knipe, D. M., Howley, P. M. (Ed.), (2007). *Fields Virology*. Philadelphia USA: LippincottWilliams &Wilkins
- Groot, J., Bijlsma, P., Van Kalker, A., Kiliaan, A., Saunders, P., Perdue, M. (2000). Stress-induced decrease of the intestinal barrier function: The role of muscarinic receptor activation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 915, 237–246.
- Gülersoy, E., Balıkçı, C., Günel, İ., Şahan, A. (2022). Evaluation of the Efficacy of Blood Gases and Hemogram Parameters in the Diagnosis of non Neurogenic Distemper and Parvoviral Enteritis in Dogs with Acute Gastroenteritis. *Revista Científica*, 32, 1–8.

- Gülersoy, E., Balıkçı, C., Günal, İ., Şahan, A. (2023). Initial Clinical Manifestations of Dogs with Neurological Distemper. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12(2), 152-159.
- Harder, T.C., Klusmeyer, K., Frey, H. R. (1993). Intertypic differentiation and detection of intratypic variants among canine and phocid distemper Morbillivirus isolates by kinetic neutralization using a novel immunoplaque assay. *Journal of Virological Methods*, 41, 77–92.
- Harder, T. C., Kenter, M., Vos, H. (1996). Canine distemper virus from diseased large felids: biological properties and phylogenetic relationships. *Journal of General Virology*, 77(3), 397–405.
- Harder, T. C., & Osterhaus, A. D. (1997). Canine distemper virus—a morbillivirus in search of new hosts?. *Trends in Microbiology*, 5(3), 120–124.
- Headley, S. A., & Graca, D. L. (2000). Canine distemper: epidemiological findings of 250 cases. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 37, 136–140.
- Headley, S. A., Graca, D. L., Soares, I. C. (2001). Glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunoreactive astrocytes in dogs infected with canine distemper virus. *Journal of Comparative Pathology*, 125(2-3), 90–97.
- Headley, S.A., & Sukura, A. (2009). Naturally occurring systemic canine distemper virus infection in a pup. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 2(2), 95-101.
- Higashi, T., Tokuda, S., Kitajiri, S., Masuda, S., Nakamura, H., Oda, Y., Furuse, M. (2013). Analysis of the ‘angulin’ proteins LSR, ILDR1 and ILDR2—tricellulin recruitment, epithelial barrier function and implication in deafness pathogenesis. *Journal of Cell Science*, 126, 966-977.
- Higgins, R. J., Krakowka, S. G., Metzler, A. E., Koestner, A. (1982). Primary demyelination in experimental canine distemper virus induced encephalomyelitis in gnotobiotic dogs. Sequential immunological and morphological findings. *Acta Neuropathologica*, 58(1), 1–8.
- Higgins, R. J., Child, G., Vandeveld, M. (1989). Chronic relapsing demyelinating encephalomyelitis associated with persistent spontaneous canine distemper virus infection. *Acta Neuropathologica*, 77(4), 441–444.
- Hijazi, Z., Molla, A. M., Al-Habashi, H., Muawad, W.M., Molla, A.M., Sharma, P. N. (2004).

Intestinal permeability is increased in bronchial asthma. *Archives of Disease in Childhood*, 89, 227-229.

Hoskins, J. D. (2010). Canine Viral Disease. Ettinger S. J., Feldman E.C. (Ed.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat. 7th ed.* (961-962). Canada: Elsevier.

Idris, F., Muharram, S. H., Zaini, Z., Alonso, S., Diah, S. (2019). Invasion of a Murine in Vitro Blood-Brain Barrier Co-Culture Model by Dengue Virus Serotypes 1 to 4. *Archives of Virology*, 164(4), 1069-1083. doi: 10.1007/s00705-019-04175-3

Ikenouchi, J., Furuse, M., Furuse, K., Sasaki, H., Tsukita, S., Tsukita, S. (2005). Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *Journal of Cell Biology*, 171, 939-945.

Jacob, A., Alexander, J. J. (2014). Complement and Blood-Brain Barrier Integrity. *Molecular Immunology*, 61(2), 149–152. doi: 10.1016/j.molimm.2014.06.039

Karyekar, C. S., Fasano, A., Raje, S., Lu, R., Dowling, T.C., Eddington, N. D. (2003). Zonula Occludens Toxin Increases the Permeability of Molecular Weight Markers and Chemotherapeutic Agents Across the Bovine Brain Microvessel Endothelial Cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92(2), 414–423. doi: 10.1002/jps.10310

Kennedy, S. (1998). Morbillivirus infections in aquatic mammals. *Journal of Comparative Pathology*, 119(3), 201– 225.

Klaus, D. A., Motal, M. C., Burger-Klepp, U., Marschalek, C., Schmidt, E. M., Leberherz Eichinger, D., Krenn, C. G., Roth, G. A. (2013). Increased plasma zonulin in patients with sepsis. *Biochemia Medica (Zagreb)*, 23(1), 107–111.

Koutinas, A. F., Polizopoulou, Z. S., Baumgaertner, W., Lekkas, S., & Kontos, V. (2002). Relation of clinical signs to pathological changes in 19 cases of canine distemper encephalomyelitis. *Journal of comparative pathology*, 126(1), 47–56.

Koutinas, A. F., Baumgartner, W., Tontis, D., Polizopoulou, Z., Saridomichelakis, M. N., Lekkas, S. (2004). Histopathology and immunohistochemistry of canine distemper virus-induced footpad hyperkeratosis (hard pad disease) in dogs with natural canine distemper. *Veterinary Pathology*, 41(1), 2–9.

Krakowka, S., Higgins, R. J., Koestner, A. (1980). Canine distemper virus: review of structural and functional modulations in lymphoid tissues. *American Journal of*

Veterinary Research, 41(2), 284–292.

- Krakowka, S. (1982). Mechanisms of in vitro immunosuppression in canine distemper virus infection. *Journal of Clinical and Laboratory Immunology*, 8(3), 187–196.
- Krakowka, S., Axthelm, M. K., Johnson, G. C. (1985). Canine distemper virus. Olsen, R.G., Krakowka, S., Blakeslee, J.R. (Ed.), *Comparative Pathobiology of Viral Diseases*, vol. 2. (137-164). Boca Raton: CRC Press.
- Krone, B., Oeffner, F., Grange, J. M. (2009). Is the risk of multiple sclerosis related to the “biography” of the immune system?. *Journal of Neurology*, 256(7), 1052–1060.
- Kumada, A., Komase, K., Nakayama, T. (2004). Recombinant measles AIK-C strain expressing current wild-type hemagglutinin protein. *Vaccine*, 22(3-4), 309–316.
- Kumar, A., Faiq, M. A., Pareek, V., Raza, K., Narayan, R. K., Prasoon, P. (2020). Relevance of SARS Cov-2 Related Factors ACE2 and TMPRSS2 Expressions in Gastrointestinal Tissue With Pathogenesis of Digestive Symptoms, Diabetes-Associated Mortality, and Disease Recurrence in COVID-19 Patients. *Medical Hypotheses*, 144, 110271. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110271
- Lamb, W. W., Choppin, R. A. (1980). Polypeptides of canine distemper virus: synthesis in infected cells and relatedness to the polypeptides of other morbilliviruses. *Virology*, 100, 433–449.
- Lamb, R. A., Kolakofsky, D. (2001). Paramyxoviridae: the viruses and their replication. Knipe, D.M., Howley, P.M. (Ed.), *Fields of Virology 4th ed.* (1305-1443). Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.
- Lamb, R. A., Paterson, R. G., Jardetzky, T. S. (2006). Paramyxovirus membrane fusion: lessons from the F and HN atomic structures. *Virology*, 344, 30–37.
- Lan, N. T., Yamaguchi, R., Inomata, A., Furuya, Y., Uchida, K., Sugano, S., Tateyama, S. (2006). Comparative analyses of canine distemper viral isolates from clinical cases of canine distemper in vaccinated dogs. *Veterinary Microbiology*, 115(13), 32-45.
- Lednicky, J. A., Dubach, J., Kinsel, M.J. (2004). Genetically distant American canine distemper virus lineages have recently caused epizootics with somewhat different characteristics in raccoons living around a large suburban zoo in the USA. *Virology Journal*, 1, 2.

- Lempp, C., Spitzbarth, I., Puff, C., Cana, A., Kegler, K., Techangamsuwan, S., Baumgartner, W., Seehusen, F. (2014). New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*, 6, 2571–2601.
- Likhoshway, YeV., Grachev, M. A, Kumarev, V. P. (1989). Baikal seal virus. *Nature*, 339(6222), 266.
- Liu, T., Zhang, J., Yang, Y., Ma, H., Li, Z., Cheng, J. (2019). The Role of Interleukin-6 in Monitoring Severe Case of Coronavirus Disease 2019. *EMBO Molecular Medicine*, 12(7), 12421. doi: 10.15252/emmm.202012421
- Llorens, S., Nava, E., Muñoz-López, M., Sánchez-Larsen, Á., & Segura, T. (2021). Neurological Symptoms of COVID-19: The Zonulin Hypothesis. *Frontiers in immunology*, 12, 665300.
- Losy, J. (2020). Sars-Cov-2 Infection: Symptoms of the Nervous System and Implications for Therapy in Neurological Disorders. *Neurology and Therapy*, 23, 1–12. doi: 10.1007/s40120-020-00225-0
- Lu, R., Wang, W., Uzzau, S., Vigorito, R., Zielke, H. R., Fasano, A. (2000). Affinity Purification and Partial Characterization of the Zonulin/Zonula Occludens Toxin (Zot) Receptor From Human Brain. *Journal of Neurochemistry*, 74(1), 320–326. doi: 10.1046/j.1471-4159.2000.0740320.x
- Ma, Q., Xing, C., Long, W., Wang, H. Y., Liu, Q., Wang, R. F. (2019). Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: The gut-brain axis. *Journal of Neuroinflammation*, 16, 53.
- Macfarlane, S., & Dillon, J. F. (2007). Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract. *Journal of applied microbiology*, 102(5), 1187–1196.
- Maclachlan, N. J., & Dubovi, E.J. (2011). Fenner's Veterinary Virology, 4th Ed. USA: Academic Pres.
- Marchetti, G., Tincati, C., & Silvestri, G. (2013). Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clinical Microbiology Reviews*, 26, 2–18. doi: 10.1128/CMR.00050-12
- Marcial, M. A., Carlson, S. L., Madara, J. L. (1984). Partitioning of paracellular conductance along the ileal crypt-villus axis: a hypothesis based on structural analysis with detailed consideration of tight junction structure-function relationships. *The Journal of*

Membrane Biology, 80(1), 59-70. doi:10.1007/BF01868690.

- Martella, V., Cirone F., Elia, G. (2006). Heterogeneity within the hemagglutinin genes of canine distemper virus (CDV) strains detected in Italy. *Veterinary Microbiology*, 116(4), 301–309.
- Martella, V., Elia, G., & Buonavoglia, C. (2008). Canine distemper virus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(4), 787–797.
- Martin-Padura, I., Lostaglio, S., Schneemann, M., Williams, L., Romano, M., Fruscella, P., Panzeri, C., Stoppacciaro, A., Ruco, L., Villa, A. (1998). Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *Journal of Cell Biology*, 142, 117-127.
- Mashaqi, S., Kallamadi, R., Matta, A., Quan, S. F., Patel, S. L., Combs, D. (2022). Obstructive sleep apnea as a risk factor for COVID-19 severity-the gut microbiome as a common player mediating systemic inflammation via gut barrier dysfunction. *Cells*, 11, 1569. doi: 10.3390/cells11091569
- Mayer, E. A. (2000). The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*, 47, 861–869.
- Mayer, E. A., Tillisch, K., Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *Journal of Clinical Investigation*, 125, 926–938.
- Mccarthy, A. J., Shaw, M. A., Goodman, S. J. (2007). Pathogen evolution and disease emergence in carnivores. *Proceedings of The Royal Society of London B: Biological Sciences, London*, 274(1629), 3165-3174.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J. (2020). Covid-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet (Lond Engl)*, 395(10229), 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20) 30628-0
- Miao, Q., Baumgartner, W., Failing, K., Alldinger, S. (2003). Phase-dependent expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in demyelinating canine distemper encephalitis. *Acta Neuropathologica*, 106(5), 486–494.
- Mielants, H., De Vos M., Goemaere, S., Schelstraete, K., Cuvelier, C., Goethals, K., Maertens, M., Ackerman, C., Veys, E. M. (1991). Intestinal mucosal permeability in inflammatory rheumatic diseases. II. Role of disease. *Journal of Rheumatology*, 18,

- Mochizuki, M., Motoyoshi, M., Maeda, K. (2002). Complement-mediated neutralization of canine distemper virus in vitro: cross-reaction between vaccine Onderstepoort and field KDK-1 strains with different hemagglutinin gene characteristics. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 9, 921–924.
- Monne, I., Fusaro, A., Valastro, V., Citterio, C., Pozza, M. D., Obber, F., Trevisiol, K., Cova, M., Benedictis, P., Bregoli, M., Capua, I., Cattoli, G. (2011). A distinct CDV genotype causing a major epidemic in Alpine wildlife. *Veterinary Microbiology, Amsterdam*, 150(1-2), 63-69.
- Monteil, V., Kwon, H., Prado, P., Hagelkrüys, A., Wimmer, R. A., Stahl, M. (2020). Inhibition of SARS-Cov-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human Ace2. *Cell*, 181(4), 905–913 doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004
- Mooradian, A.D., Morley, J. E., Levine, A. S., Prigge, W. F., Gebhard, R. L. (1986). Abnormal intestinal permeability to sugars in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 29, 221-224.
- Muller, C. F., Fatzer, R. S., Beck, K., Vandeveld, M., Zurbriggen, A. (1995). Studies on canine distemper virus persistence in the central nervous system. *Acta Neuropathologica*, 89, 438-445.
- Murphy, D. L., Andrew, A. M., Wichems, C. H., Li, Q., Tohda, M., Greenberg, B. (1998). Brain Serotonin Neurotransmission: An Overview and Update with an Emphasis on Serotonin Subsystem Heterogeneity, Multiple Receptors, Interactions with Other Neurotransmitter Systems, and Consequent Implications for Understanding the Actions of Serotonergi. *Journal of Clinical Psychiatry*, (59), 4–12.
- Murphy, F. A., Gibbs, E. P. J., Horzinek, M. C., & Studdert, M. J. (1999). *Veterinary Virology, 3rd Edition*. (411-425). USA: Academic Press.
- Mutinelli, F., Vandeveld, M., Griot, C., & Richard, A. (1989). Astrocytic infection in canine distemper virus-induced demyelination. *Acta Neuropathologica*, 77(3), 333–335.
- Mühlebach, M. D., Mateo, M., Sinn, P. L. (2011). Adherens junction protein nectin-4 (PVRL4) is the epithelial receptor for measles virus. *Nature*, 480(7378), 530–533.
- Müller, C. F., Fatzer, R. S., Beck, K., Vandeveld, M., Zurbriggen, A. (1995). Studies on canine distemper virus persistence in the central nervous system. *Acta*

Neuropathologica, 89(5), 438–445.

- Noris, M., Benigni, A., Remuzzi, G. (2020). The Case of Complement Activation in COVID-19 Multiorgan Impact. *Kidney International*, 98(2), 314–22. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.013
- Noyce, R. S., Bondre, D. G., Ha M. N. (2011). Tumor cell marker PVRL4 (Nectin 4) is an epithelial cell receptor for measles virus. *Public Library of Science Pathogens*, 7, 8.
- Noyce, R. S., & Richardson, C. D. (2012). Nectin 4 is the epithelial cell receptor for measles virus. *Trends in Microbiology*, 20(9), 429–439.
- O'Hara, J. R., Ho, W., Linden, D. R., Mawe, G. M., Sharkey, K. A. (2004). Enteroendocrine cells and 5-HT availability are altered in mucosa of guinea pigs with TNBS ileitis. *American Journal of Physiology Liver Physiology*, 287, 998–1007.
- Ogita, H., Rikitake, Y., Miyoshi, J., Takai, Y. (2010). Cell adhesion molecules nectins and associating proteins: implications for physiology and pathology. *Proceedings of the Japan Academy Series B*, 86(6), 621–629.
- Okada, H., Kobune, F., Sato, T. A., Kohama, T., Takeuchi, Y., Abe, T., Takayama, N., Tsuchiya, T., Tashiro, M. (2000). Extensive lymphopenia due to apoptosis of uninfected lymphocytes in acute measles patients. *Archives of virology*, 145(5), 905-920.
- Oliva, A., Cammisotto, V., Cangemi, R., Ferro, D., Miele, M. C., De Angelis, M. (2021). Low-grade endotoxemia and thrombosis in COVID-19. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 12, 348. doi: 10.14309/ctg.0000000000000348
- Oliviero, S., Cortese, R. (1989). The Human Haptoglobin Gene Promoter: Interleukin- 6-Responsive Elements Interact With a DNA-Binding Protein Induced by Interleukin-6. *European Molecular Biology Organization Journal*, 8(4), 1145–1151. doi: 10.1002/j.1460- 2075.1989.tb03485.x
- Osterhaus, A. D. M. E., Swart, R. L., Vos, H. W., Ross, P. S., Kenter, M. J. H., Barret, T. (1995). Morbillivirus infections of aquatic mammals: newly identified members of the genus. *Veterinary Microbiology Amsterdam*, 44(2-4), 219-227.
- Örvell, C. (1980). Structural polypeptides of canine distemper virus. *Archives of Virology*, 66, 193–206.

- Pan, Y.Q., Liu, X.Y., Meng, L.P., Zhu, G.R., Xia, Y.K., Chen, J.S. and Takashi, Y. (2013). Pathogenesis of demyelinating encephalopathy in dogs with spontaneous acute canine distemper. *Journal of Integrative Agriculture*, 12(2), 334-343.
- Paniz-Mondolfi, A., Bryce C., Grimes, Z., Gordon, R. E., Reidy, J., Lednicky, J. (2020). Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (Sars Cov-2). *Journal of Medical Virology*, 92(7), 699–702. doi: 10.1002/jmv.25915
- Pardo, M. C., Bauman, J. E., Mackowiak, M. (1997). Protection of dogs against canine distemper by vaccination with a canarypox virus recombinant expressing canine distemper virus fusion and hemagglutinin glycoproteins. *American Journal of Veterinary Research*, 58(8), 833–836.
- Paul, A. E. H., & Stayt, J. (2019). The intestinal microbiome in dogs and cats with diarrhoea as detected by a faecal polymerase chain reaction-based panel in Perth, Western Australia. *Australian veterinary journal*, 97(10), 418-421.
- Pratelli, A. (2011). Canine distemper virus: the emergence of new variants. *The Veterinary Journal*, 187(3), 290–291.
- Pringle, C. R. (1999). Virus taxonomy at the XI International Congress of Virology, Sydney, Australia. *Archives of Virology*, 144, 2065–2070.
- Racaniello, V. (2011). Virology. An exit strategy for measles virus. *Science*, 334(6063), 1650–1651.
- Radzikowska, U., Ding, M., Tan, G., Zhakparov, D., Peng, Y., Wawrzyniak, P. (2020). Distribution of ACE2, Cd147, CD26, and Other Sars-Cov-2 Associated Molecules in Tissues and Immune Cells in Health and in Asthma, Copd, Obesity, Hypertension, and COVID-19 Risk Factors. *Allergy*, 75(11), 2829–2845. doi: 10.1111/all.14429
- Reymond, N., Fabre, S., Lecocq, E., Adelaide, J., Dubreuil, P., Lopez, M. (2001). Nectin4/PRR4, a new afadin-associated member of the nectin family that trans-interacts with nectin1/PRR1 through V domain interaction. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(46), 43205–43215.
- Rhee, S. H., Pothoulakis, C., Mayer, E. A. (2009). Principles and clinical implications of the brain gut enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2009(6), 306–314.

- Rima, B. K., & Duprex, W. P. (2006). Morbilliviruses and human disease. *Journal of Pathology*, 208(2), 199–214.
- Risitano, A. M., Mastellos, D.C., Huber-Lang, M., Yancopoulou, D., Garlanda, C., Ciceri, F. (2020). Complement as a Target in COVID-19?. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 343–344. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7
- Rittirsch, D., Flierl, M. A., Nadeau, B. A, Day, D. E., Huber-Lang, M.S., Grailer, J. J. (2013). Zonulin as Prehaptoglobin2 Regulates Lung Permeability and Activates the Complement System. *American Journal of Physiology Lung Cellular & Molecular Physiology*, 304(12), 863–872. doi: 10.1152/ajplung.00196.2012
- Robinson, C. P., & Busl, K.M. (2020). Neurologic Manifestations of Severe Respiratory Viral Contagions. *Critical Care Explorations Journal*, 2(4), 107. doi: 10.1097/CCE.0000000000000107
- Rossiter, P. B. (1994). “Rinderpest,” in *Infectious Diseases of LiveStock with Special Reference to South Africa*. Coetzer, J.A.W., Thompson, G.R., Tustin, R.C., & Kriek, N. P. (Ed.) vol. 2. (735–757). Cape Town, South Africa: Oxford University Press.
- Rudd, P. A., Cattaneo, R., von Messling, V. (2006). Canine distemper virus uses both the anterograde and the hematogenous pathway for neuroinvasion. *Journal of Virology*, 80(19), 9361–9370.
- Rude, T. A. (1987). Canine distemper virus: infection and prevention. *Canine Practice*, 14, 16–24.
- Ruiz-Saenz, J., Rendon Marin, S., da Fontoura Budaszewski, R., Wageck Canal, C. (2019). Tropism and molecular pathogenesis of Canine Distemper Virus. *Virology Journal*, 16, 30.
- Saaed, M. M., & Al-Obaidi, Q. T. (2021). Clinical, Hematological and Some Biochemical Changes In Dogs Infected With Canine Distemper. *Journal of Agriculture and Veterinary Science*, 14(5), 26-33.
- Salem, N. Y. (2014). Canine viral diarrhea: clinical, hematologic and biochemical alterations with particular reference to in-clinic rapid diagnosis. *Global Veterinaria*, 13(3), 302-307.
- Saltik, H. S., & Kale, M. (2020). Evaluation of infection with N protein-specific Immunoglobulin M and G in naturally occurring distemper in dogs. *Veterinárni*

medicina, 65(4), 168-173.

- Sapone, A., de Magistris, L., Pietzak, M., Clemente, M.G., Tripathi, A., Cucca, F., Lampis, R., Kryszak, D., Carteni, M., Generoso, M., Lafusco, D., Prisco, F., Laghi, F., Riegler, G., Carratu, R., Counts, D., 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. doi:10.2337/db05-1593.
- Schobesberger, M., Summerfield, A., Doherr, M. G., Zurbriggen, A., Griot C. (2005). Canine distemper virus-induced depletion of uninfected lymphocytes is associated with apoptosis. *Vet Immunology & Immunopathology*, 104, 33–44.
- Schwartzberg, P. L., Mueller, K. L., Qi, H., Cannons, J. L. (2009). SLAM receptors and SAP influence lymphocyte interactions, development and function. *Nature Reviews Immunology*, 9(1), 39–46.
- Seki, F., Ono, N., Yamaguchi, R., & Yanagi, Y. (2003). Efficient isolation of wild strains of canine distemper virus in Vero cells expressing canine SLAM (CD150) and their adaptability to marmoset B95a cells. *Journal of Virology*, 77(18), 9943–9950.
- Sharon, G., Sampson, T. R., Geschwind, D. H., Mazmanian, S. K. (2016). The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell*, 167, 915–932.
- Shell, L. G. (1990). Canine distemper. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, (12), 173–179.
- Sherwin, E., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2018). Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Annals of New York Academy of Science*, 1420, 5–25.
- Silva, A. C., Lobo, J. M. S. (2020). Cytokines and Growth Factors. *Advances in Biochemical Engineering Biotechnology*, 171, 87–113. doi: 10.1007/10_2019_105
- Sips, G. J., Chesik, D., Glazenburg, L., Wilschut, J., de Keyser, J., & Wilczak, N. (2007). Involvement of morbilliviruses in the pathogenesis of demyelinating disease. *Reviews in Medical Virology*, 17(4), 223–244.
- Stein, V. M., Czub, M., Schreiner, N. (2004). Microglial cell activation in demyelinating canine distemper lesions. *Journal of Neuroimmunology*, 153(1-2), 122–131.
- Sturgeon, C., & Fasano, A. (2016). Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier

- functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue barriers*, 4(4), e1251384.
- Summers, B. A., Greisen, H. A., Appel, M. J. (1984). Canine distemper encephalomyelitis: variation with virus strain. *Journal of Comparative Pathology*, 94, 65–75.
- Summers, B. A., & Appel, M. J. (1987). Demyelination in canine distemper encephalitis: an ultrastructural analysis. *Journal of Neurocytology*, 16(6), 871–881.
- Summers, B. A., Appel, M. J. (1994). Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 20(6), 525–534.
- Summers, B. A., Cummings, J. F., de Lahunta, A. (1995). *Veterinary Neuropathology*. St. Louis, Mo, USA: Mosby.
- Sweeney, M. D., Zhao, Z., Montagne, A., Nelson, A. R., Zlokovic, B. V. (2019). Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiological Reviews*, 99(1), 21–78. doi:10.1152/physrev.00050.2017
- Şahin, N. (2023). *Gastrointestinal inflamasyonlu köpeklerde serum diamin oksidaz, zonulin, laktat ve D-dimer seviyelerinin tespiti*. Doktora Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Şardağ, D. (2022). *Köpeklerde gastroenteritise neden olan bazı enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz hastalıklarda serum ve fekal zonulin seviyelerinin tespiti*. Doktora Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Şen, T. (2021). *İshalli köpeklerde gastrointestinal biyobelirteçlerin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Tatsuo, H., Ono, N., Tanaka, K., Yanagi, Y. (2000). SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature*, 406(6798) 893–897.
- Tilocca, B., Pieroni, L., Soggiu, A., Britti, D., Bonizzi, L., Roncada, P., Greco, V. (2020). Gut–Brain Axis and Neurodegeneration: State-of-the-Art of Meta-Omics Sciences for Microbiota Characterization. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 4045.
- Tipold, A., Vandeveld M., Jaggy, A. (1992). Neurological manifestations of canine distemper virus infection. *Journal of Small Animal Practice*, 33(10), 466–470.
- Tipold, A., Jaggy, A., Zurbriggen, A., Vandeveld, M. (1996). Neurological signs in canine distemper encephalomyelitis— a clinical study. *The European Journal of Companion*

Animal Practice, 6, 33–38.

- Tipold, A., Moore, P., Zurbriggen, A., Burgener, I., Barben, G., Vandeveld, M. (1999). Early T cell response in the central nervous system in canine distemper virus infection. *Acta Neuropathologica*, 97(1), 45–56.
- Turner, J. R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9, 799-809
- Uzzan, M., Corcos, O., Martin, J. C., Treton, X., Bouhnik, Y. (2020). Why is SARS CoV 2 infection more severe in obese men? the gut lymphatics - lung axis hypothesis. *Medical Hypotheses*, 144, 110023. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110023
- Van de Bildt, M. W. G., Kuiken, T., Visee, A. M., Lema, S., Fitzjohn, T. R., Osterhaus, A. D. M. E. (2002). Distemper outbreak and its effect on African wild dog conservation. *Emerging Infectious Diseases*, 8(2), 211–213.
- Van Regenmortel, M. H. V., Fauquet, C. M., Bishop, D. H. L., Carstens, E. B., Estes, M. K., Lemon, S. M., Maniloff, J., Mayo, M. A., McGeoch, D. J., Pringle, C. R., Wickner, R. B. (2000). *Virus Taxonomy, Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego: Academic Press.
- Vandeveld, M., Fankhauser, R., Kristensen, F., Kristensen, B. (1981). Immunoglobulins in demyelinating lesions in canine distemper encephalitis. An immunohistological study. *Acta Neuropathologica*, 54(1), 31–41.
- Vandeveld, M., Zurbriggen, A., Higgins, R. J., & Palmer, D. (1985). Spread and distribution of viral antigen in nervous canine distemper. *Acta neuropathologica*, 67(3-4), 211–218.
- Vandeveld, M., Zurbriggen, M. (1995). The neurobiology of canine distemper virus infection. *Veterinary Microbiology*, 44(2–4), 271–280.
- Vandeveld, M., Zurbriggen, M. (2005). Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta Neuropathologica*, 109(1), 56–68.
- Veterian Key. “Canin Distemper”. Erişim 18 Aralık 2023. <https://veteriankey.com/canine-distemper/>
- Vignesh, R., Swathirajan, C. R., Tun, Z. H., Rameshkumar, M. R., Solomon, S. S., and Balakrishnan, P. (2020). Could perturbation of gut microbiota possibly exacerbate the

- severity of COVID-19 via cytokine storm?. *Frontiers Immunology*, 11, 607734. doi: 10.3389/fimmu.2020.607734
- Von Messling, V., Zimmer, G., Herrler, G. (2001). The hemagglutinin of canine distemper virus determines tropism and cytopathogenicity. *Journal of Virology*, 75(14), 6418–27.
- Von Messling, V., Springfield, C., Devaux, P., Cattaneo, R. (2003). A ferret model of canine distemper virus virulence and immunosuppression. *Journal of Virology*, 77(23), 12579–12591.
- Von Messling, V., Milosevic, D., Cattaneo, R. (2004). Tropism illuminated: lymphocyte-based pathways blazed by lethal morbillivirus through the host immune system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(39), 14216-14221.
- Wang, W., Uzzau, S., Goldblum, S. E., Fasano, A. (2000). Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of Cell Science*, 113(24), 4435-40. doi:10.1242/jcs.113.24.4435.
- Wang, H.-X., Wang, Y.-P. (2016). Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese Medical Journal*, 129, 2373–2380.
- Widera, D., Martínez Aguilar, R., Cottrell, G. S. (2019). Toll-Like Receptor 4 and Protease-Activated Receptor 2 in Physiology and Pathophysiology of the Nervous System: More Than Just Receptor Cooperation?. *Neural Regeneration Research*, 14(7), 1196–201. doi: 10.4103/1673 5374.251290
- Woma, T. Y., Van Vuuren, M., Bosman, A-M., Quan, M., Oosthuizen, M. (2010). Phylogenetic analysis of the haemagglutinin gene of current wild-type canine distemper viruses from South Africa: lineage Africa. *Veterinary Microbiology*, 143(2-4), 126-132.
- Wyss-Fluehmann, G., Zurbriggen, A., Vandeveld, M., & Plattet, P. (2010). Canine distemper virus persistence in demyelinating encephalitis by swift intracellular cell-to-cell spread in astrocytes is controlled by the viral attachment protein. *Acta Neuropathologica*, 119(5), 617–630.
- Yama, T., Rajesh, J. B., Prasad, H., Rajkhowa, T. K., Sarma, K., Roychoudhury, P., Deka, D., Behera, S. K. (2020). Scholarly View of Canine Distemper Cases in Mizoram.

International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences, 9(9), 3260-3266.

- Yates, D. A., Santos, J., Söderholm, J. D., Perdue, M. H. (2001). Adaptation of stress-induced mucosal pathophysiology in rat colon involves opioid pathways. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 281, 124–128.
- Yonker, L. M., Gilboa, T., Ogata, A. F., Senussi, Y., Lazarovits, R., Boribong, B. P. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *Journal of Clinical Investigation*, 131, e149633. doi: 10.1172/JCI149633
- Yoshikawa, Y., Ochikubo, F., Matsubara, Y. (1989). Natural infection with canine distemper virus in a Japanese monkey (*Macaca fuscata*). *Vet Microbiol*, 20(3), 193–205.
- Zhao, J., Shi, N., Sun Y., Martella, V., Nikolin, V., Zhu, C. (2015). Pathogenesis of canine distemper virus in experimentally infected raccoon dogs, foxes, and minks. *Antiviral Research*, 122(1), 11.
- Zlokovic, B. V. (2008). The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders. *Neuron*, 57(2), 178–201. doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.003
- Zurbriggen, A., Graber, H. U., Wagner, A., Vandeveld, M. (1995). Canine distemper virus persistence in the nervous system is associated with noncytolytic selective virus spread. *Journal of Virology*, 69(3), 1678–1686.
- Zurbriggen, A., Schmid, I., Graber, H. U., & Vandeveld, M. (1998). Oligodendroglial pathology in canine distemper. *Acta Neuropathologica*, 95(1), 71–77.

EKLER

EK 1. BİLGİ ONAM FORMU

Tarih

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'ın yürütücü olduğu "Kanin Distemper Virus İle Enfekte Köpeklerde Zonulin Seviyelerinin Araştırılması" başlıklı çalışma için köpeklerden kan örnekleri alınarak laboratuvar analizlerinin gerçekleştirileceği ve toplanan verilerin bu çalışma dışında başka herhangi bir çalışma için kullanılmayacağını sözlü ve yazılı olarak şahsıma bildirilmiştir.

Hayvan sahibi olarak, köpeğimin yukarıda adı geçen çalışmada yer almasını kabul ediyorum.

ADRES: Hasta Sahibinin Adı Soyadı
İMZA

EK 2. ADÜ-HADYEK



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın, 18.08.2022

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2022 Yılı VI. Oturum
Sayı : 64583101/2022/74
Proje Başlığı : Canine Distemper Virus ile Enfekte Köpeklerde Zonulin Seviyelerinin Araştırılması
Proje Yürütücüsü : Hasan ERDOĞAN
Proje Ekibi : Ethem Mert ÇÖLLÜ

Hayvan Çalışması

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:
İnsan embriyosu ve fütusu kullanılması
İnsan embriyosu ve fütusu dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

(Yıllık İzinli)

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder
ÜSTÜNDAĞ
Üye

Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Sorkan BAKIRCI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye

Arş. Gör. Eda Duygu İPEK
Sor. Vet. Hek. Üye

Prof. Dr. Tarhan DOŞT
Üye

(Yıllık İzinli)
Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

Öğr. Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER
ORYAŞIN Sor. Vet. Hek.
Üye

Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Kanin Distemper Virus İle Enfekte Köpeklerde Zonulin Seviyelerinin Araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Ethem Mert ÇÖLLÜ

.././2024