



AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
2022-0100

**YALNIZLIK ANKSİYETESİ GÖZLENEN KÖPEKLERDE KAN
SEROTONİN VE FEKAL BÜTİRAT
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Oktay Gülsaçan
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Cengiz Ünsal

AYDIN - 2022

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YALNIZLIK ANKSİYETESİ GÖZLENEN KÖPEKLERDE
KAN SEROTONİN VE FEKAL BÜTİRAT
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Oktay GÜLSAÇAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-21021 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2022

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Oktay GÜLSAÇAN tarafından hazırlanan “Yalnızlık Anksiyetesi Gözlenen Köpeklerde Kan Serotonin ve Fekal Bütirat Düzeylerinin İncelenmesi” başlıklı tez aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02/08/2022

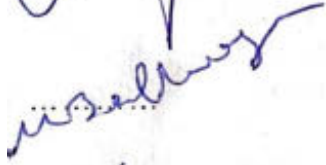
Üye (T.D.) : Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL

Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Muharrem BALKAYA

Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Mustafa KOÇKAYA

Sivas Cumhuriyet
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 Enstitüsününtarih ve sayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında, benden bilgi ve desteğini esirgemeyen DanıŐmanım Doç. Dr. Cengiz Ünsal ve Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Hümevra Ünsal'a, Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Muharrem Balkaya'ya, Prof. Dr. Ferda Belge'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Ece Koç Yıldırım'a ,verdiği manevi ve klinik desteklerden ötürü sevgili eŐim Uzm. Vet. Hekim Nil Gülsaçan'a, ekip arkadaŐım Av. Duru İpek Özgür'e ve tezin yazım aşamasında kaybettiğim, verilerinden de yararlandığım can yoldaŐım Andromeda Hachi'ye her an yanımda oldukları ve buldukları tüm katkılardan dolayı

TEŐEKKÜRÜ BİR BORÇ BİLİRİM.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Davranış.....	3
2.2. Davranış Bozuklukları.....	3
2.3. Köpeklerde Görülen Davranış Bozuklukları.....	4
2.4. Köpeklerde Yalnızlık Anksiyetesi.....	5
2.5. Mikrobiyota ve Mikrobiyota İlişkili Davranış Bozuklukları.....	8
2.6. Davranış ve Serotonin.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Çalışma Materyali.....	14
3.2. Dışkı ve Serum Örneklerinin Alınması ve Analiz Yöntemleri.....	26
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Grupların Oluşturulması.....	28
4.1.1 Sorulara Verilen Yanıtlara İlişkin Frekans Analizleri.....	32

4.2. Bütirik Asit Değerleri.....	36
4.3. Serotonin Düzeyleri.....	37
4.4. Bütirik Asit ve Serotonin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	37
4.5. Köpeklerin Sahipleri Tarafından Değerlendirilme Sonuçları.....	38
4.6. Köpeklerde C-BARQ Skor Ortalamaları ve Serotonin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	39
5. TARTIŞMA.....	41
5.1. Anksiyete Davranışının Ortaya Çıkışında Cinsiyetin ve Kısırlaştırmanın Etkileri	42
5.2. Serotonin Düzeyleri.....	44
5.3. Fekal Bütirik Asit Düzeyleri.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR.....	50
EKLER.....	60
Ek 1 (ADÜ HADYEK).....	60
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	61
ÖZ GEÇMİŞ.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HIAA	: 5-Hidroksiindol asetik
5-HT	: 5- Hidroksil triptamin
ASD	: Otizm spektrum bozukluğu
BA	: Bütirik asit
C-BARQ	: Köpek davranış değerlendirmesi ve araştırma anketi
ELISA	: Enzim bağlı immünosorbent analizi
ENS	: Enterik sinir sistemi
MAO	: Monoaminoksidaz
mmol/l	: Milimol/litre
ng/ml	: Nanogram/mililitre
rRNA	: Ribozomal RNA
PPA	: Propiyonik asit
SERT	: Serotonin transporter
SPP	: Benzer türler
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik programı
TPH	: Triptofan hidroksilaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 5 HT'nin sentezi ve metabolizması.....	11
Şekil 2. Serotonin mekanizması.....	12
Şekil 3. Köpeklere ait yaş bilgileri.....	29
Şekil 4. Köpeklerde dışkı bütirik asit düzeyleri.....	29
Şekil 5. Bağlılığın değerlendirilmesi.....	32
Şekil 6. Aşırı karşılama davranışlarının değerlendirilmesi.....	32
Şekil 7. Ses çıkarma davranışlarının değerlendirilmesi.....	33
Şekil 8. Yıkıcı davranışlarının değerlendirilmesi.....	33
Şekil 9. Çıkış noktalarına yönelme davranışlarının değerlendirilmesi.....	34
Şekil 10. Fizyolojik tepkilerin değerlendirilmesi.....	34
Şekil 11. Hatalı eliminasyon davranışlarının değerlendirilmesi.....	35
Şekil 12. Kaygı davranışının gelişme süresinin değerlendirilmesi.....	35
Şekil 13. Yalama davranışının değerlendirilmesi.....	36
Şekil 14. Köpeklerde dışkı bütirik asit düzeyleri.....	36
Şekil 15. Köpeklerde serum serotonin düzeyleri.....	37
Şekil 16. Serotonin ve bütirik asit arasındaki regresyon analizine ilişkin grafik.....	38
Şekil 17. Köpeklerde kısırlaştırma öncesi ve sonrasında C-BARQ skor ortalamaları.....	39
Şekil 18. Serotonin ve C-BARQ değerlendirme sonuçları arasındaki regresyon analizine ilişkin grafik.....	40

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hayvan sahibine ait bilgileri içeren sorular.....	14
Tablo 2. Köpeğe ait tanımlayıcı bilgileri içeren sorular.....	15
Tablo 3. Köpeğin geçmişine ait tanımlayıcı bilgileri içeren sorular.....	15
Tablo 4. Köpeğe ait yaşam koşulları ve beslenme şekline ilişkin bilgileri içeren sorular.	16
Tablo 5. Köpeğin davranış ve duygu durumuna ilişkin bilgileri içeren sorular.....	17
Tablo 5. Köpeğin davranış ve duygu durumuna ilişkin bilgileri içeren sorular (devam)..	18
Tablo 5. Köpeğin davranış ve duygu durumuna ilişkin bilgileri içeren sorular (devam)..	19
Tablo 5. Köpeğin davranış ve duygu durumuna ilişkin bilgileri içeren sorular (devam)..	20
Tablo 6. Köpekteki anormal davranışları tanımlamaya yardımcı diğer sorular (Yalnızlık Anksiyetesi Açısından Ayırt Edici Sorular).....	21
Tablo 6. Köpekteki anormal davranışları tanımlamaya yardımcı diğer sorular Yalnızlık Anksiyetesi Açısından Ayırt Edici Sorular) (devam).....	22
Tablo 6. Köpekteki anormal davranışları tanımlamaya yardımcı diğer sorular Yalnızlık Anksiyetesi Açısından Ayırt Edici Sorular) (devam).....	23
Tablo 7. Köpeklerin sahipleri tarafından değerlendirilmesine ilişkin sorular.....	26
Tablo 8. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	28
Tablo 9. Çalışmada kullanılan anksiyetik köpeklere ait tanımlayıcı özellikler.....	30
Tablo 10. Kontrol grubundaki köpeklerin tanımlayıcı özellikleri.....	31

ÖZET

YALNIZLIK ANKSİYETESİ GÖZLENEN KÖPEKLERDE KAN SEROTONİN VE FEKAL BÜTİRAT DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Gülsaçan O. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Veteriner) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2022.

Amaç: Bu çalışma seperasyon anksiyetesi görülen kısırlaştırılmış erkek ve dişi köpeklerde mikrobiyota kaynaklı metabolitlerden bütirik asit düzeyleri ve serum serotonin düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Hayvan sahiplerinden köpeklerindeki davranışları değerlendirmeleri için hazırlanmış olan formu doldurmaları istenmiştir. Değerlendirmeden sonra köpekler dört gruba ayrıldı: seperasyon anksiyetesi olan köpekler iki grup (erkek ve dişi, n=15) ve kontrol grupları (erkek ve dişi, n=10) oluşturulmuştur. Serum serotonin düzeyleri ELISA yöntemi ile ve dışkı örneklerinde bütirik asit düzeyleri gaz kromatografisi ile ölçülmüştür.

Bulgular: Seperasyon anksiyetesi gözlenen gruplar kontrol gruplarına göre daha düşük bütirik asit düzeylerine sahip olsalar da gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak onaylanmamıştır ($p=0,069$). Serum serotonin düzeyleri anksiyete gruplarında kontrol gruplarına göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur. ($p<0,001$) Ancak cinsiyetin serum serotonin ($p=0,879$) ve bütirik asit ($p=0,119$) düzeyleri üzerine etkisi anlamsızdı. Bütirik asit ve serotonin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Seperasyon anksiyetesi tanısı konulan köpeklerde serum serotonin düzeyleri düşmüştür. Serotonin seviyelerindeki azalma seperasyon anksiyetesinin tanısında önemli olabilir. Bu düşüşte bütirik asitin tek başına bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Bütirik asit, Davranış, Köpek, Serotonin, Yalnızlık anksiyetesi.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF BLOOD SEROTONIN AND FECAL BUTYRATE LEVELS IN DOGS WITH SEPERATION ANXIETY

Gülsaçan O. University of Aydın Adnan Menderes, Institute of Health Sciences, Physiology (Veterinary) Program, Master Thesis, Aydın, 2022.

Objective: This study aimed to investigate the relationship between butyric acid, a metabolite from the microbiota, and serum serotonin levels in neutered male and female dogs with separation anxiety.

Materials and Methods: All animal owners were asked to fill the questionnaire out for the behavioral evaluation of their dogs. After the evaluation, dogs were divided into four groups: male and female with separation anxiety, n=15/group and male and female control, n=10/group). Serum serotonin and fecal butyric acid levels were measured by ELISA and gas chromatography, respectively.

Results: Although the dogs with separation anxiety had lower butyric acid levels than the controls, the differences between the groups were not confirmed statistically ($p=0,069$). Serum serotonin levels were significantly lower in the dogs with separation anxiety compared to the control dogs ($p<0,001$). However, the effect of gender on serum serotonin ($p=0,879$) and butyric acid levels ($p=0,119$) were not significant. No significant relationship was also found between butyric acid and serotonin levels.

Conclusion: Serum serotonin levels decreased in dogs with separation anxiety. Reducing serum serotonin levels may be important in the diagnosis of separation anxiety, while the effect of butyric acid per se has no effect on serum serotonin levels in these dogs.

Keywords: Butyric acid, Dog, Separation Anxiety, Serotonin.

1. GİRİŞ

Mikrobiyota bedenimizi paylaşan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların oluşturduğu bir ekolojik yapıdır. Mikrobiyom ise bu çevrede yaşayan mikroorganizmaların toplam genomu olarak tariflenmişse de günümüzde mikrobiyota ve mikrobiyom literatürde sinonim olarak kullanılmaktadır (Salman ve diğerleri, 2015). Mikrobiyota yaşamın ilk günlerinde oluşmaya başlar ve ilk yılın sonunda erişkin dönem profiline benzer bir yapı oluşur. Bu yapı herkeste farklılık gösterir (Palmar ve diğerleri, 2007).

Bağırsak mikrobiyomu metabolik fonksiyonlara katkıda bulunur, konağı patojenlere karşı korur, bağışıklık sistemini geliştirir ve bu şekilde fizyolojik fonksiyonlarımızın çoğunu doğrudan veya dolaylı olarak etkiler (Pilla ve Suchodolski, 2019).

Kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi esas olarak ince bağırsakta sindirilmeyen diyet lifindeki karbon kaynaklarından gelen enerjinin kurtarılmasını sağlar ve bu kısa zincirli yağ asitlerinin insanlarda toplam kalori gereksiniminin yaklaşık %6-10'una katkı sağladığı tahmin edilmektedir (Bergman, 1990). Kısa zincirli yağ asitleri, özellikle asetat, propionat ve bütirat, bağırsak lümeni içinde esas olarak sindirilmemiş karbohidratlardan üretilen ve ayrıca küçük bir kısmı da mukoza ve epitel döküntüleri gibi diyet ve endojen proteinlerden bakteriyel fermantasyon ile üretilen organik asitlerdir (Topping ve Clifton, 2001).

Köpeklerin gastrointestinal kanalında tanımlanan çoğu bakteri dizisi beş filuma ayrılabilir: Firmicutes, Fusobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria. Gastrointestinal kanal boyunca mikrobiyota bileşiminde farklılıklar olsa da klinik çalışmaların çoğu sınırlı bir alan olan fekal mikrobiyota üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yaş, diyet ve diğer birçok çevresel faktör, sağlıklı bir mikrobiyotanın korunmasında önemli bir rol oynayabilir (Pilla ve Suchodolski, 2019). Agresif köpeklerin ve agresif olmayan kontrol köpeklerinin fekal içeriklerinde Firmicutes, Fusobacteria, Bacteroidetes ve Proteobacteria baskın filum konumundadır. Ancak özellikle, Proteobacteria ve Fusobacteria normal köpeklerde, Firmicutes ise agresif köpeklerde daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Ayrıca Lactobacillaceae ailesi agresif köpeklerde daha yüksek, Fusobacteriaceae ailesi agresif olmayan köpeklerde daha yüksek belirlenmiştir (Kirchoff ve diğerleri, 2019). Son araştırmalar bağırsak mikrobiyota bileşimindeki çeşitliliğin fareler ve insanlar gibi memelilerde davranışları ve psikolojik düzenlemeleri de etkileyebileceğini göstermektedir.

Artan kanıtlar mikroorganizmaların konakçı nörofizyolojik sisteminin elemanları ile doğrudan etkileşime girebileceğini ve bunun konakçı davranışının modifikasyonu ile sonuçlanabileceğini göstermektedir. Mikrobiyotanın içerdiği mikroorganizmaların bulaşıcı olmayan ve muhtemelen immünize edilmemiş bir yoldan davranışı etkileme kabiliyetleri, yapı olarak konağın sinir sistemi tarafından üretilenlere tam olarak benzeyen nörokimyasalları üretme ve tanıma yeteneklerinden kaynaklanabilir. Konağın nörofizyolojik sistemi ile mikrobiyota arasındaki çift yönlü nörokimyasal etkileşimlere dayanan bu sinyalizasyon biçimi mikrobiyal endokrinoloji olarak adlandırılmaktadır (Lyte, 2013).

İnsan hekimliğinde yalnızlık anksiyetesi terimi çocuğun evden ayrı kalma veya yaşamı içerisindeki ana karakterlerden ayrı kalmasıyla beraber oluşan aşırı ve tekrarlayan stresten söz etmektedir (Curtis ve Tuzo, 2016). Benzer şekilde köpekler de bağımlı oldukları kişiden ayrıldıklarında olumsuz duygusal reaksiyon yaşayabilirler (Katayama ve diğerleri, 2019). Bununla birlikte evcil hayvanlarda, yalnızlık anksiyetesi sık görülen bir davranış problemi olup (Bradshaw, 2011), sonuçları sahibinin sosyal yaşantısına, eşyalara (Gaultier ve diğerleri, 2005) ve kendine verdiği ciddi zararlarla sonuçlanan psikolojik tepkilerle karakterize edilebilir (Overall, 1998).

Bağırsak mikrobiyotası, davranışı düzenleyen sistemin bir parçası olarak bilişsel işlev, sosyal etkileşim ve stres yönetimi gibi temel davranış kalıpları üzerinde etkili olmaktadır ve mikrobiyota kompozisyonunun değişmesi bu süreçlerin altında yatan nörokimyanın da büyük ölçüde değişmesine yol açacaktır. Duygusal aktivitede kilit rol oynayan beynin serotonerjik sistemi, mikrobiyotanın yokluğunda uygun şekilde gelişmeyecektir ve bu anormal nörokimyasal profil, yaşamın sonraki dönemlerindeki normal bir bağırsak florasının restorasyonuna dirençli hale gelmektedir (Clarke ve diğerleri, 2013). Bütirik asit hariç diğer uçucu yağ asitlerinin depresif kişilerde azaldığı ve depresyon semptomlarına bağlı olarak bunun daha da belirgin olduğu vurgulanmaktadır.

Çalışmamız benzer bir ilişkinin varlığını ortaya koyabilmek maksadıyla ayrılık anksiyetesi gözlenen köpeklerde fekal bütirik asit ve serum serotonin düzeylerinin belirlenmesini ve aralarındaki korelasyonun gösterilmesini amaçlamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Davranış

Davranış, sözlük tanımı olarak "belirli veya olağan bir şekilde hareket etme veya işlev görme" gibi ifadeler içerir. Bir başka yaygın ifade, bir organizmanın bir uyarana tepkisi dir (Scott, 2005). Davranış bireyin içsel faktörleri ile çevre arasında denge kurmaya çalıştığı yöntemlerden sadece biridir. Davranış; mizaç ve sağlık, fiziksel ve sosyal çevre gibi iç ve dış faktörler tarafından şekillendirilir ve kısıtlanır. Bu iç ve dış faktörlerdeki herhangi bir değişiklik bazen davranış bozukluklarına sebep olabilir (Kass, 2020).

Bir durumla karşılaştıklarında tüm hayvanlar aynı şekilde davranmazlar. Davranışın ortaya çıkmasında bireysel farklılıklar, sağlık durumları da dahil olmak üzere birçok faktör etkilidir (Camps ve diğerleri, 2019). Bunlar arasında genetik, hayvanın doğum sonrası ve sosyalleşme dönemleri gibi farklı gelişim aşamalarında yaşadığı deneyimler, organ ve sistemlerin doğru işleyişi gibi faktörler bulunur (Kaiser ve Sachser, 2005). Sağlık sorunları organ ve sistemlerin işleyişini değiştirebilir. Örneğin; körlük gibi çevrenin algılanmasını değiştiren veya engelleyen problemler, beyin tümörleri gibi algılanan bilginin işlenmesini değiştiren problemler veya davranışla ilgili hormonal ve/veya nörolojik iç süreçler, ağrı gibi davranışı değiştirebilen bir stres tepkisine neden olan problemler ve kırık bir ekstremitte gibi davranışın ifadesini değiştiren veya engelleyen problemler söylenebilir (Camps ve diğerleri, 2019).

2.2. Davranış Bozuklukları

Genel olarak zihinsel faaliyetler tartışılırken davranış iki tanımlayıcı alt tipe ayrılabilir: günlük yaşam aktivitelerini tanımlayan uyarlanabilir (adaptiv) davranış ve rahatsız edici davranışı tanımlayan uyumsuz (maladaptiv) davranış (Cosgrave ve diğerleri, 2010).

Davranış sorunları farklı şekillerde tanımlanabilir ancak tüm tanımlar aşağıdaki özelliklerden en az bir veya birden fazlasına sahiptir. Davranış sorunlarının sahipleri tarafından rahatsız edici olarak algılanması gereklidir. Bu gerçek, tanımlamaya ve daha da önemlisi sorunun sahipleri tarafından tanınmasına önemli ölçüde öznellik kazandırmaktadır. İkinci olarak insanlar, diğer hayvanlar ve hatta canlının kendisi için tehlikeli olabilmeleridir. Üçüncüsü, çoğu davranışsal sorun doğrudan veya dolaylı olarak hastanın refahını bozabilmektedir. Davranış problemleri sağlık problemlerine ilişkin olarak ortaya çıkabilirler ancak aynı zamanda sahipleri tarafından sorunlu olarak kabul edilen kesinlikle normal davranışlar da (bölgesel saldırganlık, rekabetçi saldırganlık vb.) olabilirler (Camps ve diğerleri, 2019).

Anormal davranış bozukluklarının nedenleri olarak kalıtsal faktörler, cinsiyet faktörü, yaş faktörü, barınak ve bakım faktörü, eğitim faktörü, stres ve benzeri faktörler belirtilmiştir (Şen ve Atasoy, 2014).

2.3. Köpeklerde Görülen Davranış Bozuklukları

Hayvanlardaki davranış problemlerinin evcil hayvanlar ve sahipleri arasındaki ilişkiye zararlı etkileri vardır ve köpeklerin terk edilmesinde önemli bir etkiye sahip olduğu görülmektedir (Nassar ve diğerleri, 1984; Seksel, 1997). Bir kedi veya köpeğin terk edilmesi kararında etkili davranışlar arasında saldırganlık, yalnızlık anksiyetesi, ev içi eliminasyon davranışı, korku davranışı, yıkıcı davranışlar, itaatsizlik, kazma ve çiğneme gibi yıkıcı davranışları yer almaktadır (Patronek ve diğerleri, 2019).

Kim ve diğerlerinin (2010) 189 köpek üzerinde yaptığı çalışmada, köpeklerin 151'inde (%79,9) davranış problemi görülürken 38'inde (%20,1) davranış problemi görülmemiştir. 151 köpeğin 139 tanesinde yalnızca bir davranış problemi, 12 tanesinde ise iki farklı davranış problemi gözlenmiştir. Gözlenen davranış problemlerinin %46,8'i aşırı heyecan, %30,2'si aşırı ses çıkarma, %17,3'ü uygunsuz eliminasyon, %4,3'ü yıkıcı davranışlar, %1,4'ü aşırı saldırganlık olarak sıralanmıştır. Genel olarak köpeğin yaşı davranış problemleri ile önemli ölçüde ilişkilidir. İki yaşından küçük köpekler daha fazla davranış problemi gösterme eğilimindedir (Patronek ve diğerleri, 1996). Özellikle kısırlaştırma davranış sorunları için önemli bir faktördür (Hsu ve diğerleri, 2003) ve davranış problemi gösteren köpeklerin %50'si kısırlaştırılmamış köpekler olarak görülmüştür (Landsber ve diğerleri, 2003). Mondelli ve

diğerleri (2004) yapmış oldukları çalışmada davranış problemi gösteren erkek köpeklerin barınağa gönderilmesinin büyük risk oluşturduğunu gözlemlemişlerdir.

Salman ve diğerlerinin (2000) 12 barınakta kedi ve köpeklerin barınağa terk edilme sebeplerine yönelik yaptığı bir çalışmada, çalışmaya katılan 2300 köpeğin 1984'ünden alınan verilere göre köpeklerin %22.2'si ısırma davranışı, %17,4'ü insanlara karşı saldırganlık, %16,4'ü kaçma davranışı, %15,3'ü ev içerisinde yıkıcı davranışlar sergileme, %15,3'ü ev dışında yıkıcı davranışlar sergileme, %13,5'i itaatsizlik, %12,9'u yeni evcil hayvan ve diğer evcil hayvanlarla problemler, %11,3'ü hayvanlara karşı saldırganlık, %9,5'i ev içine eliminasyon davranışı, %7,7'si aşırı havlama ve uluma sebebiyle barınaklara terk edilmiştir. Kısırlaştırılmış erkek köpeklerde davranışsal sebeplerle terk edilenlerin oranı %56, davranışsal olmayan sebeplerle terk edilenlerin oranı ise %33'tür. Kobelt ve diğerleri (2003) köpeklerde sahipleri tarafından bildirilen ana davranış sorunlarını aşırı heyecanlanma (%63) ve insanların üzerine atlama (%56) olarak belirlemişlerdir.

Voith ve diğerleri (1992), saldırganlık, uygunsuz eliminasyon ve ses çıkarmayı en sık tanımlanan davranış sorunları olarak tanımlanmaktadır.

Yalçın (2004), 80 köpekte incelemiş olduğu 109 davranış problemi arasında en fazla saldırganlığı, en az ise yavru yeme davranışını görmüştür. Çalışmaya katılan köpeklerin 13'ünde yalnızlık anksiyetesi bildirilmiştir.

2.4. Köpeklerde Yalnızlık Anksiyetesi

Köpekler kendi türlerinin veya diğer türlerin üyelerine hızla sosyal bağlar oluşturan oldukça sosyal hayvanlardır (Cairns ve Werboff, 1967). Yavru köpekler normalde 1,5-2 aylık olduklarında annelerinden ayrılarak yeni ailelerine giderler ve sahiplerinden ilk kez ayrıldıklarında ise streslerini seslerle ifade ederler. Çoğu köpek yavrusu veya yetişkin köpek evdeki bu sosyal izolasyona uyum sağlamayı öğrenir. Bununla birlikte bazı köpekler ya yaşamın ilerleyen dönemlerinde sosyal izolasyona duyarlı hale gelir ya da yalnız kalmaya asla uyum sağlayamaz (McCrave, 1991).

Evcil hayvanlarda ayrılık kaygısı reaksiyonları kendine ciddi zarar verme ile sonuçlanan psikolojik tepkilerle karakterize olabilmektedir (Bardi ve Schwartz, 2003). Kaygı olası veya hayal edilen bir tehlikeye veya belirsizliğe verilen bir tepkidir. Anksiyete artan

solunum ve kalp atışı hızı, titreme ve felç, artan tükürük salgısı veya terleme gibi fizyolojik belirtileri ve çeşitli davranışsal belirtileri içerir (Sherman ve Mills, 2008). Ayrılık kaygısını belirten birçok davranış sinyali vardır. Bunlar; eşya parçalama, ev eşyalarının yerini değiştirme, aşırı salya, uygunsuz idrar yapma ve dışkılama (iyi eğitim almış köpeklerde bile), endişeli sesler çıkarma, huzursuzluk ve diğer belirtiler olarak sıralanabilir (Simpson ve diğerleri, 2007; Sherman ve Mills, 2008).

Köpeklerde ayrılık kaygısı oldukça sık görülen bir davranış problemidir. Farklı bölgelerde çalışmalar yapan hayvan davranışları uzmanları toplam vakaların %20'sinin ayrılık kaygısıyla ilgili olduğunu bildirmiştir (McCrave, 1991).

Yalnızlık anksiyeteli köpeklerde birçok semptom görülmektedir. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Sürekli havlama, uluma, sızlama,
2. Aşırı huzursuzluk,
3. Aşırı tükürük salgılaması ve nefes nefese kalması,
4. Kapı veya pencere gibi çıkış noktalarını tırmalamak, kazmak, kemirmek, zarar vermek,
5. Bir odadan veya taşıma kafesinden kaçmaya ya da açık ve/veya kapalı pencerelerden atlamaya çalışma,
6. Eşya parçalama (yastıkların, kanepelerin ve diğer mobilyaların, yemek kaplarının parçalanması),
7. Kusma ve ishal gibi sindirim problemleri,
8. Tuvalet eğitimi olmasına rağmen iç mekânda öğretilen yerlerden farklı yerlere idrar yapma veya dışkılama,
9. Dışkı yeme,
10. Eşya kemirme (özellikle son zamanlarda dokunduğunuz şeyler),
11. İrileşmiş gözbebekleri,
13. Duvarları kazma,
14. Titreme gibi yalnız bırakıldıklarında gösterdikleri semptomlar olabileceği gibi,
15. Anahtarlarınızı elinize almak gibi çıkmaya hazırlandığınızı ifade eden işaretler verdiğinizde saklanma veya ağlama ve
16. Eve geldiğinizde aşırı heyecanlı davranışlar gösterme veya boyun eğen köpek beden dili gibi normalin dışında iletişim şekilleri olabilir (Blackwell ve diğerleri, 2006; Kim ve diğerleri, 2010; McCrave, 1991; Palestrini ve diğerleri, 2010; Soares ve diğerleri, 2010; Voith, 1985).

Ayrılık kaygısı olan köpekler, sahipleriyle ayrılık kaygısı olmayan köpeklerden farklı şekilde etkileşime girer. Sahiplerini daha yoğun bir şekilde karşılarlar ve onları evin her yerinde odadan odaya takip ederler. Sahipler genellikle köpeklerinin yokluklarında iştahsız olduğunu, ancak onlar döndükten hemen sonra köpeklerinin yemek yemeye başladıklarını söylerler (Voith, 1985). Köpekler belirli davranışları sahibin yanlarından ayrılacağı ile ilişkilendirmeyi öğrenir. Sahipleri ayrılmaya hazırlanırken (anahtarları ve çantayı almak, ayakkabılarını giymek vb.) birçok köpek hızlı hızlı hareket ederek, nefes nefese kalarak veya titreyerek ayrılma öncesi kaygısı sergilemeye başlar. Bazı köpekler de başlarını, kulaklarını ve kuyruklarını indirirler, depresif görünürler ve hareketsiz kalırlar (Borchelt, 1983; Voith, 1985). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan birkaç araştırmada, veteriner hekimlik hizmeti alan sahipli köpeklerle ilgili olarak yapılan bir ankette köpeklerin yaklaşık %14'ünde ve diğer ankette ise %17'sinde ayrılık kaygısı belirtilerinin ortaya çıktığını göstermiştir (Bradshaw ve diğerleri, 2002). Ayrılık kaygısı insan-hayvan bağı üzerinde yıpratıcı bir etkiye sahiptir. Bu davranış problemi genellikle sahipleri için yüksek duygusal değeri olan köpeklerde görülür (Lindell, 1997). Ayrılık kaygısıyla ilgili davranışlar sahibinin ayrılmasından sonraki ilk 30 dakika içinde, genellikle birkaç dakika içinde ortaya çıkmaktadır (Borchelt, 1983; Voith, 1984; Voith, 1985).

Yapılan bir çalışmada tek sahipli köpeklerin birden fazla sahipli olanlara göre ayrılık kaygısı yaşama oranı 2,5 kat daha fazla bildirilmiştir (Flanning ve Dodman, 2001). Ayrılık kaygısı zamanımızın ve yaşam tarzımızın bir bozukluğu olabilir: tek yaşayan kişiler, uzun çalışma saatlerine sahip iş hayatı, köpekler arası kısıtlı sosyalizasyon ve sınırlı egzersiz imkânı hayvanları ayrılık kaygısına yatkın hale getirebilir. Altta yatan çevresel faktörleri düzeltmek mümkün olmayabileceğinden, aynı anda hem hayvan refahını iyileştirmek hem de insan-hayvan bağına kurtarmak için köpeğin tedavisi zorunlu hale gelir (Flannigan ve Dodman, 2001; Wrigth ve Nesselrote, 1987).

Çalışmalar ayrılık kaygısı oranının melez köpeklerde ve barınaklardan sahiplenilen köpeklerde daha fazla olduğunu göstermiştir. Ancak ayrılık kaygısı ile gök gürültülü fırtına, havai fişek, yabancı yetişkinler veya yeni yerlerden korkma arasında bir ilişki bulunamamıştır (Overall ve diğerleri, 2001).

Benzer şekilde, ayrılık kaygısı için önemli bir yaş veya cinsiyet öngörüsü yoktur (McCrave ve diğerleri, 1986; Palestrini ve diğerleri, 2010; Wright ve Nesselrote, 1987). Ayrılık kaygısının, muhtemelen ortamı tanımaya dayanan çevresel bir bileşeni vardır. Bir çalışmada sosyal izolasyon koşulları altındaki yetişkin köpeklerin yalnızca tanıdık bir ortamda aşırı

havladıkları, aşına olmadıkları bir ortamda yalnız bırakıldıklarında havlamadıkları gözlenmiştir (Tuber ve diğerleri, 1996).

Yalnızlık anksiyetesinin davranışsal olarak tespiti yalnızca köpeğin sahibi ortamda yokken konabilir (Lund ve Jorgensen, 1999). 242 köpek üzerinde yapılan bir çalışmada köpeklerin %80,2'sinde yıkıcı davranışlar, %35,1'inde uygunsuz idrara çıkma, %33,4'ünde hipersalivasyon ve %27,6'sında uygunsuz dışkılama gözlenmiştir (Simpson ve diğerleri, 2007). Clark ve Boyer (1993), "ayrılık kaygısı" olarak tanımladıkları davranışların, itaat eğitimi ve aynı zamanda sahiplerin köpeğiyle günde 20 dakikalık sınırlı bir süre geçirmesiyle de azaldığını bulmuşlardır. Çalışmada herhangi bir sınırlama getirilmeyen ve itaat egzersizleri yapmayan köpeklerde ayrılık kaygısı diğer gruplara göre daha yüksek çıkmıştır.

2.5. Mikrobiyota ve Mikrobiyota İlişkili Davranış Bozuklukları

Mikrobiyota bedenimizi paylaşan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların oluşturduğu ekolojik yapıdır (Salman ve diğerleri, 2015). Gastrointestinal mikrobiyota mikroorganizmaların (bakteri, mantar, arke, protozoa vb.) karmaşık kombinasyonudur (Suchodolski, 2011). Bağırsak mikrobiyomu metabolik işlevlere katkıda bulunur, patojenlere karşı vücudu korur, bağışıklık sistemini etkiler ve bu temel işlevler aracılığıyla fizyolojik işlevlerin çoğunu doğrudan veya dolaylı olarak etkiler (Pilla ve Suchodolski, 2020). Mikrobiyota yaşamın ilk yılında sürekli gelişerek gastrointestinal sistemi kolonize eder (De Vadder, 2018).

Biyotadaki bakteriler belirli bir oranda faydalı ve zararlı bakterilerden oluşur. Faydalı/zararlı bakteri oranı azaldığında mikrobiyal disbiyoz adını verdiğimiz patolojik bir süreç başlar. Faydalı/zararlı bakteri oranının bozulduğu mikrobiyal disbiyoz süreci alerji, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser, lupus, astım, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, çölyak hastalığı, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık ile ilişkili bulunmuştur (Altuntaş ve Batman, 2017).

Sağlıklı köpeklerin dışkı mikrobiyotası 3 filum tarafından ortaklaşa yönetilir. Bunlar Fusobacterium, Bacteroidetes ve Firmicutes'tir (Hand ve diğerleri, 2013; Middelbos ve diğerleri, 2010). Bir köpek duodenum mikrobiyota içeriğinde yapılan bir çalışmada altı ana bakteri bildirilmiştir: Firmicutes (46.4% oranı 16S rRNA gen sekansı ile belirlenmiş),

Proteobacteria (26.6%), Bacteroidetes (11.2%), Spirochaetes (10.3%) Fusobacteria (3.6%) ve Actinobacteria (Xenoulis ve diğeri, 2008).

Sinir sistemini doğrudan etkileme yeteneğine sahip bakteriler bulunmaktadır. Artan kanıtlar mikroorganizmaların konakçı nörofizyolojik sisteminin elemanları ile doğrudan etkileşime girebileceğini ve bunun konakçı davranışının modifikasyonu ile sonuçlanabileceğini göstermektedir. Mikrobiyotanın içerdiği mikroorganizmaların bulaşıcı olmayan ve muhtemelen immünize edilmemiş bir yoldan davranışı etkileme kabiliyetleri, yapı olarak konağın sinir sistemi tarafından üretilenlere tam olarak benzeyen nörokimyasalları üretme ve tanıma yeteneklerinden kaynaklanabilir. Konağın nörofizyolojik sistemi ile mikrobiyotası arasındaki çift yönlü nörokimyasal etkileşimlere dayanan bu sinyalizasyon biçimi mikrobiyal endokrinoloji olarak adlandırılır (Lyte, 1993). Mikrobiyotanın merkezi sinir sistemi ile etkileşimi mikrobiyal içerikteki değişiklikler, immun uyarılma, nervus vagus aracılığıyla nöral yolların etkilenmesi, triptofan metabolizması, bağırsak hormonal cevabı ve kısa zincirli yağ asitleri gibi bakteriyel ürünler ya da metabolitler vasıtasıyla olarak özetlenebilir (Evensel ve Ceylan, 2015).

Bağırsak mikrobiyotasının konağın nöroendokrin sistemi üzerinde stres, kaygı ve depresyonla ilgili davranışını etkileyebileceğini gösteren deneyler bir konakçı ve mikrop arasındaki ilişki hakkında fikir vermektedir. Probiyotik *Lactobaccillus rhamnosus* ile beslenen fareler bir zorla yüzme testinde daha iyi yüzüp, daha düşük kaygı göstermiş ve beyinlerindeki γ aminobutirik asit reseptörleri daha yüksek gözlemlenmiştir (Ezenwa ve diğeri, 2012).

Bacteroides, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* spp. ve *Enterobacteriaceae* köpek ve kedi bağırsağından kültürlenen baskın bakteri gruplarıdır. Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria ve Actinobacteria köpeklerde ve kedilerde tüm bağırsak mikrobiyotasının %99'undan fazlasını oluşturur (Suchodolski, 2011). Gastrointestinal kanal boyunca mikrobiyota bileşiminde farklılıklar olsa da klinik çalışmaların çoğu fekal mikrobiyota üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yaş, diyet ve diğeri birçok çevresel faktör sağlıklı bir mikrobiyotanın korunmasında önemli bir rol oynayabilir (Pilla ve Suchodolski, 2019). Agresif ve normal kontrol köpeklerinin fekal içeriklerinde Firmicutes, Fusobacteria, Bacteroidetes ve Proteobacteria baskın filum konumundadır. Ancak özellikle Proteobacteria ve Fusobacteria normal köpeklerde, Firmicutes agresif köpeklerde daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Ayrıca *Lactobacillaceae* ailesi agresif köpeklerde daha yüksek, *Fusobacteriaceae* ailesi agresif olmayan köpeklerde daha yüksek belirlenmiştir (Kirchoff ve diğeri, 2019).

Bağırsak mikrobiyotası metabolik fonksiyonlara katkıda bulunur, patojenlere karşı korur, bağışıklık sistemini geliştirir ve bu temel fonksiyonlar yoluyla fizyolojik fonksiyonlarımızın çoğunu doğrudan veya dolaylı olarak etkiler (Pilla ve Suchodolski, 2019). Kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi esas olarak ince bağırsakta sindirilmeyen diyet lifindeki karbon kaynaklarından gelen enerjinin kurtarılmasını sağlar ve bu kısa zincirli yağ asitlerinin insanlarda toplam kalori gereksiniminin yaklaşık %6-10'una katkı sağladığı tahmin edilmektedir (Bergman, 1990). Son araştırmalar bağırsak mikrobiyotası bileşimindeki çeşitliliğin fareler ve insanlar gibi memelilerde davranışları ve psikolojik düzenlemeleri de etkileyebileceğini göstermektedir.

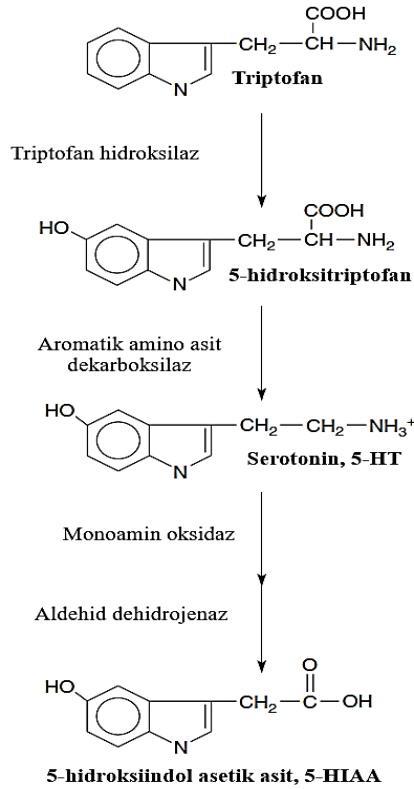
Kısa zincirli yağ asitleri, özellikle asetat, propionat ve bütirat, bağırsak lümeni içinde esas olarak sindirilmemiş karbonhidratlardan üretilen ve ayrıca küçük bir kısmı da mukoza ve epitel döküntüler gibi diyet ve endojen proteinlerden bakteriyel fermantasyon ile üretilen organik asitlerdir (Topping ve Clifton, 2001). Bağırsak bakterileri safra asitleri, kolin ve kısa zincirli yağ asitleri ile konak sağlığı için gerekli olan metabolitlerin üretimine katkı sağlamaktadır. Bütirat üreticilerini insan dışkısından izole etme çabaları sonrasında esas üreticilerin Firmicutes ve çoğunlukla da clostridial küme XIVa ve IV'e ait olduğu ortaya konmuştur (Louis ve diğerleri, 2010). Sağlıklı bireylerde konakçı ve potansiyel patojen bakteriler ile bu bakteriler arasında homeostatik bir denge vardır.

Gastrointestinal bakteri fermantasyon ürünü olan Propiyonik asit (PPA) ve butirik asit (BA) gibi kısa zincirli yağ asitlerinin konakçı sağlığında göstermekte olduğu önem artmaktadır. Aynı zamanda otizm spektrum bozuklukları (ASD) gibi nörogelişimsel bozukluklara çevresel katkıda bulunabilirler (Nankova ve diğerleri, 2014). Kısa zincirli yağ asitleri sistemik dolaşıma karışarak beyin işlevlerini etkilemektedir (Kimura ve diğerleri, 2013; Macfabe ve diğerleri, 2012; Macfarlane ve Macfarlane 2003).

Dominant agresyon ile ilgili yapılan bir çalışmada triptofan takviyesi uygulanmayan yüksek protein rasyonları ile beslenen köpeklerde davranış puanları en yüksek seviyedeysen, triptofan takviyeli düşük protein diyetleri, triptofan takviyesi olmayan düşük proteinli diyetlerden anlamlı olarak daha düşük davranış skorlarıyla ilişkilendirildi (DeNapoli ve diğerleri, 2000).

2.6. Davranış ve Serotonin

5-hidroksitriptamin (5-HT) veya serotonin davranış modifikasyonunda önemli bir rol oynayan önemli bir nörotransmitterdir (O'Leary, 2010).



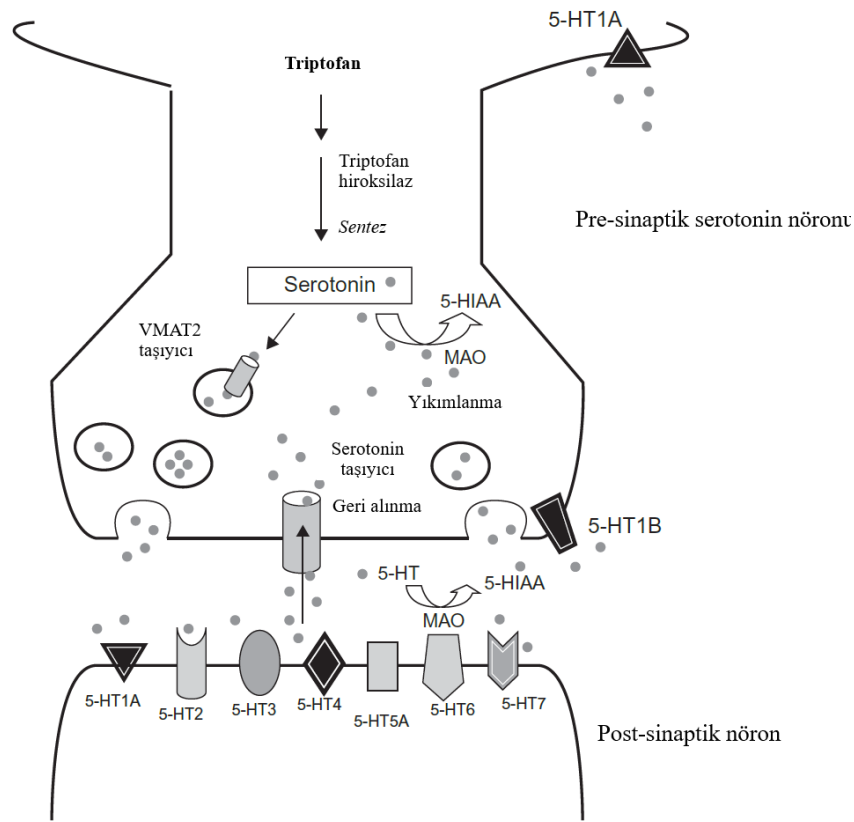
Şekil 1. 5 HT'nin sentezi ve metabolizması (Sibley, 2007).

Esansiyel amino asit triptofan beyin sapı rafe çekirdeklerinden kaynaklanan serotonerjik nöronlarda iki aşamalı bir yolda 5-HT'ye dönüştürülür. Yoldaki ilk enzim olan triptofan hidroksilaz, 5-HT sentezinin hız sınırlayıcı basamağıdır. 5-HT monoamin oksidaz (MAO) ve aldehit dehidrojenazın eylemleriyle birincil metaboliti olan 5-hidroksiindol asetik aside (5-HIAA) parçalanır (Şekil 1).

Son yıllarda 5-HT'nin insan beyninin işleyişindeki önemi anlaşılmaya başlandı. Bugün 5-HT'nin algı, ruh hali, kaygı, ağrı, uyku, iştah ve saldırganlık dahil olmak üzere neredeyse tüm beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve ayrıca birçok psikiyatrik ve nörolojik bozukluğun patofizyolojisinde yer aldığı iyi bilinmektedir (Gray ve Roth, 2007). Bağırsak serotonin (5 HT) ve diğer hormonlar ve nörotransmitterler dahil olmak üzere çeşitli sinyal moleküllerinin konak

üretimini düzenleyen trilyonlarca bakteri tarafından kolonize edilir. 5-HT'nin yaklaşık %90'ı bağırsaktan kaynaklanır ve ENS'deki (enterik sinir sistemi) 5-HT4 reseptörünün aktivasyonu, yetişkin nörojenezi ve nöron koruma ile ilişkilendirilmiştir (De Vadder ve diğerleri, 2018).

Serotoninin fizyolojik etkileri sentezini, depolanmasını, salınmasını, alımını ve bozulmasını düzenleyen çeşitli proteinler tarafından modüle edilir. Buna ek olarak serotonin sinyalleşmesine yedi gruba ayrılan en az 14 farklı reseptör aracılık eder, Şekil 2 (O'Leary, 2010).



Şekil 2. Serotonin mekanizması (O'Leary, 2010).

Çok sayıda serotonerjik reseptör alt tipi göz önüne alındığında, serotoninin çeşitli davranışsal işlevlerde yer alması şaşırtıcı değildir (Lucki, 1998). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda TPH, SERT veya 5-HT1A reseptörlerinin işlev bozukluğunun anksiyete ve depresyon ile ilişkili davranışları indükleyebileceği ve antidepresan ilaçlarla yapılan tedavilere karşı davranışsal tepkileri değiştirebileceği görülmüştür (O'Leary, 2010). Serotonerjik aktivite bozuklukları örneğin ruh hali, iştah, uyku, aktivite, intihar ve cinsel ve bilişsel işlev bozukluğu

gibi majör depresyon semptomlarının çoğuna katkıda bulunabilir. Depresyon hastalarında serotonerjik aktivitedeki anormalliklerin L-triptofanın azalması, 5-HT sentezi, salınımı, geri alımı veya metabolizmasının bozulması veya postsinaptik 5-HT reseptörlerinin bozuklukları gibi serotonin iletiminde birkaç kritik noktadan meydana geldiği bildirilmiştir (Lucki, 1998). Serotonin pek çok psikiyatrik bozukluk, depresyon, anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, şizofreni ve anoreksiyanın yanı sıra saldırganlık, madde kullanımı, obsesif kompulsif bozukluklar, dikkat eksiliği gibi dürtü ile ilgili bozukluklarda da önemli rol oynar (O'Leary, 2010).

Tiroid hormonları davranışsal kontrolde önemli bir rol oynar. Aslında beyin tiroid hormonları için önemli bir hedef organdır. Tiroid hormonu değişiklikleri insanlarda olduğu kadar hayvanlarda da davranışsal problemlerle ilişkilendirilmiştir Tiroid hormonlarının serotonin dönüşümünü etkilediği bulunmuştur. Serotonin davranışın kontrolünde yer alır (örneğin, saldırganlık ve korku) (Camps ve diğerleri, 2019). Bir nörotransmitter madde olan serotonin, çoğunlukla bağırsakta üretilir ve bu da bağırsak-beyin eksenini kavramının gelişmesine yol açmıştır. Vücutta üretilen serotoninin yaklaşık %90'ı, enterik sinir sistemi yoluyla hareketliliği, salgıyı ve kan akışını düzenlediği bağırsaklardan kaynaklanır (De Vadder ve diğerleri, 2018). Bağırsak mukozasında bir enteroendokrin hücre alt kümesi olan enterokromaffin hücreleri tarafından sentezlenir, depolanır ve salınır (Mave ve Hoffman, 2013; O'Mahony ve diğerleri, 2015).

Triptofan hidroksilaz (TPH) L-triptofandan serotonin sentezi için hız sınırlayıcı enzimidir (O'Leary, 2010). Triptofan köpeklerde esansiyel bir amino asittir ve kinurenin, serotonin, melatonin ve indol gibi bileşiklerin öncüsüdür. Artan triptofan katabolizması GI sekresyonu, motilite ve ağrı algısı için gerekli bir nörotransmitter olan serotonin üretimini sınırlar (Foster ve diğerleri, 2017).

Klinik öncesi ve insan çalışmaları serotonerjik sistemin depresyon ve anksiyete ile ilgili çeşitli davranışsal tepkilerinin yanı sıra diğer birçok psikiyatrik bozukluklarla ilgili de destekleyici kanıtlar sunmaktadır (O'Leary, 2010).

Esler ve diğerlerinin (2007) anksiyete ve depresyonun serotonin ile ilişkisini incelediği çalışmada panik bozukluğu tanısı konan hastalarda sağlıklı deneklere kıyasla 4 kat daha fazla 5-HIAA görülmüş ve 5-HIAA ile semptomlar arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Materyali

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 09.07.2020 tarih ve 64583101/2020/015 sayılı kararı ile onay almıştır. Çalışmada kullanılan köpekler dört grup (erkek ve dişi yalnızlık anksiyetesi gösteren gruplar ve erkek ve dişi kontrol grupları) olarak oluşturulmuştur. Çalışmaya toplam 150 adet köpek sahibi köpeği ile ilgili aşağıda ayrıntıları verilen soruları cevaplayarak katılmıştır. Grupların belirlenmesi sırasında hayvan sahiplerinden aşağıda belirtilen soruları içeren Yalnızlık Anksiyetesi Araştırma Anketi ve Bilgi Onam Formu sorularını yanıtlamaları istenmiştir (Tablo 1-7).

Form şu kısımlardan oluşmaktadır:

Tablo 1. Hayvan sahibine ait bilgileri içeren sorular.

Hayvan Sahibinin		
Adı Soyadı*		
Adres*		
Telefon*		
E-posta*		
Cinsiyet*	Kadın	Erkek
		Diğer

Tablo 2. Köpeğe ait tanımlayıcı bilgileri içeren sorular.

Köpeğin Bilgileri			
Adı			
İrki			
Cinsiyeti			
Kilosu			
Doğum tarihi			
Kısırlaştırıldı mı?	Evet	Hayır	
Son zamanlarda deri problemi yaşad mı?	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Bilinen bir eklem rahatsızlığı var mı?	Var	Yok	Bilinmiyor
Son zamanlarda bilinen bir sindirim sistemi rahatsızlığı var mı?	Var	Yok	Bilinmiyor
Bilinen ağız/diş sağlığı problemi var mı?	Var	Yok	Bilinmiyor

Tablo 3. Köpeğin geçmişine ilişkin tanımlayıcı bilgileri içeren sorular.

Geçmiş Bilgileri			
Köpeğinizi kaç aylık/yaşında sahiplendiniz?			
Köpeğinizin ilk sahibi misiniz? Değilseniz daha önceki sahipleri neden sahiplendirmiş?			
Köpeğinizi nereden sahiplendiniz?	Ev tipi üretici	Evcil hayvan dükkânı	Barınak
	Köpek çiftliği	Sokak	

Tablo 4. Köpeğe ait yaşam koşulları ve beslenme şekline ilişkin bilgileri içeren sorular.

Yaşam Koşulları / Beslenme			
Evde kaç kişi yaşıyor? yetişkin kadın	... yetişkin erkek	... çocuk
Köpeğiniz günde kaç saat yalnız kalıyor?	1 - 3 saat	4 - 6 saat	7 - 9 saat
	10 - 12 saat	12 saatten fazla	Hiç yalnız kalmıyor
Köpeğiniz nerede yaşıyor?	Evin içinde	Bahçede/Kulübede	Bazen evde bazen bahçede
	Diğer		
Köpeğinizle yaptığınız aktiviteleri en iyi hangisi tanımlar (günlük yürüyüş hariç)?	Hiç	Yılda bir kez	Yılda 3 - 4 kez
	Ayda 1 - 2 kez	Haftada 1 - 2 kez	Haftada 3 - 4
	Neredeyse her gün		
Köpeğinizle günde ne kadar egzersiz yapıyorsunuz?	30 dakikadan az	30 dk - 1 saat	1 -2 saat
	2 - 3 saat	3 saatten fazla	
Köpeğinizi ne ile besliyorsunuz?	Köpekler için özel hazırlanmış ev yemekleri	Yemek artıkları	Profesyonel köpek mamaları Marka : İçerik: Günlük tüketim miktarı.....
Ekstra vitamin benzeri ürün kullanıyor musunuz?	Vitamin Ürün Hangi sıklıkla	Probiyotik Ürün ... Hangi sıklıkla ...	Diğer Ürün Hangi sıklıkla
Köpeğiniz günde ortalama ne kadar zamanını yalnız geçiriyor?	0-1 saat	1-3 saat	3-6 saat
	6-8 saat	8-9 saat	9-10 saat
	10 saat ve üstü		

Tablo 5. Köpeğin davranış ve duygu durumuna ilişkin bilgileri içeren sorular.

Davranış / Duygular			
Ses Fobisi	Aşağıdaki sorular köpeğinizin yüksek seslere verdiği tepkilerle ilgilidir. Köpeğiniz seslere herhangi bir tepki vermiyorsa HAYIR işaretleyiniz. Eğer köpeğinizin bir davranış değişikliği olduysa lütfen bu davranış değişikliğini davranış değişikliği kısmında belirtiniz.		
Gök gürültüsü	Evet	Herhangi bir tepki vermez	Bilmiyorum
	Eğer EVET'i işaretlediyseniz lütfen yandaki seçeneklerden bir veya birkaç tanesini işaretleyiniz	1. Salya artışı 2. Dışkılama 3. İdrar 4. Eşya parçalama 5. Kaçma 6. Hızlı nefes alıp verme 7. Saklanma 8. Titreme 9. Ses çıkarma 10. Volta atma 11. Donup kalma 12. Kuyruğunu düşürür/bacaklarının arasına alır.	
Gök gürültüsüne ne sıklıkla tepki verir?	Her zaman	Sıklıkla	Nadiren
Herhangi bir sebeple davranış değişti mi?	Evet	Hayır	
	Evet ise; Önceki davranış..... Şimdiki davranış.....		

Tablo 5. Köpeğin davranış ve duygu durumuna ilişkin bilgileri içeren sorular (devam)

Havai fişek	Evet	Herhangi bir tepki vermez	Bilmiyorum
Eğer EVET’i işaretlediyseniz lütfen yandaki seçeceklerden bir veya birkaç tanesini işaretleyiniz		1. Salya artışı	
		2. Dışkılama	
		3. İdrar	
		4. Eşya parçalama	
		5. Kaçma	
		6. Hızlı nefes alıp verme	
		7. Saklanma	
		8. Titreme	
		9. Ses çıkarma	
		10. Volta atma	
		11. Donup kalma	
		12. Kuyruğunu düşürür/bacaklarının arasına alır.	
Havai fişeğe ne sıklıkla tepki verir?	Her zaman	Sıklıkla	Nadiren
Herhangi bir sebeple davranış değişti mi?	Evet	Hayır	
	Evet ise; Önceki davranış..... Şimdiki davranış.....		

Tablo 5. Köpeğin davranış ve duygu durumuna ilişkin bilgileri içeren sorular (devam).

Silah sesi	Evet	Herhangi bir tepki vermez	Bilmiyorum
Eğer EVET'i işaretlediyseniz lütfen yandaki seçeceklerden bir veya birkaç tanesini işaretleyiniz		1. Salya artışı	
		2. Dışkılama	
		3. İdrar	
		4. Eşya parçalama	
		5. Kaçma	
		6. Hızlı nefes alıp verme	
		7. Saklanma	
		8. Titreme	
		9. Ses çıkarma	
		10. Volta atma	
		11. Donup kalma	
		12. Kuyruğunu düşürür/bacaklarının arasına alır.	
Silah sesine ne sıklıkla tepki verir?	Her zaman	Sıklıkla	Nadiren
Herhangi bir sebeple davranış değişti mi?	Evet	Hayır	
	Evet ise; Önceki davranış..... Şimdiki davranış.....		

Tablo 5. Köpeğin davranış ve duygu durumuna ilişkin bilgileri içeren sorular (devam).

Diğer sesler (elektrikli süpürge, siren, alarm sistemleri vs.)	Evet	Herhangi bir tepki vermez	Bilmiyorum
Eğer EVET'i işaretlediyseniz lütfen yandaki seçeceklerden bir veya birkaç tanesini işaretleyiniz			1. Salya artışı
			2. Dışkılama
			3. İdrar
			4. Eşya parçalama
			5. Kaçma
			6. Hızlı nefes alıp verme
			7. Saklanma
			8. Titreme
			9. Ses çıkarma
			10. Volta atma
			11. Donup kalma
			12. Kuyruğunu düşürür/bacaklarının arasına alır.
Seslere ne sıklıkla tepki verir?	Her zaman	Sıklıkla	Nadiren
Herhangi bir sebeple davranış değişti mi?	Evet	Hayır	
	Evet ise; Önceki davranış..... Şimdiki davranış.....		

Tablo 6. Köpekteki anormal davranışları tanımlamaya yardımcı diğer sorular (Yalnızlık anksiyetesi açısından ayırt edici sorular).

1. Köpeğim bana çok bağlıdır.	EVET	HAYIR
2. Köpeğim tüm aile üyelerine çok bağlıdır.	EVET	HAYIR
3. Köpeğim beni ev içinde sürekli takip eder.	EVET	HAYIR
4. Dışarıda tanıdığı biri bile bizden uzaklaşırsa gitmek istemez.	EVET	HAYIR
5. Köpeğim sürekli bana bitişik oturur.	EVET	HAYIR
6. Köpeğim, eve geldiğimde beni aşırı heyecanla karşılar.	EVET	HAYIR
7. Eve geldiğimde zıplayarak/ üstüme atlayarak karşılar.	EVET	HAYIR
8. Eve geldiğimde suç işlemiş gibi davranır.	EVET	HAYIR
9. Eve geldiğimde sürünerek yaklaşır.	EVET	HAYIR
10. Eve geldiğimde idrarını kaçıırır.	EVET	HAYIR
11. Eve geldiğimde heyecanlanıp tiz sesler çıkarır.	EVET	HAYIR
12. Eve geldiğimde heyecanlanıp havlar.	EVET	HAYIR
13. Köpeğim yalnız kaldığında sürekli havlar/ulur/sızlar/inler.	EVET	HAYIR
14. Evde diğer aile fertleri olsa bile ben çıktığımda havlar/ulur/ağlar/sızlar/inler.	EVET	HAYIR
15. Yalnız kaldığında eşya parçalar.	EVET	HAYIR
16. Yalnız kaldığında kapı, pencere gibi çıkış noktalarına zarar verir.	EVET	HAYIR
17. Biz evde olsak bile yanımıza gelemese havlar/ağlar/inler/sızlar/ulur.	EVET	HAYIR
18. Biz evde olsak bile yanımıza gelemese, gelmek için kapı tırmalar.	EVET	HAYIR
19. Biz evde olsak bile yanımıza gelemese eşya parçalar.	EVET	HAYIR
20. Yalnız kaldığında aşırı huzursuz olur.	EVET	HAYIR
21. Yalnız kaldığında aşırı salya salgılar.	EVET	HAYIR

Tablo 6. Köpekteki anormal davranışları tanımlamaya yardımcı diğer sorular (Yalnızlık anksiyetesi açısından ayırt edici sorular) (devam).

1. Yalnız kaldığında nefes nefese kalır.	EVET	HAYIR
2. Kapalı kaldığında yanında olsak bile çıkmaya çalışır.	EVET	HAYIR
3. Kapalı kaldığında yanında olsak bile havlar.	EVET	HAYIR
4. Kapalı kaldığında yanında olsak bile nefes nefese kalır.	EVET	HAYIR
5. Kapalı kaldığında yanında olsak bile salya salgılar.	EVET	HAYIR
6. Yalnız kaldığında kusar.	EVET	HAYIR
7. Biz varken de eşyaları parçalar/kemirir.	EVET	HAYIR
8. Yalnız kaldığında son zamanlarda dokunduğum eşyaları parçalar.	EVET	HAYIR
9. Köpeğimin tuvalet alışkanlığı vardır.	EVET	HAYIR
10. Yalnız kaldığında çok sayıda idrar yapar.	EVET	HAYIR
11. Yalnız kaldığında yanlış yerlere/yere idrar yapar.	EVET	HAYIR
12. Yalnız kaldığında çok sayıda dışkı yapar.	EVET	HAYIR
13. Yalnız kaldığında yanlış yerlere/yere dışkı yapar.	EVET	HAYIR
14. Eve başka köpek geldiğinde işaretleme yapar.	EVET	HAYIR
15. Kızgınlık döneminde idrarını yanlış/ sık yapar.	EVET	HAYIR
16. Evden çıkma hazırlığında panikler/havlar/içine 17. kapanır/saklanır/engel olmaya çalışır.	EVET	HAYIR
18. Köpeğim stres belirtilerini ben çıkar çıkmaz gösterir.	EVET	HAYIR
19. Köpeğim stres belirtilerini ilk 5 dakika gösterir.	EVET	HAYIR
20. Köpeğim stres belirtilerini ilk 30 dakikada gösterir.	EVET	HAYIR
21. Köpeğim stres belirtilerini 30 – 60. dakikada göstermeye başlar.	EVET	HAYIR
22. Köpeğim stres belirtilerini 1 saatten sonra gösterir.	EVET	HAYIR

Tablo 6. Köpekteki anormal davranışları tanımlamaya yardımcı diğer sorular (Yalnızlık anksiyetesi açısından ayırt edici sorular) (devam).

1. Köpeğim stres belirtilerini birkaç dakika gösterir, sonra sakinleşir.	EVET	HAYIR
2. Köpeğim stres belirtilerini ben gelene kadar sürdürür.	EVET	HAYIR
3. Yalnız kaldığında kendini yalar.	EVET	HAYIR
4. Her zaman kendini yalar.	EVET	HAYIR
5. Dışarıdan ses geldiğinde havlar.	EVET	HAYIR
6. Kapının/camın önünden biri geçtiğinde havlar.	EVET	HAYIR
7. Köpeğim genel olarak iştahsızdır.	EVET	HAYIR
8. Köpeğim yalnız kaldığında iştahsızlaşır.	EVET	HAYIR
9. Köpeğim ben geldikten sonra yemeğini yer.	EVET	HAYIR
10. Biz evdeyken de çok havlar.	EVET	HAYIR
11. İsteklerini havlayarak belirtir.	EVET	HAYIR

Köpek sahiplerine ayrılık kaygısının ayırıcı tanısını koyabilmek adına yukarıdaki tabloda belirtilmiş 53 önerme verildi ve köpek sahiplerinin kendilerine sunulan bu önermelere evet veya hayır yanıtları vermesi istendi.

53 soruluk bu önermelerde ilk 5 önerme köpeğin aile üyelerinden birine veya birkaçına bağlılığını, bağımlılığını anlamaya yöneliktir ve hayvan sahiplerinin bu önermelerden en az bir tanesine “evet” yanıtı vermesi beklenir.

6, 7, 8, 9, 10, 11 ve 12. sorular aşırı karşılama davranışlarına ilişkin önermelerdir ve ayrılık kaygısı taşıyan köpeklerin sahiplerinin bu önermelerden en az 1 tanesine “evet” yanıtı vermesi beklenir.

13, 14, 17, 24, 47, 48, 52 ve 53. önermeler yalnızlık anksiyetesinin en sık görülen davranışlarından biri olan vokalizasyona yönelik önermelerdir. Ancak köpek doğası gereği seslerle de kendini ifade edebilen ve farklı sebeplerle vokalizasyonu kullanan bir tür olduğu için ayrılık kaygısı bakımından ayırt edici olabilmesi açısından 13, 14 ve/veya 17. önermelere “evet” yanıtı verilmesi beklenirken, 24, 52 ve/veya 53. önermelere “evet” yanıtı veren sahipler

13, 14 ve 17. önermelere de evet yanıtı vermişlerse 13, 14 ve/veya 17. önermeye verilen “evet” yanıtları yalnızlık anksiyetesinin ayırıcı tanısı olması bakımından şüpheli duruma düşecektir. 47. ve 48. önermelere verilen evet ya da hayır yanıtları çalışmaya kabul edilme açısından önem taşımaz.

15, 19, 28 ve 29. önermeler yine yalnızlık anksiyetesinin ayırıcı tanısı olan yıkıcı davranışlarla ilgilidir. Bir köpeğin yalnızlık anksiyetesine bağlı olarak gösterdiği yıkıcı davranışlar 15, 19. ve 29. önermelerde sunulmuştur ve ayrılık kaygısı taşıyan köpeklerin sahiplerinin bu 3 önermeden en az 1 tanesine “evet” yanıtı vermesi beklenir. 28. önermeye verilen “evet” yanıtı, köpek sahiplerinin bu konu ile ilgili verdikleri diğer evet yanıtlarını ayrılık kaygısının ayırıcı tanısı olması bakımından şüpheli duruma düşürür.

16, 18, 23. ve 28. önermeler yalnızlık anksiyetesi bulunan köpeklerde sık görülen çıkış noktalarına yönelme, zarar verme ile ilgilidir. Yalnızlık anksiyetesi bulunan köpeklerin sahiplerinin bu önermelerden 16 ve/veya 18’e “evet” yanıtı vermesi beklenir. Ancak 23. ve/veya 28. önermeye de “evet” yanıtı verilmişse 16 ve/veya 18’e verilen “evet” yanıtının ayrılık kaygısının ayırıcı tanısı olması bakımından geçerliliğini şüpheye düşürecektir.

20, 21, 22, 25, 26, 27 ve 37. önermeler ayrılık kaygısının ayırıcı tanıları içinde bulunan huzursuzluk, aşırı salya üretimi, hızlı soluk alıp verme, gastrointestinal tepkiler gibi davranışlarla ilgilidir. Ayrılık kaygısı bulunan köpeklerin sahiplerinin 20, 21, 22, 27 ve 37. önermelerden birine veya birkaçına “evet” yanıtı vermesi beklenir. 25 ve 26. önermelerden herhangi birine de “evet” yanıtı vermeleri 21 ve 22. önermelerin yalnızlık anksiyetesinin ayırıcı tanısı olması bakımından geçerliliğini şüpheye düşürür.

30, 31, 32, 33, 34, 35 ve 36. önermeler köpeğin tuvalet alışkanlıkları ile ilgilidir. Yalnızlık anksiyetesinin ayırıcı tanılarında biri olan hatalı ürinasyon ve defekasyonu anlayabilmemiz için hazırlanmıştır ve ayrılık kaygısı bulunan köpeklerin sahipleri tarafından 30. önermeyle beraber 31, 32, 33 ve/veya 34. önermelerden en az birine “evet” yanıtı verilmelidir. 30. önermeye “hayır” yanıtı verildiğinde ayrılık kaygısı bakımından değerlendirme yapılamayacaktır. 35 ve 36. önermelere verilen evet ya da hayır yanıtları ayırıcı tanı olma bakımından önemsizdir.

38, 39, 40, 41, 42, 43 ve 44. önermeler kaygı davranışlarının gerçekleştiği zaman ve süre ile ilgili önermelerdir. Yalnızlık anksiyetesi taşıyan köpeklerin sahiplerinin 38, 39, 40 ve/veya 44. önermelerden birine, ikisine, üçüne ya da tamamına “evet” yanıtı vermesi beklenir. Ancak

41, 42 ve 43. önermelere verilen “evet” yanıtları diğer önermelere verilen evet yanıtlarının ayrılık kaygısının ayırıcı tanısı olması yönündeki durumunu şüpheye düşürür.

45 ve 46. önermeler yalnızlık anksiyeteli köpeklerde görülen yalama davranışı ile ilgilidir. Yalnızlık anksiyeteli köpeklerin sahiplerinin 45. önermeye “evet”, 46. önermeye de “hayır” yanıtını vermesi beklenir.

49, 50 ve 51. önermeler yalnızlık anksiyetesinin ayırıcı tanılarında biri olan iştahsızlık ile ilgilidir. Yalnızlık anksiyetesi bulunan köpeklerin sahiplerinin 49. önermeye “hayır” yanıtı verirken, 50 ve 51. önermelerden birine veya ikisine de “evet” yanıtı vermesi beklenir.

Köpek sahiplerine yapılan bu 53 önermelik anketle, yukarıdaki yönerge doğrultusunda ve 10 konu başlığı altında bağımlılık, aşırı karşılama davranışları, vokalizasyon, yıkıcı davranışlar, çıkış noktalarına yönelme ve verilen hasarlar, metabolizmanın gösterdiği (aşırı salivasyon, soluk alıp vermede hızlanma, kusma, kendini yalama vb.) stres sinyalleri, tuvalet alışkanlığında görülen farklılıklar, kaygılı davranışların ortaya çıkış zamanları ve süreleri, iştahsızlık gibi semptomları incelendi ve bu 10 konu başlığının 7’si ve üzerinde yalnızlık anksiyetesi semptomu gösteren köpeklerle çalışmalar devam etti.

Bu 10 konu başlığının 7 ve üstünde semptom gösteren köpeklerden 30 tanesinin sahibine (15 dişi ve 15 erkek) ve hiçbir semptom göstermeyen 20 köpek sahibine (10 dişi ve 10 erkek) bu değerlendirme anketi dışında yer alan C-BARQ Köpek Davranış Değerlendirme Formu baz alınarak hazırlanmış ve ayrıntıları Tablo 6 devamında yer alan ayrılık kaygısı ile ilgili 8 soruluk, köpeklerinin davranışlarını 0’dan 4’e kadar derecelendirecekleri ayrı bir değerlendirme anketi yaptırıldı. Bu sayede ayrılık kaygısı taşıyan köpeklerin davranışlarının sahipleri tarafından derecelendirilmeleri ve kendi açılarından hayvanların değerlendirilmesi istendi. Kısırlaştırılmış köpeklerde bu 8 soruluk değerlendirmenin sahipleri tarafından kısırlaştırma öncesi ve sonrası düşünülerek iki kez yapılması istendi.

Tablo 7. Köpeklerin sahipleri tarafından değerlendirilmesine ilişkin sorular.

Sorular	Puanlama				
	0	1	2	3	4
Titreme,					
Aşırı tükürük salgısı					
Huzursuzluk, ajitasyon veya volta atma					
Mızmızlanma, sızlanma					
Havlama					
Uluma					
Kapıları, yerleri, pencereleri, perdeleri vb. çiğneme ve ısırma					
İştah kaybı					

C-BARQ değerlendirme formundan uyarlanarak hazırlanmıştır (Clay ve diğerleri, 2020):

0: Asla, 1: Nadiren, 2: Bazen, 3: Sıklıkla, 4: Her zaman

3.2. Dışkı ve Serum Örneklerinin Alınması ve Analiz Yöntemleri

Kan örnekleri (5 ml), sefalik venden antikoagülan içermeyen tüplere alınmış ve 4500 G'de 4 °C'de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrılıp saklanmıştır. Serum örnekleri ticari Serotonin-ELISA kiti (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Çin) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Dışkı örnekleri kan örnekleri ile aynı gün, kan örneği alınmadan önceki 30-60 dk içerisinde ve köpeklerin dışkılamasından hemen sonra kontaminasyon riski olmadan alınıp, bir dışkı kabı içerisinde analizler yapılncaya dek -80 ° C'de saklanmıştır. Dışkı örnekleri Gaz Kromatografisi Headspace Sistemi ile analiz edilmiştir. Örnekler Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne soğuk zincir içerisinde götürülmüş ve burada değerlendirilmiştir (Yılmaz ve Seçilmiş, 2006).

Kullanılan Cihazlar: Agilent 7697A Headspace - Agilent 7890A GC 5975C MS

Numune hazırlık: 4 g/4 mL numune alınmış headspace sisteminde enjekte edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Her değişken için aritmetik ortalama ve ortalamanın standart hatası belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk Testi ve varyans homojenitesinin belirlenmesi için Levene Testi kullanıldı. Önermelere verilen yanıtlara ilişkin frekans analizi yapıldı. Hayvanların yaşlarına ve diyetlerine ait değerler için tek yön varyans analizi yapıldı. Bütirik asit, serotonin ve C-BARQ değerleri için iki yönlü varyans analizi yapıldı. Serotonin ve bütirik asit ve serotonin ve C-BARQ skorlaması arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için lineer regresyon analizi ve Pearson korelasyon testi uygulandı. Uygulanan iki C-BARQ testinin karşılaştırılmasında ise T testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Oluşturulması

150 köpek üzerinden sahiplerinin doldurduğu anket değerlendirme sonuçları aşağıda özetlendiği gibidir. Toplamda 150 köpeğin 79 tanesi dişi, 71 tanesi erkek köpeklerden oluşuyordu. 48 anksiyetik dişi köpek, 37 anksiyetik erkek köpek olmak üzere 85 hayvan sahibi köpeğinde yalnızlık anksiyetesi olabileceği şikayetiyle çalışmaya başvurdu. Yine bu köpeklerden 94 adedi kısırlaştırılmış ve 56 ise kısırlaştırılmamış idi. Kısırlaştırma yapılan köpeklerde operasyon yaşına ilişkin bulgular Şekil 4’te özetlenmiştir. Bu köpeklerden çalışmaya dahil edilmeyenler Tablo 8’te özetlenmiştir.

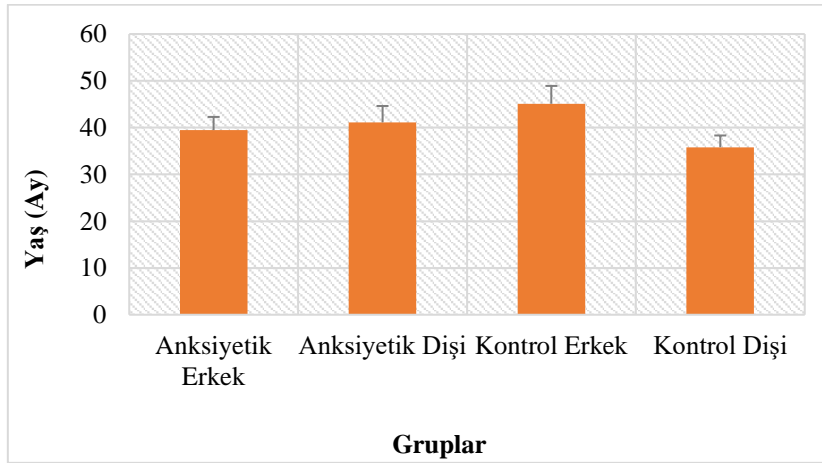
Tablo 8. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.

Çalışmaya alınmama sebebi	Köpek sayısı	Çalışmaya sadece bu sebeple alınmayanlar
Kısırlaştırılmama	56	56
Eklem rahatsızlığı	26	3
Sindirim problemleri	16	6
Ağız ve diş hastalıkları	10	2
Sağlık problemleri	33	11
Evde yaşamayanlar	48	9
10 saatten fazla yalnız bırakılanlar	23	7
Beslenme etiket bilgisi olmayanlar	15	4
Ses Fobileri	40	8
Yedi semptomdan daha az semptom gösterenler	87	12
Yeni kısırlaştırılan	5	5
C-BARQ skoru düşük olanlar	8	8

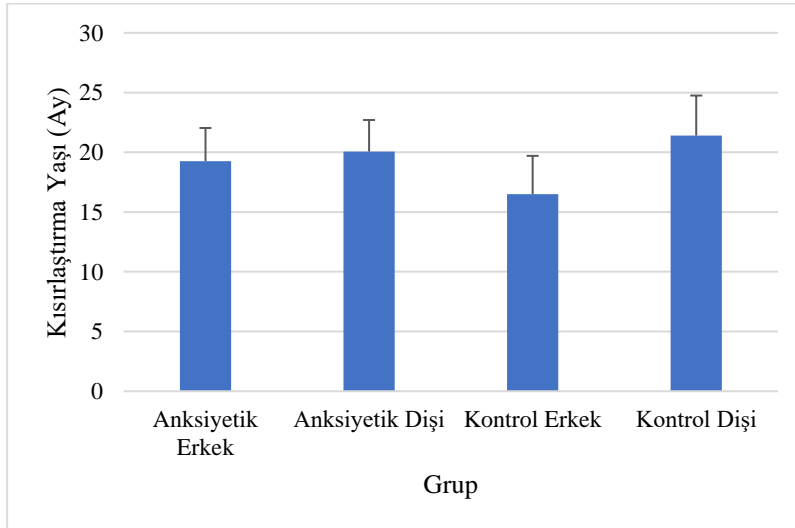
Ses fobileri başlığını açacak olursak; gök gürültüsü, havai fişek, silah sesi gibi seslere anksiyetik tepki veren köpekler çalışma dışında tutuldu. Bu sorulara “evet” veya “bilmiyorum” yanıtı alınan köpekler çalışma dışında tutuldu. Toplamda 10 köpek sahibi köpeği ile ilgili havai

fişek ve gök gürültüsü ile ilgili tepki verdiğini ya da tepkisini bilmediğini söylerken silah sesine “evet” yanıtı veren 4, “bilmiyorum” yanıtı veren 36 hayvan sahibi mevcuttu.

Grupları oluşturan toplam 50 köpeğin ırk (Tablo 9 ve 10) ve yaşlarına ait bilgiler (Şekil 3) özetlenmiştir. Köpeklerin tümü ortalama $40,36 \pm 1,63$ aylık yaşta idi. Yaş dağılım ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p=0,291$), (Şekil 4).



Şekil 3. Köpeklere ait yaş bilgileri.



Şekil 4. Köpeklerin kısırlaştırılma yaşları.

Tablo 9. Çalışmada kullanılan anksiyetik köpeklere ait tanımlayıcı özellikler.

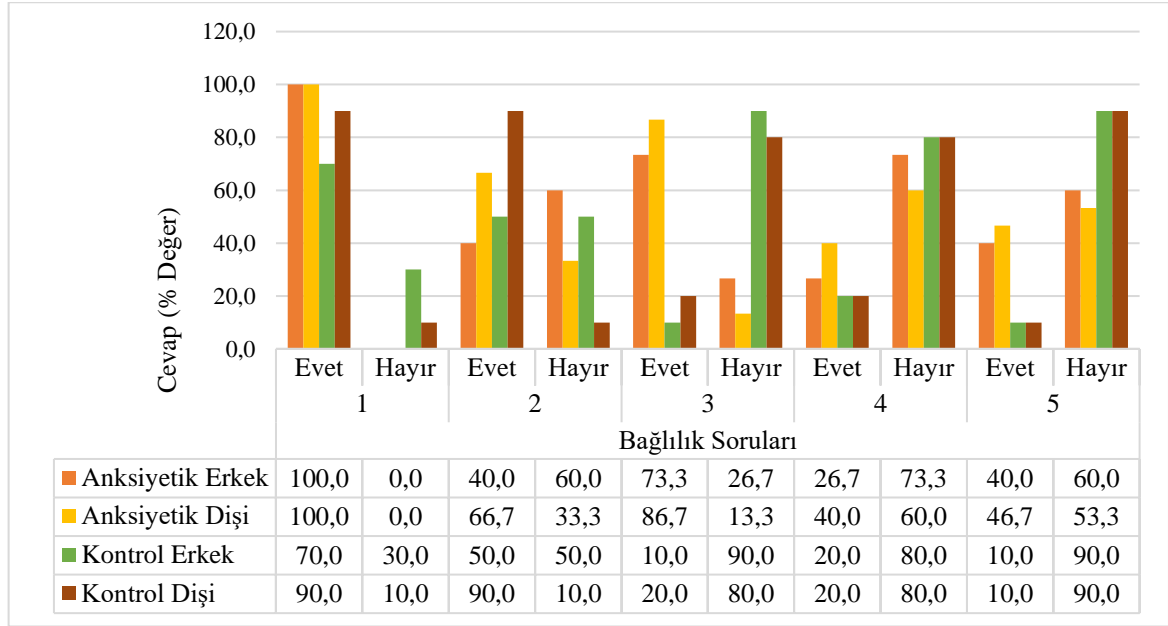
İrk	Grup	Yaş (ay)
Melez	Anksiyetik Dişi	42
Dobermann	Anksiyetik Dişi	60
Cane Corso	Anksiyetik Dişi	72
İngiliz Staffordshire Terrier	Anksiyetik Dişi	28
Dobermann	Anksiyetik Dişi	24
Melez	Anksiyetik Dişi	48
Melez	Anksiyetik Dişi	36
Dobermann	Anksiyetik Dişi	30
Rottweiller	Anksiyetik Dişi	26
Alman Çoban Köpeği	Anksiyetik Dişi	40
Fransız Bulldog	Anksiyetik Dişi	50
Labrador Retriever	Anksiyetik Dişi	40
Toy Poodle	Anksiyetik Dişi	42
Cavalier King Charles Spaniel	Anksiyetik Dişi	28
Alman Çoban Köpeği	Anksiyetik Dişi	51
Terrier	Anksiyetik Erkek	55
Cavalier King Charles Spaniel	Anksiyetik Erkek	59
Toy Poodle	Anksiyetik Erkek	24
Pug	Anksiyetik Erkek	36
Alman Çoban Köpeği	Anksiyetik Erkek	38
Fransız Bulldog	Anksiyetik Erkek	60
Terrier	Anksiyetik Erkek	42
Toy Poodle	Anksiyetik Erkek	38
Cavalier King Charles Spaniel	Anksiyetik Erkek	32
Melez	Anksiyetik Erkek	26
Dobermann	Anksiyetik Erkek	30
Alman Çoban Köpeği	Anksiyetik Erkek	40
Melez	Anksiyetik Erkek	35
Dobermann	Anksiyetik Erkek	41
Melez	Anksiyetik Erkek	36

Tablo 10. Kontrol grubundaki köpeklerin tanımlayıcı özellikleri.

İrk	Grup	Yaş (ay)
Dobermann	Kontrol Dişi	42
Dobermann	Kontrol Dişi	42
Dobermann	Kontrol Dişi	42
Belgian Malinois	Kontrol Dişi	38
Melez	Kontrol Dişi	25
Beagle	Kontrol Dişi	24
Toy Poodle	Kontrol Dişi	38
Alman Çoban Köpeği	Kontrol Dişi	38
Fransız Bulldog	Kontrol Dişi	25
Toy Poodle	Kontrol Dişi	44
Dobermann	Kontrol Erkek	50
Alman Çoban Köpeği	Kontrol Erkek	40
Alman Çoban Köpeği	Kontrol Erkek	24
Spitz	Kontrol Erkek	60
Dobermann	Kontrol Erkek	26
Dobermann	Kontrol Erkek	50
Dobermann	Kontrol Erkek	48
Beagle	Kontrol Erkek	45
Cocker Spaniel	Kontrol Erkek	58
Melez	Kontrol Erkek	50

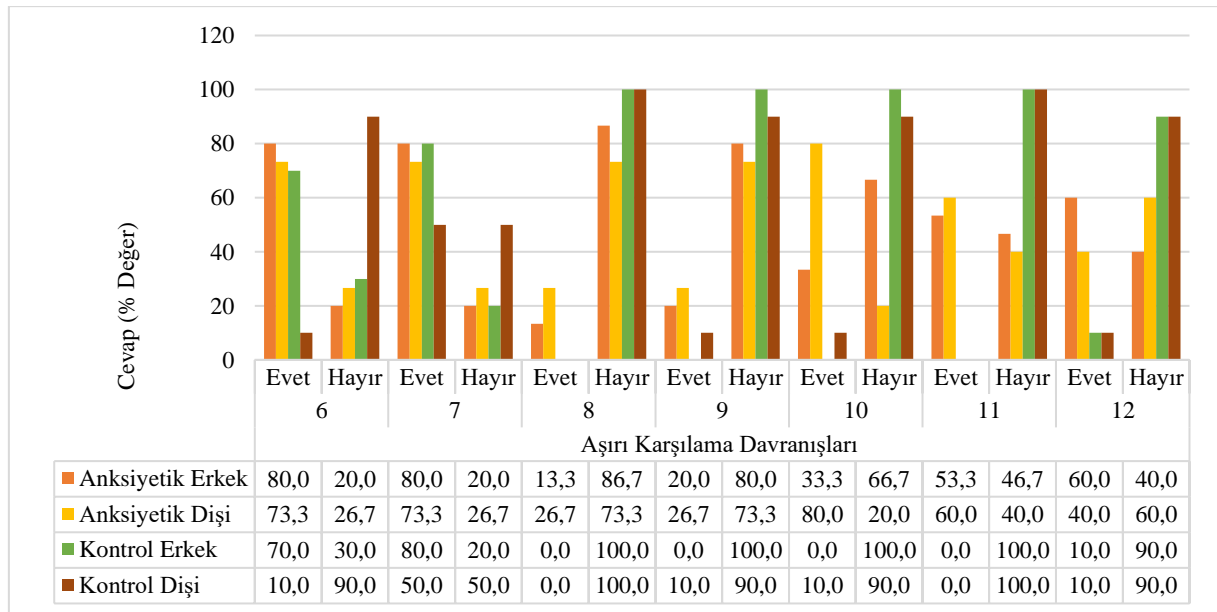
4.1.1. Sorulara Verilen Yanıtlara İlişkin Frekans Analizleri

53 soruluk bölümde, köpek sahiplerine yalnızlık anksiyetesinin ayırıcı tanılarının da bulunduğu çeşitli önermelerin cevaplarına ilişkin frekans analiz sonuçları Şekil 5-13'de özetlenmiştir.



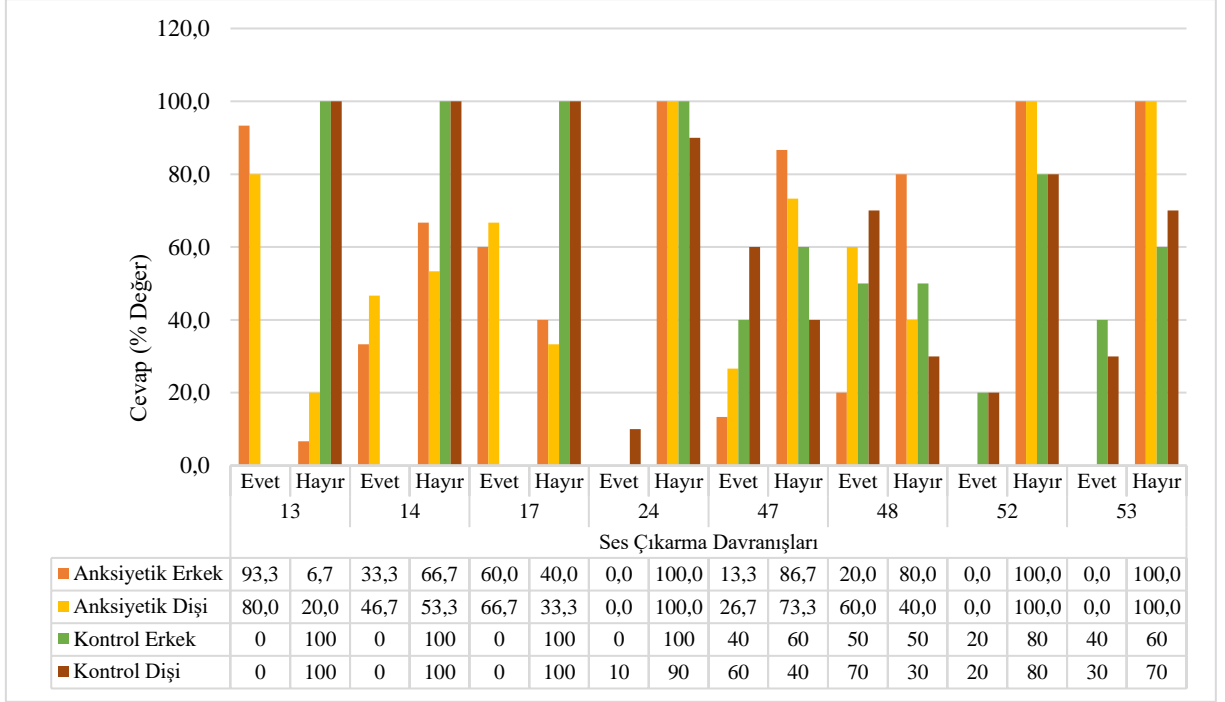
Şekil 5. Bağlılığın değerlendirilmesi.

Evet hayır cevaplarının altında yer alan numaralar önermedeki soru numarasını ifade etmektedir.



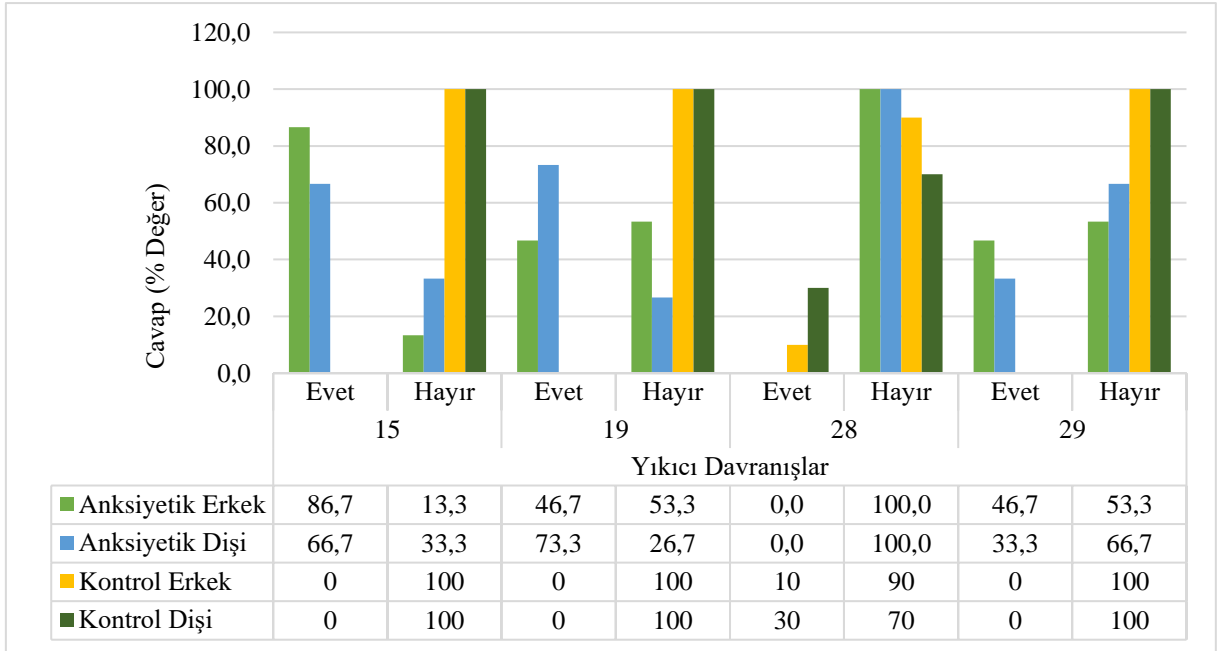
Şekil 6. Aşırı karşılama davranışlarının değerlendirilmesi.

Evet hayır cevaplarının altında yer alan numaralar önermedeki soru numarasını ifade etmektedir.



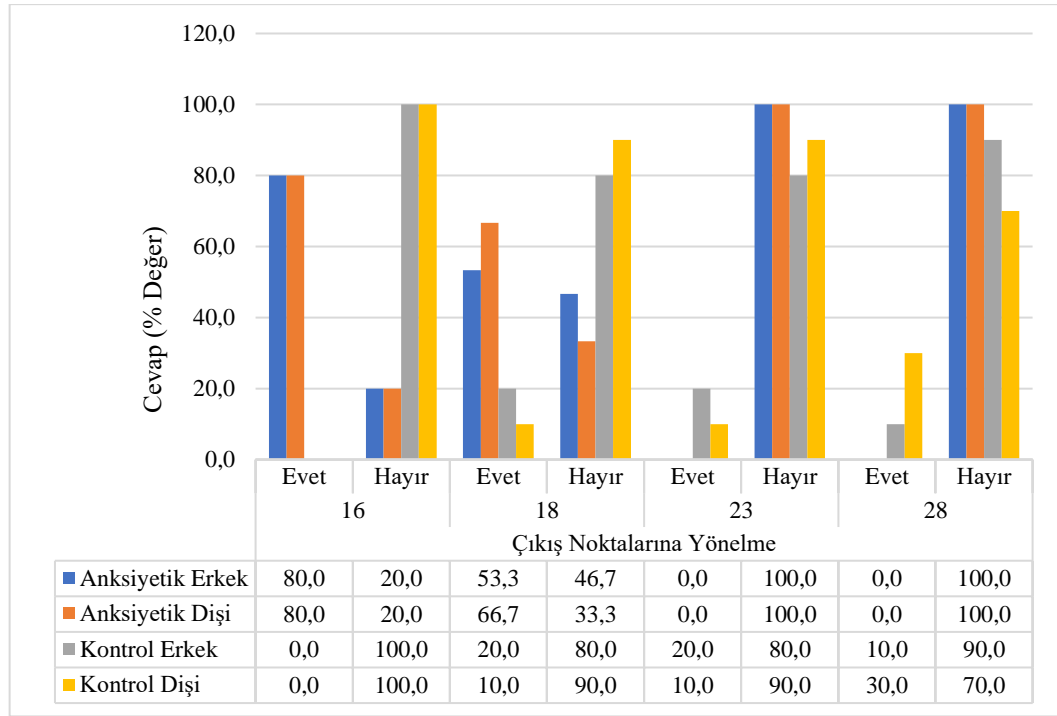
Şekil 7. Ses çıkarma davranışlarının değerlendirilmesi.

Evet hayır cevaplarının altında yer alan numaralar önermedeki soru numarasını ifade etmektedir.



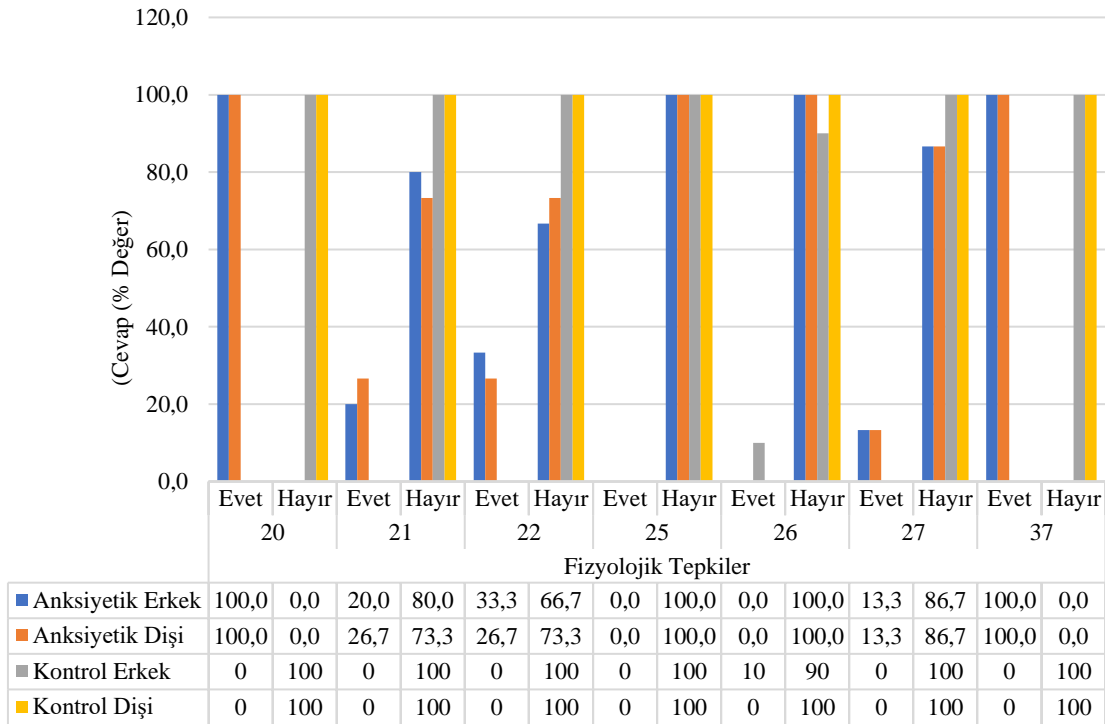
Şekil 8. Yıkıcı davranışlarının değerlendirilmesi.

Evet hayır cevaplarının altında yer alan numaralar önermedeki soru numarasını ifade etmektedir.



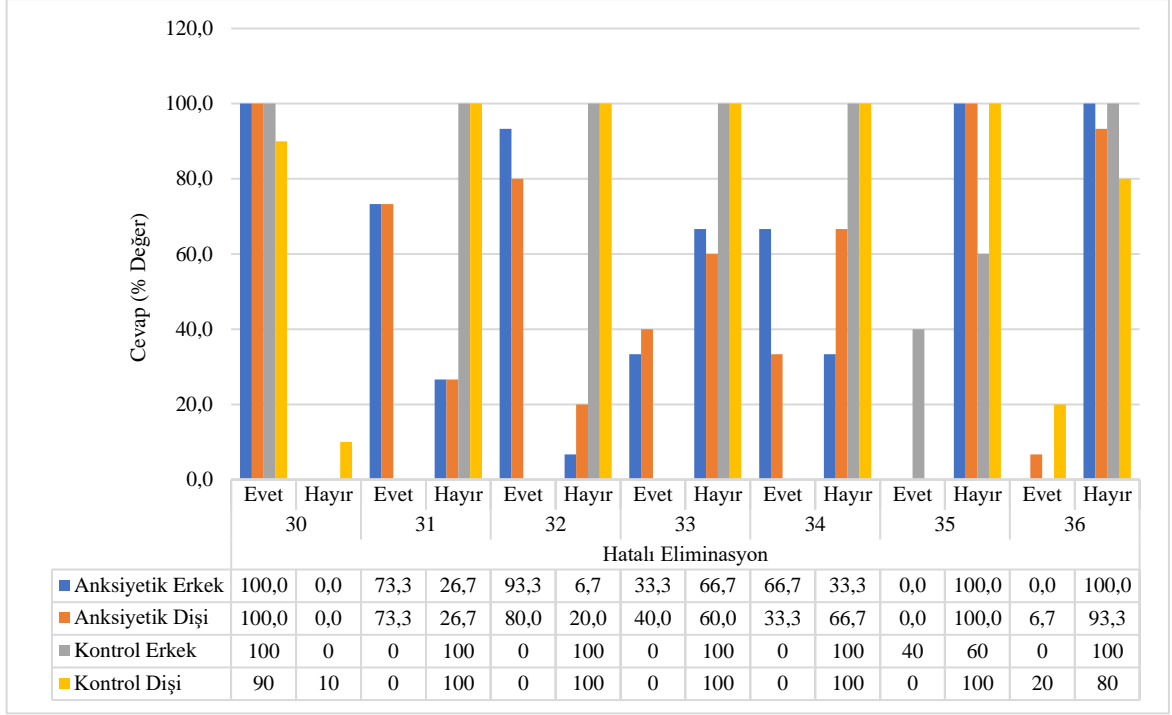
Şekil 9. Çıkış noktalarına yönelme davranışların değerlendirilmesi.

Evet hayır cevaplarının altında yer alan numaralar önermedeki soru numarasını ifade etmektedir.



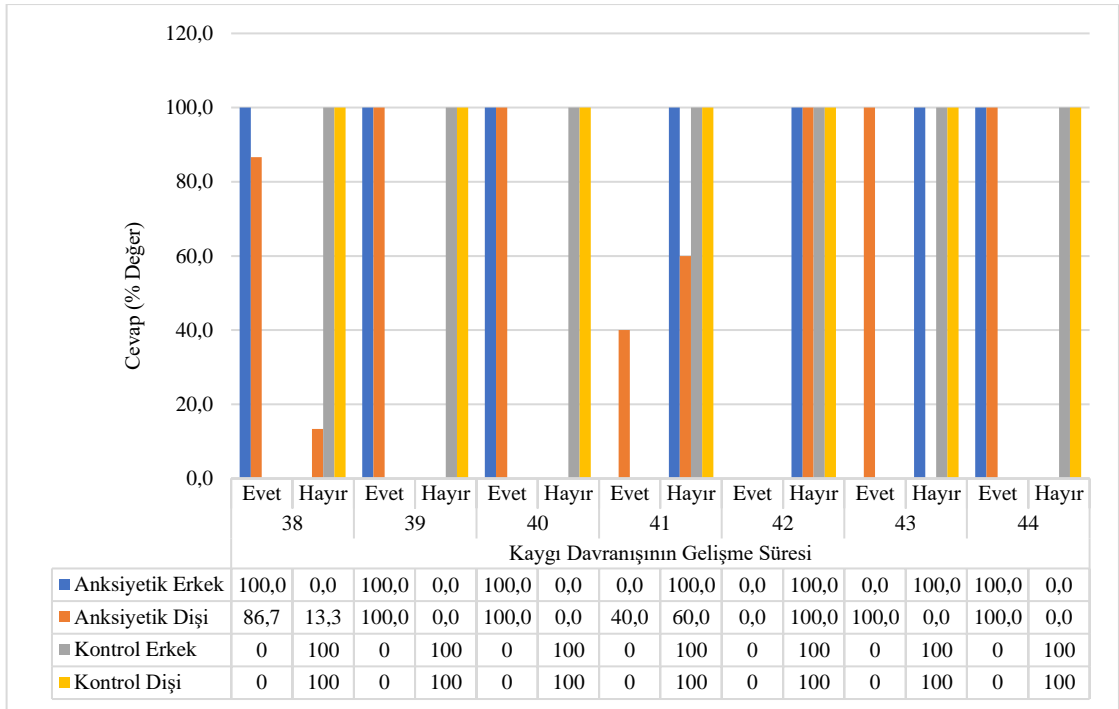
Şekil 10. Fizyolojik tepkilerin değerlendirilmesi.

Evet hayır cevaplarının altında yer alan numaralar önermedeki soru numarasını ifade etmektedir.



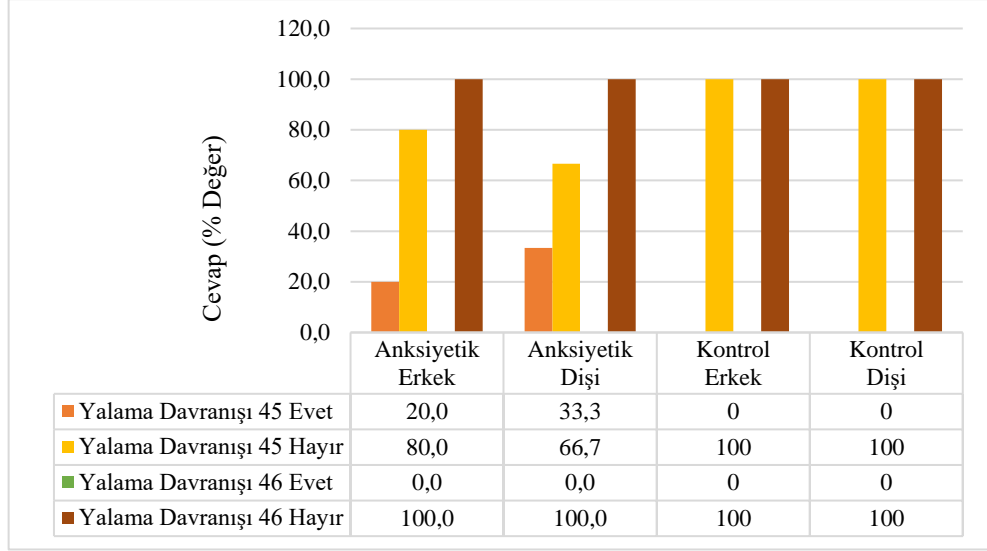
Şekil 11. Hatalı eliminasyon davranışlarının değerlendirilmesi.

Evet hayır cevaplarının altında yer alan numaralar önermedeki soru numarasını ifade etmektedir.



Şekil 12. Kaygı davranışının gelişme süresinin değerlendirilmesi.

Evet hayır cevaplarının altında yer alan numaralar önermedeki soru numarasını ifade etmektedir.

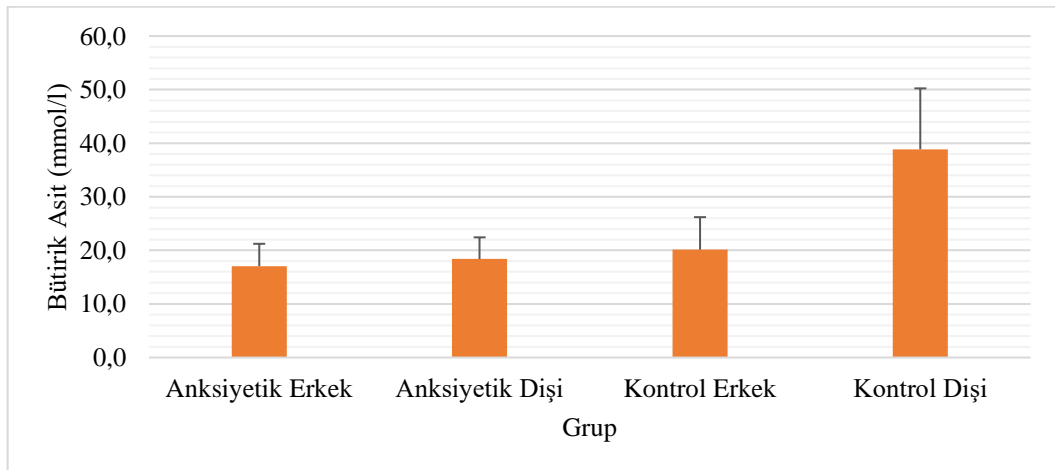


Şekil 13. Yalama davranışının değerlendirilmesi.

Evet hayır cevaplarının altında yer alan numaralar önermedeki soru numarasını ifade etmektedir.

4.2. Bütirik Asit Değerleri

Köpeklerde dört gruba ait bütirik asit değerleri Şekil 14'te gösterilmiştir. Seperasyon anksiyetesi gözlenen gruplar kontrol gruplarına göre daha düşük bütirik asit düzeylerine sahip olsalar da gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak onaylanmamıştır ($p=0,087$, $F=2,347$). Ayrıca, cinsiyetler arasındaki fark da önemsiz ($p=0,119$) olup anksiyete ve cinsiyet arasında önemli bir etkileşim saptanmamıştır ($p=0,175$).

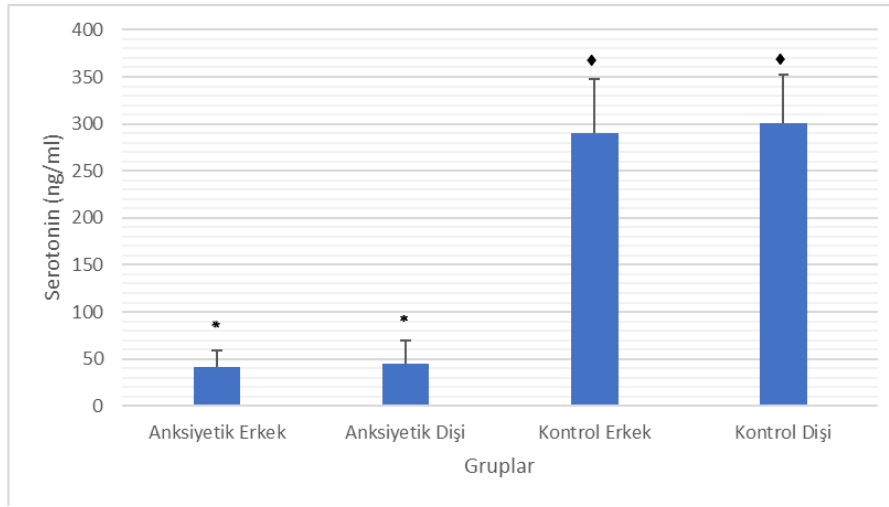


Şekil 14. Köpeklerde dışkı bütirik asit düzeyleri.

Anksiyete ve kontrol grupları ($p=0,069$) ile cinsiyetler arasındaki ($p=0,119$) fark önemsiz bulunmuştur.

Anksiyete ve cinsiyet arasında interaksiyon saptanmamıştır ($p=0,175$).

4.3. Serotonin Düzeyleri



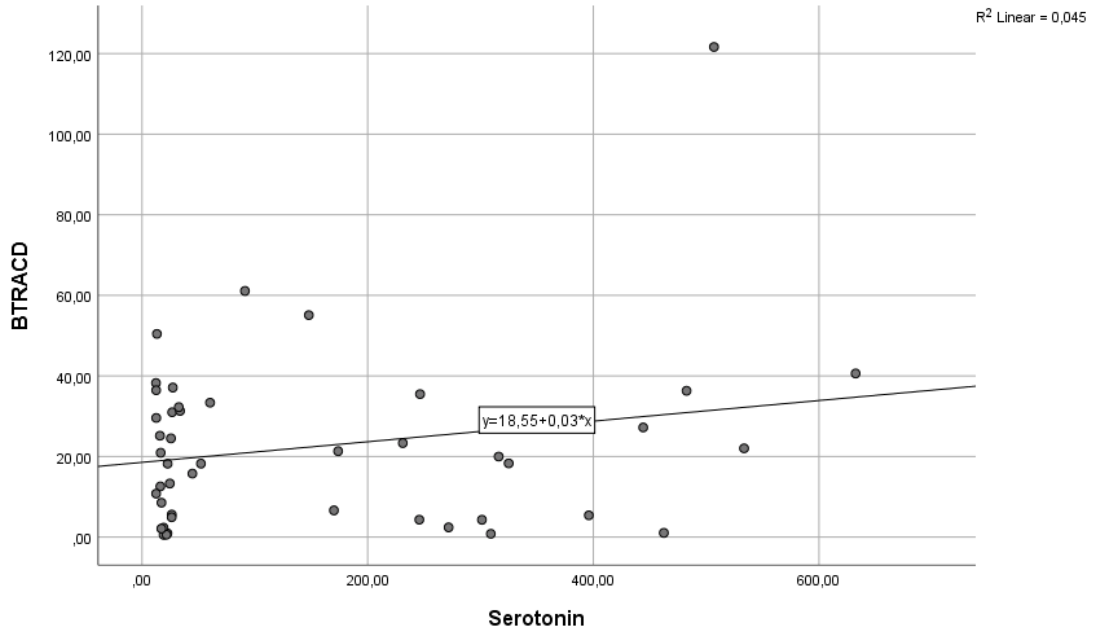
Şekil 15. Köpeklerde serum serotonin düzeyleri.

Farklı simge taşıyan gruplar birbiriyle anlamlıdır (p<0,001).

Köpeklerde serum serotonin düzeylerine ilişkin veriler değerlendirildiğinde (Şekil 15), anksiyete grupları ile kontrol grupları arasındaki farkın önemli olduğu (p<0,001), cinsiyetin etkisinin ise önemsiz olduğu (p=0,879) ve cinsiyet ve anksiyete arasında önemli bir etkileşim olmadığı saptanmıştır (p=0,819).

4.4. Bütirik Asit ve Serotonin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

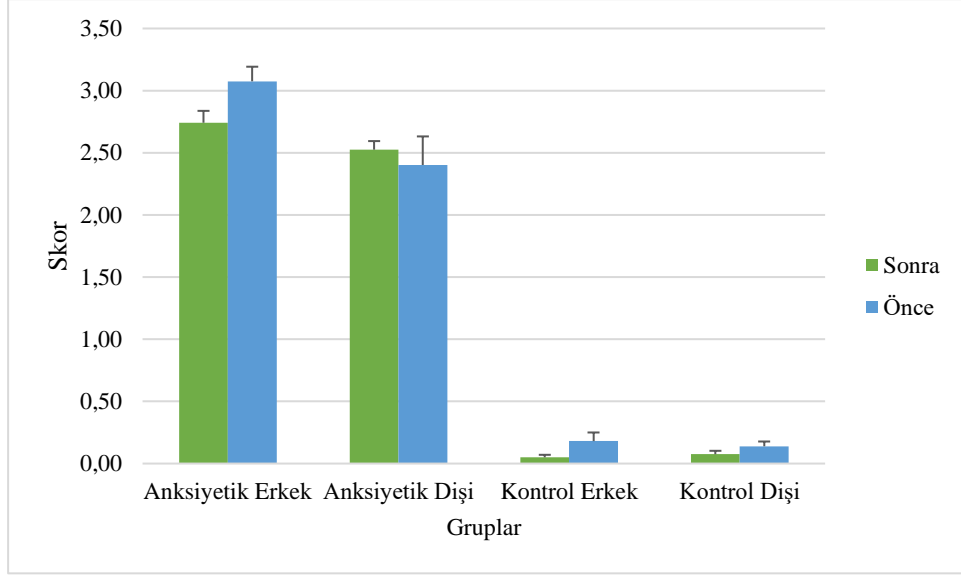
Her iki değer açısından yapılan lineer regresyon analizi sonucunda ilişkinin anlamsız (rastlantısal) olduğu görülmektedir (F= 2,006; p= 0,176, R=0,191, R²=0,036, düzeltilmiş R²= 0,012), Şekil 16.



Şekil 16. Serotonin ve bütirik asit arasındaki regresyon analizine ilişkin grafik.

4.5. Köpeklerin Sahipleri Tarafından Değerlendirilme Sonuçları

Kontrol ve deneme gruplarına ait köpekler sahipleri tarafından 8 soruluk bir değerlendirmeye alınarak skorlanmışlardır. Grupları oluşturan köpeklerin skor ortalamaları aşağıdaki gibi olmuştur (Şekil 17). Anksiyetik köpeklerin aldıkları skor ortalamalarının kontrollere göre anlamlı olduğu ve cinsiyetin skorlar açısından önem taşımadığı gözlemlenmiştir (Sırasıyla $p<0,001$, $p=0,203$). Aynı skora köpeklerin kısırlaştırılmadan önceki davranışlarının değerlendirilmesi açısından da istenmiş ve hayvan sahiplerinin verdikleri cevaplar incelendiğinde kontrol ve deney grupları arasında farkın onaylandığı görülmüştür ($p<0,001$). Ayrıca cinsiyetin de köpeklerin davranışlarında önemli olduğu saptanmış ($p=0,036$) ve farkın anksiyetik dişiler ile anksiyetik erkekler arasında olduğu belirlenmiştir. Grupların önceki ve sonraki skorları değerlendirildiğinde, ikili karşılaştırmaları sonrasında kontrol dişilerin önceki ve sonraki skorları arasındaki farkın önemli olduğu tespit edilmiştir ($p=0,006$).



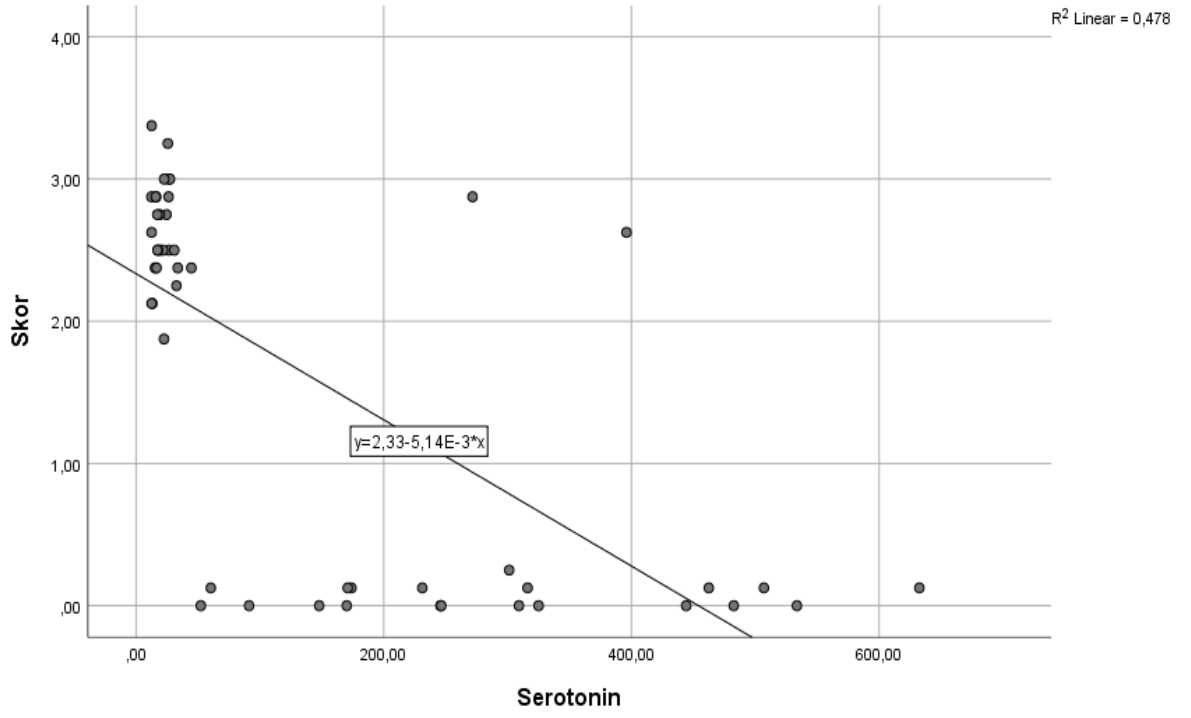
Şekil 17. Köpeklerde kısırlaştırma öncesi ve sonrasındaki C-BARQ skor ortalamaları.

Anksiyete grupları kontrol gruplarına kısırlaştırma öncesinde ve sonrasında anlamlıdır ($p < 0,001$).

Kontrol dişi grubu skorları öncesi ve sonrasına göre anlamlıdır ($p = 0,006$).

4.6. Köpeklerde C-BARQ Skor Ortalamaları ve Serotonin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Her iki değer açısından yapılan lineer regresyon analizi sonucunda negatif doğrusal bir ilişki olduğu görülmektedir ($F = 43,078$, $p < 0,001$, Şekil 18). Kontrol ve deneme gruplarına ait köpekler sahipleri tarafından bir değerlendirmeye alınarak elde edilen skorlama ve serotonin düzeyleri arasında negatif yönlü yüksek bir korelasyon olduğu görülmektedir ($r = -0,650$, $p < 0,001$). Serotonin düzeylerindeki düşüşün %47'sinin skorlardaki yükselmeye açıklanabileceğini görmekteyiz ($R = 0,696$, $R^2 = 0,478$, düzeltilmiş $R^2 = 0,468$).



Şekil 18. Serotonin ve C-BARQ değerlendirme sonuçları arasındaki regresyon analizine ilişkin grafik.

5. TARTIŞMA

Ayrılık kaygısı köpek sahibinden ayrıldığında ortaya çıkan aşırı sıkıntılı durum olarak tanımlanmaktadır. Evdeki diğer hayvanların varlığı bu sıkıntılı durumu hafifletmemektedir. Olayın tetikleyicileri ve oluş biçimi de değişiklik gösterebilmektedir. Tetikleyici, yalnızca özel bir kişinin olmaması olabilmekte veya köpek “yalnız” olmadığı sürece herhangi biriyle kalmaktan memnun olabilmektedir (Overall, 2000). McCrave (1991) seperasyon anksiyetesini etkilenen bir köpek yalnız bırakıldığında veya genellikle sahibi olan figürden ayrıldığında, yıkıcılık, uygunsuz eliminasyon (dışkılama, idrara çıkma) ve ses çıkarma ile karakterize bir durum olarak tanımlamıştır. Köpeklerin yaklaşık %20'sinin bu problemle karşı karşıya olduğunu düşününce, tüm köpek popülasyonu üzerindeki etkileri gerçekten şaşırtıcı boyutlara ulaşmaktadır (Bradshaw, 2012).

Köpeklerde seperasyon anksiyetesi üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların bir kısmı bu türden bozukluklara sahip köpeklerin tedavi süreçlerine ilişkin olup (Casey, 1998; Hewson ve diğerleri, 2000; Horwitz, 2000, Kim ve diğerleri, 2000), bir bölümü de davranışların belirlenmesi, skorlanması ve ayırt edilmesine yönelik görünmektedir (De Assis ve diğerleri, 2020; Konok ve diğerleri, 2015; Lund ve Jørgensen, 1999; Palestrini ve diğerleri, 2010). Seperasyon anksiyetesi gözlenen köpeklerde serum serotonin ve fekal bütirat düzeylerinin incelendiği bir çalışmaya rastlayamadık. Bu nedenle de tartışmamızı en yakın olabilecek örnekleri kullanarak gerçekleştirdik.

Seperasyon anksiyetesi gösteren köpeklerdeki davranışların dağılımı incelendiğinde en yüksek oranın %83 ile ses çıkarma olduğu görülmektedir (Storengen ve diğerleri, 2014). Çalışmamızdaki anksiyetik köpeklerinde ses çıkarma davranışlarının en yüksek puanları aldıkları ve bu yönüyle önceki çalışmalarla benzeştikleri görülmektedir. Örneğin benzer şekilde ayrılmayla ilgili davranış sorunları nedeniyle davranış kliniklerine getirilen yetişkin köpeklerin evde tek başına olduklarında yaptıkları davranışların video analizleri sonucunda 23 köpekten 20'sinde ses çıkarmanın (sızlanma, havlama veya uluma) meydana geldiği ve bunun toplam gözlem süresinin yaklaşık ¼'lük periyodunu oluşturduğu bildirilmiştir (Palestrini ve diğerleri, 2010). Çalışmamızda titreme, hipersalivasyon, kemirme ve huzursuzluk davranışlarının da yüksek değerlerde gözlemlendiği izlenmektedir. Fizyolojik tepkiler hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrılık anksiyetesi teşhisi konan 118 köpeği içeren bir çalışmada aşırı tükürük,

kusma veya ishal belirtileri köpeklerin %19'unda rapor edilmiştir (Flannigan ve Dodman, 2001). Podberscek ve diğerleri (1999) benzer sayıları rapor ederken, köpeklerin %24'ünün aşırı tükürük salgılaması ve %12'sinde kusma görüldüğünü vurgulamış, Storengen ve diğerleri (2014) ise köpeklerin sadece %5'inde hipersalivasyon gözlemlemiştir. Grupları oluşturan köpeklerin ortalama yaşları $40,36 \pm 1,63$ aylık idi. Önceki bulgular seperasyon anksiyetesi ile hayvanların yaşları arasında bir ilişki saptanmamıştır (McKenna, Y, 2021).

5.1. Anksiyete Davranışının Ortaya Çıkışında Cinsiyetin ve Kısırlaştırmanın Etkileri

Köpeklerde ayrılık kaygısının karakteristik davranışları arasında eşyalara zarar verme, evi kirletme, hipersalivasyon, ses çıkarma ve volta atmak yer alır. Kesin bir ayrılık kaygısı tanısı koymak için bu davranışlar köpeğin yalnız bırakıldığı veya bir bağlanma figüründen (sahibinden) ayrıldığı zamanlarla sınırlandırılmalıdır. Bu işaretler genellikle sahibinin ayrılmasından birkaç dakika sonra ortaya çıkar (Lund ve & Jørgensen, 1999; Voith ve Borchelt, 1996).

Seperasyon anksiyetesinin görülmesinde cinsiyet ve kısırlaştırmanın etkisi değerlendirildiğinde farklı görüşler ortaya konmaktadır. Bazı araştırmalar seperasyon anksiyetesinin erkekler köpeklerde daha belirgin bir biçimde ortaya çıktığına vurgu yaparken (McGreevy ve Masters, 2008; Overall ve diğerleri, 2001, Takeuchi ve diğerleri, 2001, Storengen ve diğerleri, 2014), diğer bazı yazarlar da anlamlı bir farklılığın olmadığını söylemektedir (Gaultier ve diğerleri, 2005; King ve diğerleri, 2000; Wright ve Nesselrote, 1987).

C-BARQ testi hayvan sahiplerine kısırlaştırma öncesi ve sonrasında nasıl bir değişim olduğunu ortaya koymak ve iki dönemi karşılaştırabilmek için iki kez yaptırılmıştır. Bu testle ilgili olarak şu söylenebilir: bir köpeğin tipik davranışı hakkında hiç kimse o köpekle birlikte yaşayan kişiden daha fazla bilgi sahibi değildir ve bu bilgi köpeğin sahibine uygun soruları sorarak makul ölçüde doğru, nicel ve güvenilir bir biçimde alınabilir (Hsu ve diğerleri, 2003).

Storengen ve diğerleri (2014), toplam 952 köpek ve 40 ay süreli takiple gerçekleştirilen çalışmaları sonrasında köpeklerdeki ana kısırlaştırılma nedeninin (%65) davranış problemleri olduğunu ortaya koymuşlardır. Diğer tercih nedenleri ise sırasıyla tıbbi nedenler, kullanışlı olması ve diğer nedenler olarak sıralanmıştır. Davranış problemlerine ilişkin nedenler arasında sırasıyla kızgınlık dönemindeki aktivite artışları, işaretleme davranışları/evin kirlenmesi,

saldırıcılık, hiperaktivite/daha sakin bir köpek isteği ve seperasyon anksiyetesi/genel kaygı belirtilmiştir. Köpek sahiplerinin çoğu (%28) köpeği kısırlaştırdıktan sonra davranışta herhangi bir değişiklik olmadığını bildirmiş, %11'i kısırlaştırmanın davranış üzerinde arzu edilen bir etkiye sahip olduğunu ve %15'i ise söz konusu davranışın kısırlaştırmadan sonra daha da kötüleştiğini söylemiştir. Yine kısırlaştırılmış köpeklerde köpeğin davranışları hakkında yazılı bir ankete dayanan bir çalışma kısırlaştırmadan sonra erkek köpeklerin dişi köpeklerden daha sık ve daha belirgin şekilde davranış değişiklikleri gösterdiğini vurgulamaktadır. Söz konusu çalışma, çoğu durumda davranış sorunlarının (erkek köpeklerde %74, dişi köpeklerde ise %59), kısırlaştırmadan sonra azaldığını veya ortadan kalktığını, özellikle de hiperseksüalite ve bağlantılı sorunlarda belirgin olduğuna işaret etmektedir (Heidenberger ve Unshelm, 1990). Neilson ve diğerleri (1997), kastrasyonun erkek köpeklerde evde işaretleme, binme davranışı, gezinme gibi davranışların değişmesinde en etkili yöntem olduğuna vurgu yaparken, aile üyelerine yönelik saldırıcılık da dâhil olmak üzere çeşitli saldırıcılık davranışlarda köpeklerin ancak üçte birinden daha azında belirgin bir iyileşme ortaya koyduğunu söylemektedir. Birçok çalışma omurgalılarda saldırıcılığı ve stresi kontrol etmede serotoninin olumlu rolünü göstermektedir. Merkezi serotonin üretim sisteminin omurgalılarda saldırıcılık üzerinde engelleyici bir etkisi vardır (Edwards ve Kravitz, 1997; Larson ve Summers, 2001). Önceki çalışmalarda elde edilen bulgulardan biri de kastrasyon yapılan köpeklerde serum serotonin düzeylerinin azalmasıdır (Salavati ve diğerleri, 2018).

İki kez tekrarlanan test sonrası veriler analiz edildiğinde, bu çalışmada kontrol grubu dişiler dışında diğer gruplar arasında bir farklılığın olmadığı görülmüştür. Bu gruplar açısından köpeklerin davranış skorlarında herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Başka bir deyişle, kontrol dişilerinin C-BARQ testinden aldıkları skor kısırlaştırma sonrasında azalmış, ancak diğer gruplarda kısırlaştırma C-BARQ testinin skorlarında önemli bir etkiye neden olmamıştır. Urfer ve Kaeberlein (2019), kısırlaştırmanın hem popülasyon kontrolü hem de sağlığa yararlı etkilerine vurgu yaparken, kanıtların dişi köpeklerde erkek köpeklere göre daha güçlü olduğunu ve aynı zamanda ırklar ve cinsiyetler arasında önemli farklılıkların olduğuna da vurgu yapmaktadır. Ayrıca bu araştırmacılar mevcut çalışmaların çoğunun kısırlaştırmanın davranışsal sonuçlarını değerlendirirken dişi ve erkek ayrımı yapılmadığına vurgu yapmakta ve cinsiyetler arasındaki endokrin farklılıkların görülen saldırıcılık davranışlar üzerinde farklılık yaratabileceğine de işaret etmektedir.

5.2. Serotonin Düzeyleri

Köpek (*Canis lupus familiaris*), çağlar boyunca hem doğal hem de yapay seçilimi içeren çok uzun bir evcilleştirme süreciyle sinantropik bir türe dönüşmüştür. İnsanlarla birlikte evrim köpeğin bilişsel süreçlerini buna göre şekillendirmiş ve çeşitli antropojenik ortamlara uyumlarını optimize etmeyi amaçlayan davranışları desteklemiştir (Scandurra ve diğerleri., 2018). Saldırgan davranış, duygusal (saldırgan ve savunmacı saldırganlık) ve duygusal olmayan saldırganlık (yırtıcı saldırganlık) olarak ikiye ayrılabilir. Duygusal saldırganlık belirgin bir otonomik aktivasyon ile ilişkilidir ve serotonin, dopamin, noradrenalin, asetilkolin ve γ -amino butirik asit gibi nörotransmitterlerin etkilerini içerir (Dodman ve Shuster, 1994), oysa duygusal olmayan saldırganlık asetilkolin tarafından kontrol edilir ve otonomik aktivasyonu içermez (Beaver, 2006).

Sonuçlar değerlendirildiğinde hem dişi hem de erkek anksiyetik köpeklerin serum serotonin düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Köpeklerde serotonin seviyeleri ile saldırganlık arasında benzer bir bağlantı bildirilmiştir. Örneğin, baskınlık tipi saldırganlığa sahip köpeklerde saldırgan olmayan köpeklere göre merkezi sinir sisteminde serotoninin ana metaboliti 5-hidroksi- indolasetik asit daha düşük değerlerdeyken (Reisner ve diğerleri, 1996), sahibine yönelik saldırganlığı olan bir grup köpekte saldırganlık sorunu olmayan kontrol grubuna göre daha düşük serum serotonin seviyeleri belirlenmiştir (Çakiroğlu ve diğerleri, 2007; Rosado ve diğerleri, 2010).

Serotonin beyinde triptofan hidroksilaz 2 enzimi aracılığıyla üretilmektedir. Bununla birlikte serotoninin %90'dan fazlası triptofan hidroksilaz 1 enzimi aracılığıyla bağırsak epitel hücrelerinin özel bir tipi olan enterokromaffin hücreler tarafından üretilmektedir. Normal koşullarda periferde üretilen serotonin kan beyin bariyerini geçmemektedir (Agus ve diğerleri, 2018). 5-HT'nin trombositlere alınması, depolanması ve salınması, merkezi sinir sistemindeki karşılık gelen süreçlere benzediğinden, kan trombositleri merkezi serotonerjik sinaptozomlar için kolay erişilebilir bir periferik model olarak kullanılmıştır (Mück-Şeler ve diğerleri, 2003).

Bununla birlikte, insanlarda depresyon ve şizofrenide trombosit 5-HT konsantrasyon değişimlerinin farklı olduğu gösterilmiştir. Kadın şizofreni hastalarında trombosit 5-HT konsantrasyonlarında arttığına (Mück-Şeler ve diğerleri, 1999), değişmediğine (Rao ve diğerleri, 1994) ve azaldığına (Le-Quan Bui ve diğerleri, 1984) ilişkin bulgular bulunurken, depresyondaki kadın hastalarda trombosit 5-HT içeriğinin değişmediği (Franke ve diğerleri,

2000) veya azaldığı (Mück-Şeler ve diğerleri, 1996) bildirilmiştir. Yine kontrol grubu deneklerinde erkeklerin kadınlardan daha düşük trombosit serotonin düzeylerine sahip oldukları ifade edilmektedir (Le-Quan Bui ve diğerleri, 1984).

Serotoninin enterik nöronlardan salınmasının dopaminerjik nöronların gelişimini ve hayatta kalmasını etkilediği de vurgulanmaktadır (Li ve diğerleri, 2011). Bu süreç enterik sinir sisteminin bileşenlerinin düzenlenmesinde serotonerjik nöronların önemini göstermektedir (De Vadder ve diğerleri, 2018).

5.3. Fekal Bütirik Asit Düzeyleri

Bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişimde gastrointestinal bakterilerin rolü göz önüne alındığında, son çalışmalar anksiyete ve depresyonda bağırsak mikrobiyota bileşimini karakterize etmeye odaklanmıştır (Simpson ve diğerleri, 2021).

Köpeklerde bütirat üreten bakteriler olarak Eubacterium sp., Fusobacterium sp., Clostridium sp. ve Butyrivibrio sp. tanımlanabilir. Bu bakteriler arasında Eubacterium sp. en fazla sayıda bulunan türdür. Eubacterium sp., Fusobacterium sp. ve Butyrivibrio sp. sayıları köpeklerin yaşıyla birlikte azalırken, Clostridium sp. yaşla birlikte değişmemektedir. Clostridium'un konak hayvan üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu düşünüldüğünden, Eubacterium sp. sayısının artırılması arzu edilir (Asanumo ve Hino, 2003).

Köpeklerde dört gruba ait bütirik asit değerleri incelendiğinde seperasyon anksiyetesi tanısı konulan dişi ve erkek köpeklerde kontrol gruplarına göre daha düşük değerler tespit edilmiş, ancak grup ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak onaylanmamıştır ($p=0,069$). Benzer şekilde, bütirik asit değerleri ile serotonin düzeyleri arasındaki ilişkiler de anlamsızdır. Biz çalışmamızda mikrobiyota kaynaklı değişime bağlı gerçekleşecek bütirik asit düzeyleri üzerine odaklanmıştık. Zira kısa zincirli yağ asitlerinin kaynağı bakteriyel fermantasyondur (Topping ve Clifton, 2001). Ayrıca nörotransmitter üretimine katkıları nedeniyle de serotonin düzeylerindeki değişime de katkı sağlayabilecekleri kanısındaydık. Çünkü önceki bulgular germ free farelerde serotonerjik nöronal ağların neredeyse bulunmadığını, ancak bir bağırsak mikrobiyotası ile kolonizasyon yoluyla yavaş yavaş restore edildiği ortaya koymuştur. Yine merkezi sinir sistemindeki nöronal bağlantıların oluşumunda önemli rolleri olan sinoptofizin ve postsinaptik dansite proteinlerinin bağırsak mikrobiyotası

tarafından düzenlendiği ve erişkin dönemde motor kontrol ve kaygı benzeri davranışları etkileyen rolleri olduğu vurgulanmaktadır (Hejtz ve diğerleri, 2011).

Önceki bulgular bağırsak mikrobiyotasının uçucu yağ asitleri aracılığıyla enterik 5-HT üretimi ve homeostazının önemli belirleyicileri olduklarına işaret etmektedir (Reigstad ve diğerleri, 2015). Bütirik asit verilerinin normal dağılıma uymaması ve varyansların homojen olmaması nedeniyle oluşan dalgalanmalar ortalamalarına eşlik eden oldukça yüksek sapmaların oluşumuna neden oldu.

Veriler bu haliyle değerlendirildiğinde seperasyon anksiyetesi gözlenen köpeklerde fekal bütirik asit miktarları değişmemiştir. Ayrıca bütirik asit düzeyleri ile davranış skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Depresif kadınlarda kontrole göre karşılaştırıldığında uçucu yağ asitlerinin toplamda azaldığı gözlenirken bütirik asit açısından anlamlı bir farkın oluşmadığı ancak asetat ve propiyanat düzeyleri ile depresyon semptomlarının şiddeti arasında negatif bir korelasyon gözlemlendiği ifade edilmektedir (Skonieczna-Żydecka ve diğerleri, 2018). Wu ve diğerleri (2020), kronik kısıtlama stresi uygulanan farelerde fekal içerikte asetik asit, propiyonik asit, pentanoik asit ve hipotalamusta norepinefrin, 5-HIAA ve 5-HT düzeylerinin kontrol farelerine göre önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir. Ancak bütirik asit düzeyleri değişim göstermemiştir. Araştırmacılar bulguların ışığında kronik stresin bağırsak mikrobiyotasını bozduğunu ve bağırsak mikrobiyota disbiyozunun da uçucu yağ asitleri düzeylerini düzenleyerek hipotalamustaki nörotransmitterlerin değişimlerine neden olduğunu vurgulamışlardır.

Diğer çalışmaların kontrol grubu köpeklerinin değerleriyle kıyaslandığında bütirik asit düzeylerinin benzerlik gösterdiği gözlenmiştir (Minamoto ve diğerleri, 2019).

Çalışmaya alınan köpeklerin beslenme şekillerinin belirlenmesine ilişkin olarak belirleyici bazı sorular soruldu. Bu soruların sonucunda değişik markalara ait mamalar kullandıkları görüldü. Erişkin köpekler için önerilen minimum besin seviyeleri 100 g kuru madde (DM) başına birim olarak 95 kcal/kg için protein oranı %21, yağ oranı %5,5 ve 398 kJ/kg günlük ortalama enerji alımına dayanmaktadır (FEDIAF, 2019). Köpeklerin diyetlerinin protein oranlarına bakıldığında ortalamasının %27-28 aralığında değiştiği (%23-27) belirlendi. Bu değerlerin protein içeriği açısından normal sınırlar içerisinde yer aldığı ve ortalama bir düzeyi temsil ettiği söylenebilir. Ancak yine de köpekler açısından diyetin yüksek protein oranına sahip olmasının ne ifade ettiğine ilişkin net veriler bulunmamaktadır. Ephraim ve diğerleri (2019), diyet protein miktarının yüksek olmasının (yaklaşık %46) dışkı pH'sı ve

dallanmış zincirli yağ asitleri artışına, buna karşın faydalı indollerin ve kısa zincirli yağ asitlerinin seviyelerinin azalmasına ve mikrobiyotanın proteolitik bağırsak bakterilerine geçişine neden olduğuna ilişkin veriler sunmuşlardır. Yağ içeriği açısından değerlendirildiğinde de ortalama %15-16 arasında değişiklik (%9-18) göstermiştir. Ticari köpek mamaları yağ bakımından zengindir ve önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Yağ oranları kuru ekstrüde gıdalarda %20-45, konserve yiyeceklerde %35-65, dondurulmuş gıdalarda %50-70, dondurularak kurutulmuş gıdalarda %35-75 şeklinde sıralanabilir. Yağdan daha fazla enerji sağlamak karbonhidratlardan ve/veya proteinden daha az enerji kazanımı anlamına gelmektedir. Ayrıca mama tanelerinin yüksek yağ içeriği lezzeti de artırmaktadır (Crane ve diğerleri, 2000). Yüksek yağın bir başka nedeni de düşük karbonhidratlı bir beslenme profilinin konumlandırılmasıdır (Beynen, 2015). Çalışmamızda köpeklerin beslenme şeklinin gruplar arasında farklılık göstermediğini, farklı protein kaynakları kullanılmış olmasına karşın içerik açısından farklılıklar göstermediğini söyleyebiliriz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma kısırlaştırılmış dişi ve erkek köpeklerde seperasyon anksiyetesi, serotonin düzeyleri ve dışkı bütirik asit düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamıştır. Anksiyetik hayvanlarda bütirik asit düzeyleri kontrol hayvanlarına göre düşüş göstermiş olsalar da bu fark anlamlı bulunmamıştır. Anksiyetik hayvanlarda serotonin değerlerinin önemli düzeyde azaldığı ve anksiyetik davranışlarla arasında negatif doğrusal bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Bütirik asit ve serotonin düzeylerindeki düşüşler arasında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Çalışma kısırlaştırılmış dişi ve erkek köpekleri kapsamaktadır ve hayvan sahiplerinin yapmış olduğu değerlendirmeler sonucunda; kısırlaştırma köpeklerde seperasyon anksiyetesine ilişkin davranışlarda değişimlere neden olmamıştır.

Özellikle COVID-19 pandemisi sırasında edinilen köpeklerin virüsün yayılmasını azaltmak için uygulanan uzun süreli sokağa çıkma yasağı uygulamalarına bağlı olarak yalnız bırakılmaları söz konusu olmamıştır. Ayrılık kaygısının sergilenmesi uyumsal bir tepki olarak kabul edilir ve pandemi sırasında sahiplenilen köpekler muhtemelen zamanlarının çoğunu sahipleriyle geçirdiğinden sosyal izolasyonla başa çıkma kapasiteleri düşmüş olabilir ve bu nedenle yalnız bırakıldıklarında ayrılık kaygısı ve buna bağlı davranışları sergileme olasılıkları daha yüksek olacaktır. Seperasyon anksiyetesinin görülme sıklığının yüksek düzeylere çıkışı rahatsız edici olmaktadır. Çünkü ayrılık kaygısı ile ilişkili davranışlar çoğu zaman yıkıcı olabilmektedir. Bu yıkıcı davranışlar çözülmediği takdirde köpeklerin sahipleri tarafından barınaklara bırakılmasıyla sonuçlanabilmektedir. Scarlet (2008), sahipleri tarafından terk edildikleri için barınaklara bırakılan köpeklerin yaklaşık %40'ının en az bir tür davranışsal sorun sergilediğini bildirmiştir.

Bu çalışmada bütirik asit, serotonin düzeyleri ve arasındaki korelasyon değerlendirmeye alınmış ve bir ilişki saptanmamıştır. Bulgular insanlarda ve hayvanlardaki çalışmalarla benzeşmektedir. Ancak köpeklerde mikrobiyota ve davranış bozuklukları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi açısından daha fazla metabolit ve nörotransmitterin değerlendirilmesi ve ayrıca disbiyozisin değerlendirilmesinde filum düzeyinde incelemelerin yapılması daha net bulguların ortaya çıkışına yardımcı olacaktır. Denek sayılarının artırılması ve daha dar kapsamlı, örneğin ırk düzeyinde çalışmaların yapılması daha kesin sonuçların alınmasına

yardımcı olabilir. Bu alanda daha fazla bilgi sağlanabilmesi açısından ileri düzeyde yeni çalışmaların yapılması literatür bilginin zenginleşmesine yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Agus, A., Planchais, J., Sokol, H. (2018). Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host & Microbe*, 23(6), 716-724.
- Altuntaş, Y., Batman, A. (2017). Mikrobiyota ve metabolik sendrom, *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması*; 45(3), 286–296.
- Bardi, A., Schwartz, S.H. (2003). Values and behavior: strength and structure of relations. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 29(10),1207-20. doi: 10.1177/0146167203254602.
- Beaver, B.V., (2006). *Canine behavior insights and answers*, 2nd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, MO, pp. 133-192.
- Bergman, E.N. (1990) Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiological Reviews*, 70, 567-590.
- Beynen, A.C. (2015). Classifying petfoods. *Creature Companion*, 56, 58.
- Blackwell, E., Casey, R.A., Bradshaw, J.W. (2006). Controlled trial of behavioural therapy for separation-related disorders in dogs. *Veterinary Record*. 158(16), 551–554. doi:10.1136/vr.158.16.551
- Borchelt, P. L. (1983). Aggressive behavior of dogs kept as companion animals: classification and influence of sex, reproductive status and breed. *Applied Animal Ethology*, 10(1-2), 45-61.
- Bradshaw, J. (2012). *In defense of dogs: Why dogs need our understanding*. London, UK: Penguin Press.
- Bradshaw, J.W.S, McPherson, J.A, Casey, R.A. (2002). Aetiology of separation-related behaviour in domestic dogs. *Veterinary Record* 2002; 151, 43–46.
- Cairns R.B., Werboff J. (1967) Behavior development in the dog: An interspecific analysis. *Science* 158:1070-1072, 1967.
- Camps, T., Amat, M., Manteca, X. (2019). a review of medical conditions and behavioral problems in dogs and cats, *animals (basel)*. 9(12): 1133 doi: 10.3390/ani9121133.

- Casey R. A. (1998). Use of clomipramine for separation anxiety in dogs. *The Veterinary Record*, 142(21), 587–588.
- Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F., Cryan, J. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry*, 18(6), 666-673.
- Clay, L., Paterson, M. B. A., Bennett, P., Perry, G., Phillips, C.C.J. (2020). Comparison of canine behaviour scored using a shelter behaviour assessment and an owner completed questionnaire, C-BARQ. *Animals (Basel)*. 10(10), 1797.
- Cosgrave, M. P., Tyrrell, J., McCarron, M., Gill, M., Lawlor, B. A. (2001). Determinants of aggression, and adaptive and maladaptive behaviour in older people with Down's syndrome with and without dementia. *Journal of Intellectual Disability Research*, 43(5), 393–399.
- Crane, S.W., Griffin, R. W., Messent, P.R. (2000). Introduction to commercial pet foods. *Small Animal Clinical Nutrition*, 4, 111-126.
- Curtis, C.M., Tuzo, C.N. (2016). *Psychiatric Mental Health: Davis Essential Nursing Content+ Practice Questions*. FA Davis.
- Çakiroğlu, D., Meral, Y., Sancak, A.A., Cifti, G. (2007). Relationship between the serum concentrations of serotonin and lipids and aggression in dogs. *Veterinary Record*, 161(2), 59-61.
- De Assis, L. S., Matos, R., Pike, T. W., Burman, O. H., Mills, D. S. (2020). Developing diagnostic frameworks in veterinary behavioral medicine: disambiguating separation related problems in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 499.
- DeGruttola A. K., Low D., Mizoguchi A., Mizoguchi E. (2016) Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models, *Inflammatory Bowel Diseases*, 22, 1137–1150
- De Vadder, F., Grasset, E., Mannerås Holm, L., Karsenty, G., Macpherson, A. J., Olofsson, L. E., Bäckhed, F. (2018). Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(25), 6458–6463.
- Dickerson, F., Severance, E., Yolken, R. (2017). The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 62, 46–52.

- Dodman, N. H., & Shuster, L. (1994). Pharmacologic approaches to managing behavior problems in small animals. *Veterinary Medicine* 89, 960.
- Edwards, D. H., Kravitz, E. A. (1997). Serotonin, social status and aggression. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(6), 812-819.
- Esler, M., Lambert, E., Alvarenga, M., Socratous, F., Richards, J., Esler, M., Lambert, G. (2007). Increased brain serotonin turnover in panic disorder patients in the absence of a panic attack: Reduction by a selective serotonin reuptake inhibitor. *Stress*, 10(3), 295–304.
- Ephraim, E., Cochrane, C. Y., Jewell, D. E. (2020). Varying protein levels influence metabolomics and the gut microbiome in healthy adult dogs. *Toxins*, 12(8), 517.
- Evrensel, A., & Ceylan, M. E. (2015). Bağırsak beyin eksenini: Psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7(4), 461-472.
- FEDIAF (2019). *Nutritional guidelines for complete and complementary pet food for cats and dogs*. The European Pet Food Industry Federation (FEDIAF), Bruxelles, Belgium.
- Flannigan, G., Dodman, N.H. (2001). Risk factors and behaviors associated with separation anxiety in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(4), 460–466.
- Foster, J.A., Rinaman, L., Cryan, J.F. (2017). Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*, 7, 124-136.
- Franke, L., Schewe, H. J., Müller, B., Campman, V., Kitzrow, W., Uebelhack, R., Müller-Oerlinghausen, B. (2000). Serotonergic platelet variables in unmedicated patients suffering from major depression and healthy subjects: relationship between 5HT content and 5HT uptake. *Life Sciences*, 67(3), 301-315.
- Gaultier E, Bonnafous L, Bougrat L, Lafont C, Pageat P. (2005). Comparison of the efficacy of a synthetic dog-appeasing pheromone with clomipramine for the treatment of separation-related disorders in dogs. *Veterinary Record*, 156(17), 533–538.
- Hand, D., Wallis, C., Colyer, A., Penn, C.W. (2013). Pyrosequencing the canine faecal microbiota: breadth and depth of biodiversity. *PloS One*, 8(1), e53115.
- Haug, L.I. (2008). Canine aggression toward unfamiliar people and dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(5), 1023-1041.

- Heidenberger, E., ve Unshelm, J., (1990). Changes in the behavior of dogs after castration. *Tierarztliche Praxis*, 18(1), 69-75.
- Hejtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3047-3052.
- Hewson, C. J., Podberscek, A. L., Serpell, J. A., Hsu, Y. (2000). Clomipramine and behavioural therapy in the treatment of separation-related problems in dogs (multiple letters). *Veterinary Record*, 146(4), 111-112.
- Horwitz D. F. (2000). Diagnosis and treatment of canine separation anxiety and the use of clomipramine hydrochloride (clomicalm). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(2), 107–109. doi.org/10.5326/15473317-36-2-107
- Hsu Y., Severinghaus L.L., Serpell J.A. (2003) Dog keeping in Taiwan: its contribution to the problem of free-roaming dogs. *Journal Applied Animal Welfare Science*, 6, 1-23.
- microbiota: breadth and depth of biodiversity. *PloS One*, 8(1), e53115.
- Hsu, Y., Severinghaus, L.L., Serpell, J. A. (2003). Dog keeping in Taiwan: its contribution to the problem of free-roaming dogs. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 6(1), 1-23.
- Kass, P. (2020). *Advances in Small Animal Care 2020*, E-Book (Vol. 1, No. 1). Elsevier Health Sciences.
- Kaiser S., Sachser N. (2005) The effects of prenatal social stress on behavior:mechanism and function. *Neuroscience Biobehavior Review* 29, 283–294.
- Katayama, M., Kubo, T., Yamakawa, T., Fujiwara, K., Nomoto, K., Ikeda, K., Kikusui, T. (2019). Emotional contagion from humans to dogs is facilitated by duration of ownership. *Frontiers in Psychology*, 10.
- Kim, Y.M., Lee, J.K., Abd el-aty, A.M., Hwang, S.H., Lee, J.H., Lee, S.M. (2010) Efficacy of dog-appeasing pheromone (DAP) for ameliorating separation-related behavioral signs in hospitalized dogs. *Canadian Veterinary Journal*. 51(4), 380–384.
- Kimura, I., Ozawa, K., Inoue, D., Imamura, T., Kimura, K., Maeda, T., Tsujimoto G. (2013) The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43., *Nature Communications*, 4(1), 1–12.

- King, J. N., Simpson, B. S., Overall, K. L., Appleby, D., Pageat, P., Ross, C., ... & Wren, J. (2000). Treatment of separation anxiety in dogs with clomipramine: results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter clinical trial. *Applied Animal Behaviour Science*, 67(4), 255-275.
- Kirchoff, N.S., Udell, M.A.R., Sharpton, T.J. (2019). The gut microbiome correlates with conspecific aggression in a small population of rescued dog (*Canis familiaris*), PeerJ. 7:e6103. doi.org/10.7717/peerj.6103.
- Kobelt, A. J., Hemsworth, P. H., Barnett, J. L., Coleman, G. J. (2003). A survey of dog ownership in suburban Australia conditions and behaviour problems. *Applied Animal Behaviour Science*, 82(2), 137–148.
- Konok, V., Kosztolányi, A., Rainer, W., Mutschler, B., Halsband, U., & Miklósi, Á. (2015). Influence of owners' attachment style and personality on their dogs' (*Canis familiaris*) separation-related disorder. *PloS one*, 10(2), e0118375.
- Landsberg, G.M., Hunthausen, W.M., Ackerman, L., (2003). '*Handbook of behavior problems of the dog and cat*. pp. 1-14, Saunders, New York .
- Larson, E. T., Summers, C. H. (2001). Serotonin reverses dominant social status. *Behavioural Brain Research*, 121(1-2), 95-102.
- Le Quan-Bui, K. H., Plaisant, O., Leboyer, M., Gay, C., Kamal, L., Devynck, M. A., Meyer, P. (1984). Reduced platelet serotonin in depression. *Psychiatry Research*, 13(2), 129-139.
- Li, Z., Chalazonitis, A., Huang, Y. Y., Mann, J. J., Margolis, K. G., Yang, Q. M., ... & Gershon, M. D. (2011). Essential roles of enteric neuronal serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons. *Journal of Neuroscience*, 31(24), 8998-9009.
- Lindell EM. (1997) Diagnosis and treatment of destructive behavior in dogs. *Veterinary Clinical North America Small Animal Practice*, 27(3), 533–48.
- Louis, P., Young, P., Holtrop, G., Flint, H. J. (2010). Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene. *Environmental Microbiology*, 12(2), 304–314.
- Lucki, I. (1998). The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biological Psychiatry*, 44(3), 151–162.

- Lund, J.D., Jørgensen, M.C. (1999). Behaviour patterns and time course of activity in dogs with separation problems. *Applied Animal Behaviour Science*, 63(3), 219–236. doi:10.1016/s0168
- Lyte, M. (1993) The role of microbial endocrinology in infectious disease. *Journal of Endocrinologia* 137, 343–345.
- Lyte, M. (2013). Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathogens*, 9(11), e1003726.
- MacFabe, D.F. (2012). Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microbial Ecology in Health & Disease*, 23(1), 19260.
- Macfarlane, S., Macfarlane, G.T. (2003). Regulation of short-chain fatty acid production. *Proceedings of the Nutrition Society*, 62(01), 67–72.
- Mawe, G. M., Hoffman, J. M. (2013). Serotonin signaling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 10(8), 473-486.
- McKenna, Y., (2021). *Predictors of separation anxiety in dogs*. Honors Theses, University of Nebraska-Lincoln. 316.
- McCrave, E.A., Lung, N., Voith, V.L. (1986). Correlates of separation anxiety in the dog. *In Delta Society International Conference*, Boston.
- McCrave, E.A. (1991). Diagnostic Criteria for Separation Anxiety in the Dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 21(2), 247–255.
- McGreevy, P.D., Masters, A.M. (2008). Risk factors for separation-related distress and feed-related aggression in dogs: additional findings from a survey of Australian dog owners. *Applied Animal Behaviour Science*, 109(2-4), 320-328.
- Middelbos I.S., Vester B.M., Boler, A., Qu, B.A., White, K.S., Swanson, G.C., Fahey, Jr., (2010). Phylogenetic characterization of fecal microbial communities of dogs fed diets with or without supplemental dietary fiber using 454 pyrosequencing. *PLoS One* 5, e9768. doi: 10.1371/journal.pone.0009768.
- Minamoto, Y., Minamoto, T., Isaiah, A., Sattasathuchana, P., Buono, A., Rangachari, V. R., ... & Suchodolski, J. S. (2019). Fecal short-chain fatty acid concentrations and dysbiosis in

- dogs with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(4), 1608-1618.
- Mück-Šeler, D., Jakovljević, M., Pivac, N. (1996). Platelet 5-HT concentrations and suicidal behaviour in recurrent major depression. *Journal of Affective Disorders*, 39(1), 73-80.
- Mück-Šeler, D., Pivac, N., Jakovljević, M. (1999). Sex differences, season of birth and platelet 5-HT levels in schizophrenic patients. *Journal of Neural Transmission*, 106(3), 337-347.
- Mück-Seler, D., Pivac, N., Mustapic, M., Crncevic, Z., Jakovljevic, M., Sagud, M. (2004). Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry Research*, 127(3), 217-226.
- Nankova, B.B., Agarwal, R., MacFabe, D.F., La Gamma, E.F. (2012) Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells-possible relevance to autism spectrum disorders. *PLoS One*, 9(8):e103740.
- Nassar, R., Mosier, J.E., Williams, L.W. (1984). Study of the feline and canine populations in the greater Las Vegas area. *American Journal of Veterinary Research*, 45, 282-287
- Mondelli F., Prato Previde E., Verga M., Levi D., Magistrelli S., Valsecchi P. (2004). The bond that never developed: adoption and relinquishment of dogs in a rescue shelter. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 7, 253-266.
- O'Leary, O.F., Codagnone, M.G., Cryan, J.F. (2010). Revisiting the behavioral genetics of serotonin: relevance to anxiety and depression. In: *Handbook of behavioral neuroscience* (Vol. 31, pp. 665-709). Elsevier.
- O'Mahony, S.M., Clarke, G., Borre, Y.E., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32-48.
- Overall, K.L. (1998). Animal behavior case of the month. A dog was examined because of profound separation anxiety. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(11), 1702-1704.
- Overall, K.L. (2000). Natural animal models of human psychiatric conditions: assessment of mechanism and validity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 24(5), 727-776.

- Overall, K.L., Dunham, A.E., Frank, D. (2001). Frequency of nonspecific clinical signs in dogs with separation anxiety, thunderstorm phobia, and noise phobia, alone or in combination. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 219(4), 467–473.
- Palestrini, C., Minero, M., Cannas, S., Rossi, E., Frank, D. (2010). Video analysis of dogs with separation-related behaviors. *Applied Animal Behavior Science*;124(1–2), 61–67.
- Palmer, C., Bik, E.M., DiGiulio, D.B., Relman, D.A., Brown, P.O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS. Biologia* 5, 1556–1573.
- Patronek G.J., Glickman L.T., Beck A.M., McCabe G.P., Ecker C. (1996). Risk factors for relinquishment of dogs to an animal shelter. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(3), 572-581.
- Pilla, R., Suchodolski, J.S., (2020). The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 498.
- Podberscek, L., Hsu, Y., Serpell, J. A. (1999). Evaluation of clomipramine as an adjunct to behavioural therapy in the treatment of separation-related problems in dogs. *Veterinary Record*, 145(13), 365-369.
- Rao, M. L., Gross, G., Strebel, B., Halaris, A., Huber, G., Bräunig, P., Marler, M. (1994). Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 35(3), 151-163.
- Reigstad, C. S., Salmonson, C. E., III, J. F. R., Szurszewski, J. H., Linden, D. R., Sonnenburg, J. L., ... & Kashyap, P. C. (2015). Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *The FASEB Journal*, 29(4), 1395-1403.
- Reisner, I.R., Mann, J.J., Stanley, M., Huang, Y.Y., Houpt, K.A. (1996). Comparison of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels in dominant-aggressive and non-aggressive dogs. *Brain Research*, 714(1-2), 57-64.
- Rosado, B., García-Belenguer, S., Leon, M., Chacón, G., Villegas, A., Palacio, J. (2010). Blood concentrations of serotonin, cortisol and dehydroepiandrosterone in aggressive dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, 123(3-4), 124-130.
- Salavati, S., Mogheiseh, A., Nazifi, S., Tabrizi, A. S., Taheri, P., Koohi, F. (2018). Changes in sexual hormones, serotonin, and cortisol concentrations following oral administration of melatonin in castrated and intact dogs. *Journal of Veterinary Behavior*, 27, 27-34.

- Salman, T., Varol, U., Yıldız, İ., Küçükzeybek, Y., Alacacıoğlu, A. (2015). Mikrobiyota ve kanser. *Acta Oncologica Turcica*, 48(2), 73-78.
- Salman, M.D., Hutchison, J., Ruch-Gallie, R., Kogan, L., New, J.C., Kass, P.H., Scarlett, J.M. (2000). Behavioral reasons for relinquishment of dogs and cats to 12 shelters. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 3(2), 93–106.
- Scandurra, A., Alterisio, A., Di Cosmo, A., & D’Aniello, B. (2018). Behavioral and perceptual differences between sexes in dogs: an overview. *Animals*, 8(9), 151.
- Scarlett, J.M. (2008). Interface of epidemiology, pet population issues and policy. *Preventive Veterinary Medicine*, 86(3-4), 188-197.
- Sherman, B.L., Mills, D.S. (2008). Canine anxieties and phobias: an update on separation anxiety and noise aversions. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(5), 1081-1106.
- Sibley, D. R. (2007). *Handbook of contemporary neuropharmacology*. John Wiley & Sons.
- Simpson, B.S., Landsberg, G.M., Reisner, I.R., Ciribassi, J.J., Horwitz, D., Houpt, K. A., Clark, T.P. (2007). Effects of reconcile (fluoxetine) chewable tablets plus behavior management for canine separation anxiety. *Veterinary Therapeutics*, 8(1), 18-31.
- Skonieczna-Żydecka, K., Grochans, E., Maciejewska, D., Szkup, M., Schneider-Matyka, D., Jurczak, A., Stachowska, E. (2018). Faecal short chain fatty acids profile is changed in Polish depressive women. *Nutrients*, 10(12), 1939.
- Soares, G.M., Pereira, J.T., Paixão, R.L. (2010). Exploratory study of separation anxiety syndrome in apartment dogs. *Ciencia Rural*. ;40(3): 548–553. Portuguese.
- Storengen, L.M., Boge, S.C. K., Strøm, S.J., Løberg, G., Lingaas, F. (2014). A descriptive study of 215 dogs diagnosed with separation anxiety. *Applied Animal Behaviour Science*, 159, 82-89.
- Suchodolski, J.S. (2011). Companion Animals Symposium: Microbes and gastrointestinal health of dogs and cats. *Journal of Animal Science*, 89(5), 1520–1530
- Şen Y., Şen Y, Atasoy F. (2014) Kedi ve Köpeklerde Bazı Anormal Davranışlar, *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi* 54(2), 91-99.

- Takeuchi, Y., Ogata, N., Houpt, K.A., Scarlett, J.M. (2001). Differences in background and outcome of three behavior problems of dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, 70(4), 297-308.
- Topping, D.L. and Clifton, P.M. (2001) Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and non-starch polysaccharides. *Physiological Reviews*, 81, 1031-1064.
- Tuber, D.S., Hennessy, M.B., Sanders, S., Miller, J.A. (1996). Behavioral and glucocorticoid responses of adult dogs (*Canis familiaris*): companionship and social separation. *Journal of Comparative Psychologia* 1996;110: 103–8.
- Voith, V. L. (1984). Behavioural problems. *Canine Medicine and Therapeutics*, 499-537.
- Voith, V. L. (1985). Separation anxiety in dogs. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian (USA)*.
- Voith V.L., Borchelt, P. L. (1996). Separation anxiety in dogs. In: Voith VL, Borchelt PL, eds. *Readings in Companion Animal Behavior*. Yardley, PA: Veterinary Learning Systems:124-139.
- Wright, J.C., Nesselrote, M.S. (1987). Classification of behavior problems in dogs: distributions of age, breed, sex and reproductive status. *Applied Animal Behaviour Science*, 19(1-2), 169-178.
- Wu, M., Tian, T., Mao, Q., Zou, T., Zhou, C. J., Xie, J., Chen, J.J. (2020). Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice. *Translational Psychiatry*, 10(1), 1-10.
- Xenoulis, P.G., Palculict, B., Allenspach, K., Steiner, J.M., Van House, A. M., Suchodolski, J.S. (2008). Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3), 579–589.
- Yılmaz, M., Seçilmiş, H. (2006). Gaz kromatografisi headspace sistemi ile süt ürünlerinde bazı aroma bileşenlerinin analizi. Türkiye 9. Gıda Kongresi; 24-26 Mayıs, Bolu.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Belgesi



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



Aydın, 09/07/2020

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2020 Yılı II. Oturum
Sayı : 64583101/2020/015
Proje Başlığı : Yalnızlık Anksiyetesi Gözlenen Köpeklerde Kan Serotonin ve Fekal Bütirat Düzeylerinin İncelenmesi
Proje Yürütücüsü : Cengiz ÜNSAL
Proje Ekibi : Oktay GÜLSAÇAN

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması

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

Prof. Dr. Ögüz TÜRKÖZAN
(Yıllık İzinli)

Dr. Öğr. Üyesi Umut
DEMETOĞLU
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz
KARAASLAN
Üye

Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder
ÜSTÜNDAĞ
Üye

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

Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ
Sor. Vet. Hek.

Prof. Dr. Turhan DOST
Üye

Doç. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye

Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye

Mustafa ÇOBANOĞLU
Sivil Üye

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

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Yalnızlık Anksiyetesi Gözlenen Köpeklerde Kan Serotonin ve Fekal Bütirat Düzeylerinin İncelenmesi” 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.

Oktay GÜLSAÇAN
Öğrencinin Adı ve Soyadı
02 / 08 / 2022

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : GÜLSAÇAN Oktay
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Konya / 03.04.1984
Telefon : 0 555 496 96 55
E-posta : oktay@vestaegitim.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	Tez Aşamasında
Yüksek Lisans	Başkent Üniversitesi	2020
Lisans	Hacettepe Üniversitesi	2012

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2010-...	Vesta Pet Services	Kurucu / Köpek eğitmeni

