



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DİYARBAKIR YÖRESİNDEKİ ÜST SOLUNUM SİSTEMİ
PROBLEMLİ KEDİLERDE *FELİNE CALİCİVİRÜS*
ENFEKSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Nazan BAKSI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi AYNUR ŞİMŞEK

DİYARBAKIR-2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Nazan BAKSI'nin hazırladığı "Diyarbakır Yöresindeki Üst Solunum Sistemi Problemlili Kedilerde *Feline Calicivirus* Enfeksiyonunun Araştırılması" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Aynur ŞİMŞEK

Jüri Üyeleri

Jüri Başkanı Prof. Dr. Abdullah KAYA

Üye Prof. Dr. Hasan İÇEN

Üye Dr. Öğr. Üyesi Aynur ŞİMŞEK

İmza

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../.... tarih vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü





TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

16/04/2019

Nazan BAKSİ

İmza

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın bütün aşamalarında, değerli bilgi birikimini ve zamanını esirgemeyen, bana rehberlik eden danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aynur ŞİMŞEK'e çalışma süresince destek ve yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Hasan İÇEN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Akın KOÇHAN'a, Veteriner Hekim Ömer Faruk KATANALP ve Ayşe EKİNCİ'ye, değerli zamanlarını ayırarak PCR analizlerini yapan Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Halil YILDIRIM'a, bütün eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi tüm desteğini esirgemeyen aileme ve eşim Harun BAKSİ ve tüm aileme, bu çalışmaya Veteriner .18.006 nolu proje ile maddi destek sağlayan Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY

BEYAN

i

TEŞEKKÜR

i

İÇİNDEKİLER

iii

KISALTMALAR ve SİMGELER

v

ŞEKİLLER LİSTESİ

vii

RESİMLER LİSTESİ

viii

TABLolar LİSTESİ

ix

1. ÖZET

1

1.1. TÜRKÇE ÖZET

1

1.2. İNGİLİZCE ÖZET

3

2. GİRİŞ ve AMAÇ

5

3. GENEL BİLGİLER

8

3.1. Etiyoloji

8

3.2. Bulaşma

9

3.3. Patogenez

9

3.4. Klinik bulgular

11

3.5. Tanı

13

3.6. Ayırıcı tanı

13

3.7. Prognoz

14

3.8. Sağaltım

15

3.8.1. Destekleyici ve semptomatik sağaltım

15

3.8.2. Antiviral sağaltım

15

3.8.3. Antibakteriyel sağaltım

16

3.9. Koruma ve kontrol	16
4. GEREÇ ve YÖNTEM	19
4.1. Gereç	19
4.1.1. Hayvan materyali	19
4.1.2. Kullanılan aletler	19
4.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler	20
4.2. Yöntem	21
4.2.1. Örneklerin alınması	21
4.2.2. Laboratuvar analizleri	21
4.2.2.1. Kan analizleri	21
4.3. PCR	22
4.3.1. Nükleik asit ekstraksiyonu (RNA izolasyonu)	22
4.3.2. cDNA sentezi	22
4.3.3. cDNA'dan PCR işlemleri	23
4.3.4. Jel elektroforez yöntemi	24
4.4. İstatistiksel Analizler:	25
5. BULGULAR	26
5.1. Klinik Muayene Bulguları	26
5.2. Laboratuvar Bulguları	29
5.3. PCR Bulguları	32
6. TARTIŞMA	32
7. SONUÇ	37
8. KAYNAKLAR	38
9. ÖZGEÇMİŞ	45
10. ORJİNALLİK RAPORU	46

KISALTMALAR ve SİMGELER

µl	: Mikrolitre
ALT	: Alanin Aminotransferaz
bç	: Baz çifti
BUN	: Kan Üre Nitrojen
Cre	: Kreatinin
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle Medium
Eos %	: Eozinofil yüzdesi
FCV	: <i>Feline Calicivirus</i>
FHV	: <i>Feline Herpesvirus</i>
Gran	: Granülosit
Gran %	: Granülosit yüzdesi
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
Lenf	: Lenfosit
Lenf %	: Lenfosit yüzdesi
MCH	: Eritrositlerdeki ortalama hemoglobin
MCHC	: Birim hacim eritrositteki hemoglobin
MCV	: Ortalama eritsosit hacmi
ml	: Mililitre
MLV	: Modified Live Virus

Mon	: Monosit
Mon %	: Monosit yüzdesi
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
NaCl	: Sodyum Klorür
IV	: Intravenöz
PLT	: Platelet (Trombosit)
PCR	: Polimeraz Chain Reaction
RBC	: Red Blood Cell
RNA	: Ribo Nükleik Asit
SC	:Subcutan
TM	:Temperature melting
VSD	:Virulent sistemik hastalık
WBC	: Total lökosit

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. *Feline Calicivirus*'un kedilerdeki saçılımı 10

Şekil 2. Hasta ve kontrol grubu kedilere ait vücut sıcaklığı grafiği 28

Şekil 3. Hasta ve kontrol grubu kedilere ait solunum frekansı grafiği 28

Şekil 4. Hasta ve kontrol grubu kedilere ait nabız frekansı grafiği 29

RESİMLER LİSTESİ

Sayfa No

Resim 1. Oral ülserler	26
Resim 2. Gingivitis	26
Resim 3. Gözyaşı ve burun akıntısı	27
Resim 4. Ağızda lezyonlar	27
Resim 5. 679 bç'lik bölgenin jel elektroforez görüntüsü	32

Tablo 1. Kedilerin üst solunum sistemi enfeksiyonuna neden olan enfeksiyöz etkenler ve klinik bulgular	6
Tablo 2. <i>Feline Herpesvirus</i> , <i>Feline Calicivirus</i> , <i>Bordetella bronchiseptica</i> , <i>Chlamydomphila felis</i> enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek klinik bulgular	14
Tablo 3. Genel <i>Feline Calicivirus</i> primerleri	23
Tablo 4. PCR ısı döngüsü	24
Tablo 5. PCR Mix	24
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubu kedilere ait klinik muayene bulguları	26
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubu kedilere ait hematolojik bulgular	30
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubu kedilere ait biyokimya bulguları	32

Diyarbakır Yöresindeki Üst Solunum Sistemi Problemlı Kedilerde *Feline Calicivirüs* Enfeksiyonunun Araştırılması

Öğrencinin Adı Soyadı: Nazan BAKSİ

Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Aynur ŞİMŞEK

Anabilim Dalı: Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Veteriner), Yüksek Lisans Tezi, Diyarbakır, 2019

1. ÖZET

1.1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Diyarbakır yöresindeki kedilerin üst solunum sistemi problemlerinde *Feline calicivirüs*'ün rolünün ortaya konularak bölgede enfeksiyonun insidansının belirlenmesi, hasta kedilerin tedavilerinin yapılması ve hastalığın profilaksisine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın materyalini Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Prof. Dr. Servet SEKİN Polikliniği'ne üst solunum sistemi problemi şikâyeti ile getirilen farklı ırk, yaş ve cinsiyetteki *Feline calicivirüs* enfeksiyonuna karşı aşılanmamış 20 hasta kedi ile herhangi bir sağlık problemi olmayan ve rutin muayene için getirilen 10 sağlıklı kedi oluşturdu. Hayvanların rutin klinik muayeneleri yapıldıktan sonra oral ve konjunktival swap örnekleri ile kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin hematolojik ve biyokimyasal analizleri, swap örneklerinin ise etkenin tanısı için PCR analizleri yapıldı.

Bulgular: Hasta kedilerin klinik muayenelerinde ağız lezyonları, hipersalivasyon, burun akıntısı ile öksürük ve solunum güçlüğü tespit edildi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak hasta kedilerin solunum frekansının önemli düzeyde düşük olduğu kaydedildi ($p<0,05$).

Hasta kedilerden alınan oral ve konjunktival swap örneklerinin PCR analizlerinde sadece bir konjunktival örnekte *Feline calicivirüs* tespit edildi. Hematolojik olarak hasta grubun Mon (%) oranı değerinin kontrol grubu değerine göre yüksek ($p<0,05$), MCH, MCHC ve PLT değerlerinin ise düşük ($p<0,05$) olduğu tespit edildi. Biyokimyasal olarak serum Cre seviyesinin hasta grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç: Diyarbakır yöresindeki üst solunum sistemi problemlili kedilerde *Feline calicivirüs* enfeksiyonunun mevcut olduğu, klinik semptomlu kedilerde PCR analizlerine göre % 5’lik pozitiflik saptandığı ortaya konuldu.

Anahtar Sözcükler: *Feline calicivirus*, Kedi, PCR, Üst solunum sistemi enfeksiyonu

Student's Surname and Name: Baksi Nazan

Advisor of The Thesis: Assist Prof. Dr. Şimşek Aynur

Department: Dicle University, Institute of Health Sciences, Department of Internal Medicine (Veterinary), Master Thesis, Diyarbakir, 2019

1.2. İNGİLİZCE ÖZET

Aim: The aim of this study was to determine the role of *Feline calicivirus* in upper respiratory system problems of cats in Diyarbakir region and the status of infection in the region, to the treatment of infected cats and to contribute to the prophylaxis of the disease.

Material and Methods: The materials of the study consisted of 20 cats with a different race, age, and sex who were brought to the Dicle University Faculty of Veterinary Medicine of Prof. Dr. Servet SEKİN Polyclinic with the complaint of upper respiratory system problem which have not been vaccinated against Feline calicivirus infection, and 10 healthy cats without any health problems brought to for routine examination. After routine physical examination of the animals oral, conjunctival swap and blood samples were taken. Hematological and biochemical analyzes of blood samples were performed, and swab samples were analyzed for PCR analysis.

Results: In the clinical examination of the cats, oral lesions, hypersalivation, tears and nasal discharge, cough and difficulty in breathing were detected. Statistically, the respiratory frequency was found to be significantly lower in the patient group ($p<0,05$). *Feline calicivirus* was detected only in one conjunctival sample in PCR analysis of oral and conjunctival swap samples taken from the cats. Hematologically, Mon (%) was high ($p<0,05$), and MCH, MCHC and, PLT values were found to be lower in the sick groups ($p<0.005$). Biochemically, creatinine level was statistically significantly lower in the patient group ($p<0,05$).

Conclusion: It was concluded that *feline calicivirus* infection is present in cats in Diyarbakır region however, only 5 % of which have clinical symptoms revealed positivity of in cats according to PCR analysis.

Key Words: Cat, Feline calicivirus, PCR, Upper respiratory tract infection



2. GİRİŞ ve AMAÇ

Solunum sistemi, kardiovasküler sistem aracılığıyla vücuda oksijen göndermek ve karbondioksiti dışarı atmak olan vücutta hayati fonksiyonları olan bir sistemdir (1). Havada bulunan çeşitli mikroorganizmaların, partiküllerin, toksik gazların ve kimyasal maddelerin solunması nedeniyle solunum sistemi problemlerine pratikte sıklıkla rastlanılmaktadır (2).

Solunum sistemi hastalıkları küçük hayvan pratiğinde oldukça sık görülen ve klinik belirtileri hasta sahipleri ile veteriner hekimler tarafından kolaylıkla fark edilebilen sorunlardır (3).

Yetersiz havalandırma ve stres nedeniyle kalabalık ortamda barındırılan hayvanlarda daha sık görülen ve ölümlere neden olan üst solunum sistemi enfeksiyonları kedilerde oldukça yaygın olup (4) etiyolojisinde bakteriler, virüsler ve mantarlar gibi mikroorganizmalar rol almaktadır (5).

Özellikle bir arada barındırılan kedilerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden üst solunum sistemi hastalıklarına genellikle *Feline Herpesvirus tip1 (FHV-1)*, *Feline calicivirus (FCV)*, *Feline reovirus (F.reovirus)*, *Chlamydia felis (C.felis)*, *Mycoplasma felis (M.felis)*, *Bordetella bronchiseptica (B.bronchiseptica)*, *Staphylococcus aureus (S.aureus)*, *β -hemolytic streptococci* gibi enfeksiyöz etkenler rol alır (6,7).

Kedilerin üst solunum sistemi enfeksiyonlarının yaklaşık % 90'ından FCV ve FHV-1'in sorumlu olduğu (8, 9, 10, 11), FHV-1'in genellikle FCV'den daha şiddetli bir klinik tabloya neden olurken, FCV'nin nispeten daha yaygın görüldüğü ve bu yüksek prevalansın, FCV'nin antijenik çeşitliliği ile mevcut aşılarda tüm FCV suşlarına karşı eşit derecede iyi koruma sağlayamamasından kaynaklandığı bildirilmektedir (12).

Solunum yolu patojeni ne olursa olsun klinik bulguları ajanın enfekte edici dozu ve suşu ile kedilerin genel sağlık durumu, bakım koşulları, mikrobiyal florasının yapısı ve daha önceden kazandığı bağışıklık gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Feline immunodeficiency virus (FIV) ve kedi lösemi virüs (FeLV) gibi immünosüpresif virüslerle eş zamanlı enfeksiyon daha ciddi hastalıklara yol açabilmektedir (12).

Üst solunum sistemi enfeksiyonlarında en sık görülen klinik bulgular; salivasyon, öksürük, solunum güçlüğü, ateş, uyuşukluk ve iştahsızlık, seröz, müköz ve mukopurulent burun akıntısı, gözyaşı, konjunktivitis, dudak, dil, diş etinde ya da planum nasale’de ülserlerdir (13, 14). Bu bulguların yanı sıra enfekte gebe kedilerde abortus, fötüs rezorpsiyonu veya konjenital enfekte yavru doğumları da görülebilir (15). Kedilerde üst solunum sistemi problemlerine neden olan enfeksiyöz etkenlerin yol açtığı klinik bulgular Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kedilerin üst solunum sistemi enfeksiyonuna neden olan enfeksiyöz etkenler ve klinik bulguları (14).

Etken	Klinik bulguları
FCV	Topallık
FCV FHV-1	Oral ülserler
FHV-1	Keratitis korneal ülserler
<i>C.felis</i> <i>Mycoplasma spp.</i>	Konjunktivitis
FCV FHV-1	Dermatitis dermal ülserler
<i>B.bronchiseptica</i>	Öksürük

Kedilerde solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisi; solunum yolu açıklığının korunması, kanın yeterli oksijenizasyonunun sağlanması, sıvı dengesinin restorasyonu, sekonder bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ve iyileşme işlemlerine yardımcı olmayı amaçlar (16). Solunum sisteminin viral hastalıklarında genellikle sekonder bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi için geniş spektrumlu antibiyotikler verilmesi önerilmektedir (17). İnsanlarda kullanılan antiviral ilaçların bazılarının kedilerde oldukça toksik etki göstermesi kullanımını sınırlamıştır. Örneğin, FCV inhibitörü ribavirin ve FHV-1 inhibitörü valasiklovirinin kedilerde toksikasyona neden olduğu bildirilmektedir (14). Şiddetli veya komplike enfeksiyonlarda parenteral sıvı tedavisi, oksijen tedavisi veya beslenme desteği gerekebilir (18).

Rutin aşılamalara rağmen, üst solunum sistemi enfeksiyonu şikayetiyle veteriner kliniklerine yönlendirilen kedilerin sayısı giderek artmaktadır (19).

Özellikle toplu barındırılan kedilerde görülen solunum sistemi enfeksiyonlarının, önemi ve artan prevalansı ile hasta kedilerde ölümlere sebep olması veya ötenazi yapılması nedeniyle enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların araştırılması önemlidir (7, 19). FCV kedilerin üst solunum sistemi enfeksiyonları ile oral lezyonlarında en sık görülen patojen mikroorganizmalar arasında olmasına rağmen (20) hasta kedilerde sadece klinik bulgulara göre FCV enfeksiyonu tanısı koymak oldukça güçtür (19).

Bu çalışma ile Diyarbakır yöresindeki üst solunum sistemi problemi olan kedilerde FCV enfeksiyonunun görülme sıklığının belirlenmesi, bölgedeki kedilerde enfeksiyonun durumunun ortaya konulması ve gerekli profilaktik önlemlerin alınarak hastalığın yayılmasının önlenmesine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

FCV enfeksiyonu, ilk olarak 1957 yılında Yeni Zellanda'da Fastier tarafından kedilerin gastrointestinal sisteminde izole edilen FCV'nin neden olduğu üst solunum sisteminin oldukça bulaşıcı bir hastalıdır (21). Özellikle bir arada barındırılan kedilerde insidansı yüksek olan hastalık oral ülserler, kronik gingivitis, stomatitis, gözyaşı ve burun akıntısı ile ateş ve topallığa neden olmaktadır (21).

3.1. Etiyoloji

Kedilerde yaygın olarak görülen ve önemli bir enfeksiyöz patojen olan FCV *Caliciviridae* ailesindendir (22). *Caliciviridae* ailesine bağlı *Norovirüs*, *Sapovirüs*, *Lagovirus*, *Nebovirus* ve *Vesivirus* olmak üzere beş sınıf tanımlanmış olup, *Norovirus* ve *Sapovirus* insanlarda akut gastritise neden olurken (23) *Vesivirus* sınıfında yer alan FCV (24) ise kedilerde veziküler enfeksiyona neden olmaktadır (25).

FCV yaklaşık 7.7 kb uzunluğunda olan 5. uçta yapısal olmayan proteinleri ve 3. uçta tek bir büyük kapsid proteinini kodlayan tek iplikli, pozitif-duyarlı (26) zarfsız bir RNA genomuna sahiptir (23). Bu genom, tek bir ana kapsid proteini ile çevrelenmiş olup yüzeyi, konağın immün tepkisi için ana hedef olan virüsün en değişken bölgesini içerir (24, 27).

FCV'nin genomu, üç açık okuma çerçevesi (ORF'ler) içermekte olup ORF 1 yapısal olmayan proteinleri, ORF2 ana kapsid proteinini ve ORF3 ise küçük bir yapısal proteini kodlamaktadır. Kapsit proteinin büyük parçasını içeren ORF2'nin 6 bölgesi mevcut olup C ve E bölgesi değişken iken B, D ve F bölgesi daha iyi

korunmuş durumdadır. E bölgesinin yüksek değışkenliğı, farklı FCV suşlarının moleküler karakterizasyonu ve sınıflandırılması için temel oluşturur (28, 29).

3.2. Bulaşma

FCV hasta veya hastalığı taşıyan kedilerin oral ve nazal sekresyonları ile temas sonucu direkt bulaşabildiğı gibi indirekt olarak kontamine kafesler, temizlik malzemeleri, beslenme kapları ve bakıcılar tarafından da bulaştırılabilir (5, 17, 27). *Ctenocephalides felis* olarak bilinen kedi piresinin de hastalığın bulaşmasında etkili olduğu bildirilmiştir (30). Virusun, dış ortamda kısa yaşaması nedeniyle ortam genellikle uzun süreli bir enfeksiyon kaynağı değildir (17).

Bir kez enfekte olmuş ve iyileşmiş olan kedilerde kalıcı bir orofaringeal enfeksiyon (taşıyıcı durum) gelişebilir ve bu kediler diğer duyarlı kediler için enfeksiyon kaynağı olabilirler. İyileşen kedilerde, enfeksiyondan haftalar veya aylar sonra virüs saçılımı bitebildiğı gibi bu yaşam boyu da devam edebilir (Şekil 1). Bu kronik taşıyıcılık durumu nedeniyle, sağlıklı kedilerde bile FCV prevalansının çok yüksek olduğu bildirilmektedir (21).

3.3. Patogenez

Hastalık kedilere oral, nasal ve konjunktival yolla bulaşır (31). Doku affiniteleri ve patojeniteleri bakımından FCV suşları arasında bazı küçük farklılıklar olmakla birlikte viral replikasyon esas olarak oral ve solunum dokularında meydana gelir. Bazı suşlar akciğerleri tercih ederken diğerleri eklemlerin sinoviyal zarları içindeki makrofajları seçerler. Bununla birlikte virus visseral doku, dışkı ve bazen de idrarda bulunabilir (12, 17, 22).

Enfeksiyondan 3-4 gün sonra geçici viremi meydana gelir ve virüs birçok dokuda belirlenebilir (27).

Oral ülserler, FCV'nin neden olduğu oral ve üst solunum yolu hastalığının en önemli patolojik özelliğidir. Ülserler tipik olarak dil kenarları başta olmak üzere dilin diğer kısımlarında vezikül şeklinde başlar. Veziküller, daha sonra üstteki epitel dokunun nekrozu ve bölgeye nötrofil infiltrasyonu sonucu yırtılarak ülserlere dönüşürler. Bu ülserler genellikle 2-3 hafta içinde iyileşirler (22, 27).

Persiste FCV enfeksiyonuna karşı bir hipersensivite yanıtından kaynaklanabileceği belirtilen (18) kronik gingivo-stomatit kompleksi (FCGS) patogenezinde rol aldığı belirtilmekle birlikte bu virüsün kronik oral hastalıklardaki rolünün belirsizliğini koruduğu bildirilmektedir (18, 32).

Pulmoner lezyonlar daha az sıklıkla görülür ve bu lezyonlar akut eksüdatif pnömoni alanlarına ve daha sonra proliferatif interstisyel pnömoni gelişimine yol açan fokal alveolitten kaynaklanırlar (12, 16, 21, 26).

FCV ile enfekte eklemlerde siynoviyal sıvı miktarında artış ile siynoviyal membranda kalınlaşmanın olduğu akut siynovitis görülür (12, 17, 22, 27). Topallığa neden olan bu durumun patogenezi tam olarak bilinmemektedir (27).



Şekil.1. *Feline Calicivirus* 'un kedilerdeki saçılımı (17).

3.4. Klinik bulgular

Çok sayıda farklı suşu sahip olması nedeni ile FCV ile enfekte kedilerde farklı klinik bulgular görülebilir. Suşların çoğu ateş, oral ülserler ile solunum ve konjunktival bulguların görüldüğü karakteristik üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olurlar. Bununla birlikte bazı suşların patojen olmadığı, bazılarının ise daha virulent olup daha ağır hastalıklara neden olabileceği bildirilmektedir (12, 17, 32, 33, 34, 35).

Hastalığın klinik şiddeti, patojenin virülensi ve konağın yanıtı gibi birçok faktöre bağlıdır. Hastalığa karşı bağışıklığı olan kedilerde enfeksiyon oluşmayabilir ancak enfeksiyona karşı bağışıklığı olmayan kedilerde hastalık oluşur ki bu durum yavru kedilerin, yetişkin kedilere göre FCV'den daha sık etkilenme sebebini açıklamaktadır (14). Yaygın pnömoni nedeniyle 3-12 haftalık yavru kedilerde hastalık daha şiddetli ve sıklıkla ölümcül seyreder. Bu periyottaki ölümlerin nedeninin maternal bağışıklık düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (36).

Klinik bulgular genellikle 2-3 hafta kadar sürer (34). Tipik olarak, hafif solunum ve konjunktival bulguları olan veya olmayan, oral ülserlerle karakterize olan hastalığın akut oral ve üst solunum yolu enfeksiyonu, kronik stomatitis, topallık ve virulent sistemik hastalık (VSD) formları bildirilmiştir (18, 27, 37).

Enfekte kedilerde virus pulmoner alveollerdeki pnömositlerde, dil, konjunktiva ve üst solunum yolunun epitel hücrelerinde çoğalarak (5) oral ülserlerin yanı sıra vücut ısısında artış, durgunluk ile seröz gözyaşı ve burun akıntısına neden olur (38). Ülserler genellikle dildedir ancak dudaklarda ve burun gibi başka yerlerde de oluşabilirler (12). Oral ülserler başlangıçta vezikül halinde olup daha sonra veziküller yırtılıp ülserleşirler hipersalivasyona ve iştahsızlığa neden olur (18, 27). Yetişkin kedilerde hastalık, pnömoni ve ciddi solunum yolu problemleri gelişen üst solunum yolu enfeksiyonları durumları dışında ölümcül seyretmezken (39) yavru kedilerde ölümcül olabilir (22, 39, 40, 41).

FCV ile enfekte kedilerde, kronik oral hastalığa neden olan ve FCV enfeksiyonuna karşı gelişen immün aracılı bir reaksiyondan kaynaklanabileceği ileri sürülen kronik gingivostomatitis kompleksi de bildirilmiştir (27).

FCV'nin kedilerde “topallama sendromu” olarak tanımlanan ve ateşin eşlik ettiği akut geçici artritlere neden olduğu da belirtilmektedir (20, 33). Bunun yanı sıra gebe hayvanlarda nadiren abortlara neden olduğu (17) ve şiddetli bir enfeksiyona neden olmasa da kedilerin idrar yollarından izole edildiği bildirilmektedir (18).

Üst solunum yolu hastalığının yanı sıra ABD ve Avrupa’da FCV’nin oldukça virulent suşlarının neden olduğu VSD formu bildirilmiştir (32, 42). Bir arada yaşayan kedilerde salgınlar şeklinde ortaya çıkan, yüksek mortaliteye sahip ve sistemik ateşli hastalığa neden olan bu virulent türlerin her salgında, genetik olarak farklı olduğu ve bağımsız olarak geliştiği belirtilmektedir (25).

VSD sistemik yangısal cevap sendromu, yaygın intravasküler pıhtılaşma, çoklu organ yetmezlikleri ve ölüm ile karakterizedir (27).

VSD’li kedilerde tipik üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularına ilaveten ateş, iştahsızlık, sarılık, kutanöz ödem ve ülseratif dermatitis görülebilir (5, 14, 22). Hatta derin vaskülit sonucunda kulak, ayak parmakları ve kuyruk ucunun nekrozu oluşabilir (14).

VSD genç kedilerden çok yetişkinleri etkiler ve klinik bulguların başlamasından sonraki 24 saat içinde ölümlere neden olur (5). Vaskülit, hepatoselüler nekroz, yaygın intravasküler pıhtılaşma veya diğer hastalık komplikasyonları nedeniyle (14) mortalite oranının oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (5, 14, 22).

3.5. Tanı

Hastalığın tanısında anamnez ve klinik bulgular yeterli olmadığından kesin tanı için virus izolasyonu, serolojik testler (virus nötralizasyonu) ve nükleik asit amplifikasyonuna dayanan PCR başvuru yöntemleri arasındadır. Virus izolasyonunun zaman alması, pahalı olması ve virus nötralizasyonun aşı uygulamalarından dolayı güvenli sonuç vermemesi nedeniyle PCR kesin tanı için en sık başvuru yöntemidir (5, 27, 31, 43).

3.6. Ayırıcı tanı

Kedilerde FCV enfeksiyonu; FHV-1, *M. felis*, *C. felis* ve *B.bronchiseptica* enfeksiyonları ile sıklıkla karışmaktadır (31).

FHV-1 ve *C. felis* ile enfekte kedilerde konjunktivitis, korneal ülserler, stromal keratitis, korneal sekresyon ve keratokonjunktivitis sıklıkla görülürken FCV enfeksiyonunda konjunktival bulgulara nadiren rastlanılır (44). FHV, FCV, *B.bronchiseptica*, *C. felis* enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek klinik bulgular Tablo 2’de verilmiştir (17).

Tablo 2. FHV, FCV, *B. bronchiseptica*, *C. felis* enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek klinik bulgular (17).

	FHV	FCV	<i>B. bronchiseptica</i>	<i>C. felis</i>
Depresyon	+++	+	+	+
Hapşırtma	+++	+	+	+
Pityalizm	++	+ ^a	-	-
Konjunktivitis	++	+	-	+++
Gözyaşı akıntısı	+++	+	-	+++
Burun akıntısı	+++	+	++	+
Oral ülserler	(+)	+++	-	-
Keratitis	(+)	-	-	-
Pnömoni	(+)	(+)	(+)	+/-
Topallama	-	+	-	-

+++ : Belirgin, ++ : Orta, + : Hafif, (+) : az yaygın, +/- : subklinik, - : yok , +^a : oral ülserlerin varlığında

3.7. Prognoz

Anoreksi ve dehidrasyon gelişmeyen; agresif sağaltım yapılan, VSD-FCV ile enfekte olmuş kediler dışında, hastalarda prognozun iyi olduğu kabul edilmektedir (5). Hastalığın VSD formunda ise ölüm oranı yüksektir (% 33 -% 50) (31).

3.8. Sağaltım

Enfekte kedilerde destekleyici ve semptomatik sağaltım ile antiviral ve antibakteriyel sağaltım uygulamaları yapılabilir (33).

3.8.1. Destekleyici ve semptomatik sağaltım

Şiddetli enfeksiyon tablosu görülen kedilerde iyi bakım ve destekleyici sağaltım önemlidir. Ağız boşluğundaki ülserler, yüksek ateş ve bazen de burun tıkanıklığına bağlı koku alma duyusunun kaybı hastaların gıdaları reddetmelerine neden olabilir. Bu hastalara aroması yüksek iyice ezilmiş, karıştırılmış ve ısıtılmış gıdalar verilerek yemeleri teşvik edilmelidir. Bazı olgularda kriptohaptadin ve diazepam gibi ilaçlar iştahı uyarmak için faydalı olabilir (18, 22, 27). Uzun süreli anorektik kedilerde parenteral sıvı tedavisi ve özofagostomi veya gastrotomi tüpü ile besleme gerekebilir (17, 33).

Ağızdaki ağrı ve ateşi kontrol altına almak için non-steroid antinflamatuar ilaçlar (ibuprofen, flunixin meglumin) (27), nekrotik oral lezyonlu kedilerde ise % 0.2 klorheksidin çözeltisi kullanılabilir (18).

Burun akıntısı fizyolojik tuzlu su çözeltisi ile günde birkaç kez temizlenmeli ve lokal olarak uygun merhemler uygulanmalıdır (12, 27). Dehidrasyon sonucu nazal ve oküler sekresyonların kalınlaşmasını önlemek için IV veya SC yolla dengeli elektrolit solüsyonlar verilmelidir (5). Hastaların vücut dirençlerini artırmak amacıyla C vitamini verilebilir (38).

3.8.2. Antiviral sağaltım

Bir RNA virüsü olan FCV'nin DNA sentezini inhibe eden ilaçlara duyarlı olmaması nedeni ile enfekte kedilerin sağaltımı güçtür (45). Veteriner hekimlikte kullanılan birçok antiviral ilacın sadece DNA virüslerinin veya *Retrovirüs* 'lerin

çoğalmasını önleme özelliği vardır. FCV'ye karşı etkili ve güvenilirliği kanıtlanmış bir antiviral ilacın olmadığı belirtilmektedir. Her ne kadar ribavirinin, RNA virüslerini in vitro ortamda inhibe ettiği belirtilmişse de kedilerdeki toksisitesi ve yan etkileri, sistemik kullanımını engellemektedir (5, 27). Kedi interferon-omega ve insan interferonu- α 'nın antiviral tedavide faydalı olabileceği bildirilmektedir (14, 18).

3.8.3. Antibakteriyel sağaltım

FCV ile enfekte hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi amacıyla geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi yapılabilir. Bu amaçla; amoksisilin (12,5 mg/kg, 12 saatte bir, peros) veya amoksisilin+klavulanik asit (15 mg/kg, 12 saatte bir, peros), azitromisin (10 mg/kg, 24 saatte bir, peros, 10 gün boyunca), ampisilin (10-20 mg/kg + enrofloksasin (2 mg/kg sc) ve klavulanik asit/ amoksisilin + florokinolon kombinasyonları önerilmektedir (5,15).

3.9. Koruma ve kontrol

Stres ve aşırı kalabalık ortamların enfeksiyona yakalanma oranını arttırması nedeniyle kedilerde FCV enfeksiyonu genellikle barınak problemidir. Bu nedenle hastalığın bulaşmasını engellemek koruma ve kontrol tedbirlerinin alınması ile aşılamaların kombinasyonunu gerektirir (17).

Barınaklarda kediler aynı aileden olmadıkları sürece aynı ortamda barındırılmamalı (27), aralarında doğrudan temas olmayacak şekilde bireysel bölmelere yerleştirilmelidir. Taşıyıcılar ve ekipman yoluyla çapraz bulaşmayı önlemek için sıkı hijyenik önlemler alınmalıdır (34). Barınak ve kafesler temizlendikten sonra dezenfeksiyonu yapılmalıdır ancak FCV'nin diğer zarfsız virüs tipleri gibi (örneğin, parvovirus gibi) inaktivasyonu zordur, virus klorheksidin, kuaternum amonyum ve diğer birçok dezenfektanlara karşı dirençlidir (14). Bu nedenle sodyum hipoklorid veya potasyum peroksimonosülfat ve klor gibi

dezenfektanlar ile dezenfeksiyon yapılmalıdır (15, 27, 46). Ayrıca kediler için kullanılan klinik malzemeleri (steteskop, pens, makas, spatül, muayene masası vs) ile bakıcıların malzemeleri (eldiven, çizme ve önlükleri gibi) dezenfekte edilmelidir (15).

Barınaklara alınan sağlıklı kediler en kısa sürede aşılanmalıdır (27). Kırk yıldan fazla bir süredir FCV'ye karşı aşı kullanılmaktadır (20). Aşıların genellikle klasik oral/respiratuvar hastalığın azaltılmasında veya önlenmesinde güvenli ve etkili oldukları, ancak enfeksiyona veya taşıyıcı durumun engellenmesine karşı koruma sağlamadıkları belirtilmektedir (22, 40). Özellikle FCV suşlarının sıklıkla mutasyona uğraması nedeniyle kedi popülasyonunda aşıya dirençli bir çok suş bulunmaktadır (5). Sonuç olarak, genel kedi popülasyonunda virüs yüksek bir prevalansla seyrediyor ve hem aşılanmış hem de aşılanmamış olan kediler sürekli olarak enfekte olmuş taşıyıcılar haline gelebilirler (40).

Günümüzde FCV'ye karşı kullanılan çeşitli aşılar mevcuttur. Mevcut aşılar parenteral veya intranazal olarak uygulanan modifiye edilmiş canlı virüs (MLV) aşıları ve parenteral olarak verilen inaktive virüs aşıları şeklindedir (12, 46). Canlı aşılar FCV-F9, inaktive aşılar ise FCV-225 veya FCV-431 ile FCV-G1'in antijen kombinasyonlarını içermektedirler (20).

Uzun zamandır ticari olarak bulunan aşıların çoğu, sadece birkaç FCV suşunu (örneğin FCV F9 ve 255 gibi) içermesi nedeniyle FCV aşılarının farklı FCV izolatlarına karşı koruyucu potansiyeli son yıllarda tartışma konusu olmuştur. Daha geniş çapraz reaktiviteye sahip yeni aşı suşlarının tanımlanması, bivalent ya da polivalent aşıların geliştirilmesi ve yerel FCV izolatlarının dahil edilmesi için çaba sarf edilmektedir (13).

Kedilerde rutin aşılamanın 9 ve 12 haftalıkken, 3-4 hafta ara ile iki uygulama şeklinde yapılması (18), barınaklarda ise yavru kedilerin 4-6 haftalık yaşlarda başlayıp 2-3 haftada bir, yetişkinlerin ise barınağa ilk girişte veya öncesinde tercihen modifiye edilmiş bir canlı aşı kullanılarak aşılanmaları önerilmektedir (31). İlk yıl

aşıları tamamlananlara 1 yıl sonra aşı uygulamasının tekrar edilmesi ve daha sonraki yıllarda ise 3 yılda bir aşılanmaları gerektiği belirtilmektedir (18, 31).

İntranazal uygulanan aşılardan parenteral aşılarla göre lokal mukozal immüniteyi daha çabuk uyardığı belirtilmekle birlikte, klinik belirtileri azaltmadığı veya taşıyıcılık durumunu önlemediği bildirilmektedir. Yine virüsün aşılama yerinde çoğalması nedeniyle bazı hayvanlarda birkaç gün sonra hafif hapşırma gibi klinik belirtiler görülebilir (5, 22). İnaktif virus ile hazırlanmış aşılar ise aşılama sonrasında komplikasyonlara neden olmadıkları için özellikle gebe kedilerde tercih edilmektedirler (15).



4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Gereç

4.1.1. Hayvan materyali

Bu araştırmanın hayvan materyalini Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Prof. Dr. Servet SEKİN Polikliniği'ne üst solunum sistemi problemi şikayeti (ağızda lezyonlar, hipersalivasyon, gözyaşı ve burun akıntısı, öksürük, solunum güçlüğü) ile getirilen farklı ırk, yaş ve cinsiyetteki FCV enfeksiyonuna karşı aşılanmamış 20 hasta kedi ile herhangi bir sağlık problemi olmayan ve rutin muayeneye getirilen 10 sağlıklı kedi oluşturdu. Çalışma için Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, 19. 02. 2018 tarih ve 17768 sayılı yazısı ile Yerel Etik Kurul iznine gerek olmadığına karar vermiştir.

Kedilerin anamnezlerinin alınmasını takiben rutin klinik muayeneleri yapılarak vücut ısıları (T), nabız frekansları (P) ve solunum frekansları (R) kaydedildi.

Hastalara tedavi amacıyla amoksisisin+klavunik asit (Synulox®-Zoetis) sıvı ve destekleyici sağıltım uygulamaları yapıldı.

4.1.2. Kullanılan aletler

- Hematoloji Cihazı: Mindray BC-2800 Vet
- Biyokimya Cihazı: Fujifilm DRI-CHEM NX500
- Santrifuj Cihazı: Nüve NF 800
- Santrifüj: Boeco U-32, Almanya
- Vortex: Boeco U-32, Almanya
- Hassas Terazı: Shimadzu, Libror AEG-220, Almanya
- Gradient PCR Cihazı: Eppendorf Mastercycler Gradient

- Elektroforez: Syngene SYTC/1287
- Jel Yürütme Cihazı: Wealtec ELITE 30
- Jel Yürütme Tankı: Cosmo BioCo.LTD
- Etüv: Elektro-mag M5040BÇ, Türkiye
- Otoklav: Sanyo MLS-3020-U, Japonya
- Kabin: Metisafe
- Heater: Biosan
- Elektroforez: Cihaz: Uvitec, Bilgisayar: LG
- Mikrodalga: Arçelik MD 565S

4.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler

- DMEM Solüsyonu: Biochrom
- Hematoloji kiti:
- ALT kiti: Fujifilm GPT/ALT-P Code: 3250
- BUN kiti: Fujifilm BUN-P Code: 1150
- Cre kiti: Fujifilm CRE-P Code: 1750
- İyot kristalleri: Kimetsan, Türkiye
- High Pure Viral Nucleic Acid Kit: Roche
- Etil alkol (etanol) ve metil alkol (metanol): Riedel-de Haën
- Agar: Agarose Low EEO, AppliChem BioChemica
- MgCl₂: Fınnzymes 50 mM
- Buffer: Hemo KlenTaq Reaction Buffer Pack BO332S, Biolabs
- Taq polimerase: Hemo KlenTaq MO332S, Biolabs
- dNTP Set 100 Mm Solution: Thermo Scientific, Catalog number: R0181
- Moleküler ağırlık standardı: GeneDirex
- Feline Calicivirus Primeri
- Etidyum bromür: SIGMA tablet
- Gliserol: Ambresco
- Orange G: AppliChem
- Tris: Ambresco

- EDTA: Scharlau
- SDS: Aplichem
- Fenol: Riedel de Haen
- Kloroform: Kimetsan
- İzooamil alkol: Aplichem
- Borik asit: Riedel de Haen

4.2. Yöntem

4.2.1. Örneklerin alınması

Hematolojik ve biyokimyasal analizler için kullanılacak kan örnekleri yöntemine uygun olarak vena cephalica parva'dan alındı

Üst solunum sistemi problemi ile getirilen kedilerden steril swaplar yardımıyla nazal ve konjunktival sürüntü örnekleri alındı. Alınan örnekler, 2ml DMEM solüsyonu içeren tüplere konularak soğuk zincir altında Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırılıp, aynı gün içerisinde PCR işlemi yapıldı.

4.2.2. Laboratuvar analizleri

4.2.2.1. Kan analizleri

Hematolojik analizler için alınan kan örneklerinin Mindray BC2800 vet marka hematoloji cihazı ile WBC, Lenf, Mon, Gran, Lenf (%), Mon (%), Gran (%), RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT değerleri tespit edildi.

Biyokimyasal analizler için alınan kan örnekleri nüve-NF800 marka cihazla santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlardan ALT enzim aktivitesi ile BUN ve Cre konsantrasyonları tespit edildi

4.3. PCR

4.3.1. Nükleik asit ekstraksiyonu (RNA izolasyonu)

1. DMEM solüsyonu içerisinde muhafaza edilen numuneden 200 µl alınıp PCR tüpüne aktarıldı
2. Daha önce 'Elution Buffer' ile çözülen ardından 'Binding Buffer' eklenen karışımdan da 200 µl alınıp PCR tüpüne eklendi.
3. Karışım vortekslendikten sonra sonra +72 °C'de 10 dakika inkübe edildi.
4. İnkübasyondan sonra karışıma 100 µl Binding Buffer eklenip yavaşça karıştırıldıktan sonra örnekler filtreli toplama tüplerine aktarıldı ve 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
5. Ardından alttaki toplama tüpü çıkarılıp yenisi takılarak 500 µl 'İnhibitör Removal' eklendi ve tekrar 8000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.
6. Toplama tüpü çıkarılıp yenisi takılıp 450 µl 'Wash Buffer' eklendi ve 8000rpm'de 1 dakika santrifüj edildi (bu işlem 2 kez tekrar edildi).
7. Daha sonra maksimum hızda (13 000 rpm'de) 10 saniye tekrar santrifüj edildi.
8. Son olarak filtreli tüpler 1.5 ml'lik tüplere yerleştirildi ve 37 °C' ye kadar ısıtılmış 50 µl 'Elution Buffer' eklenip 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
9. Bu işlem sonucunda 1.5 ml'lik PCR tüplerinde (High Pure Viral Nucleic Acid Kit-Roche) kullanılarak viral nükleik asit elde edildi.

4.3.2. cDNA sentezi

1. Daha önceden elde edilen RNA'lardan mikro pipet yardımıyla 10 µl alınıp 0,2 ml'lik PCR tüplerine aktarıldı.
2. Üzerine 1 µl Random Hexamer primer ve 1 µl ddH₂O eklendikten sonra 65 °C'de 5 dakika inkübe edildi.
3. İnkübasyondan çıkarıldıktan sonra üzerine 4 µl 5X Reaction Buffer, 1 µl RiboLock RNase İnhibitör, 2 µl dNTP Mix, ve 1 µl RevertAid M-muLV RT eklenip sırasıyla 42 °C'de 60 dakika, 45 °C'de 10 dakika ve 70 °C'de 5 dakika inkübe edildi.

4.3.3. cDNA'dan PCR işlemleri

PCR optimizasyonu

FCV'nin cDNA'larını tespit etmek için kullanılacak primerler önce 20 pmol/μl olacak şekilde sulandırıldı. Daha sonra "T_m" dereceleri göz önüne alınarak belirlenen derecelerde gradient PCR yapıldı, bağlanma dereceleri her primer için belirlendi ve DNA'lar amplifiye edildi. FCV tespiti için cDNA'nın 677 bç'lik gen bölgesi çoğaltıldı. FCV'nin tespiti için kullanılan primerler Tablo 3'te belirtilmiştir (29).

Tablo 3. Genel FCV primerleri

	Amplikon büyüklüğü (bç)	Primerler (forward/reverse)
Primer	677 bç	F: 5 -TTCGGCCGTTTGTCTTCC-3 R: 5 -TTGTGAATTAAAGACATCAATAGACCT-3

PCR işleminde ilk olarak FCV'nin tespiti için kullanılan primerlerin bağlanma derecelerini belirlemek için farklı ısılarda amplifiye edildi ve jelde yürütülen DNA'lar parlaklık derecelerine göre bağlanma dereceleri belirlenerek PCR protokolü oluşturuldu. Bu protokolün uygulanacak olan ısı döngüsü Tablo 4'te verilmiştir.

Primerler için belirlenen bağlanma dereceleri 55 °C olarak belirlenmiştir. PCR için kullanılacak olan karışım solüsyonu Tablo 5'te verilmiştir

Tablo 4. PCR ısı döngüsü

94°C 5dk	5 dk	1 kez
94°C 30sn	30sn	38 kez
55°C	30sn	38 kez
72°C	1 dk	38 kez
72°C	7dk	1 kez

Tablo 5. PCR mix

ddH ₂ O	2,5 µl
Buffer	1 µl
MgCl	0,8 µl
dNTP	1 µl
Primer F	0.3 µl
Primer R	0.3 µl
Taq polimeraz	0.1 µl
DNA	4 µl
Toplam reaksiyon tamponu	10 µl

4.3.4. Jel elektroforez yöntemi

5X TBE hazırlanışı

- EDTA: 20 ml (0,5 M, pH: 8)
- Tris: 54 g
- Borik Asit: 27,5

Yükleme Tamponu (Orange G)

- Orange G: 25 mg
- Gliserol: 3ml
- 5X TBE: 2ml
- Distile su: 5ml

1. Jel yürütme tamponu hazırlamak için; 20 ml EDTA ve tartılan kimyasallar 1000 ml'lik şişe içerisine alındı ve üzeri 1000 ml'ye kadar distile su ile tamamlandı. Jel hazırlamak ve tank içerisinde jel yürütürken kullanmak için hazırlanan 5X TBE'den 200 ml alınıp üzerine 800 ml distile su eklenerek 1X TBE hazırlanmıştır.
2. Jel için; 100 ml 1X TBE içine 1.5 g agaroz tartıldı ve karışım içerisindeki agaroz çözülünceye kadar mikrodalgada ısıtıldı. Daha sonra hazırlanan jel içerisine 5 µl etidyum bromür eklenerek taraklı tanka döküldü ve 45 dk jelin kristalize olması için beklenildi. Donan jel içerisinden taraklar çıkarılarak jel yürütme tankına yerleştirildi.
3. Tankın içi jel yüzeyini kaplayacak kadar 1X TBE tamponu ile dolduruldu.
4. Amplifiye edilen DNA'dan 10 µl ve yükleme tamponundan 2 µl alınarak ayrı bir yerde pipetlenip totalde 12 µl olacak şekilde jel içindeki kuyucuklara yüklendi.
5. DNA'ların ağırlıklarına göre dizilimini belirlemek için 5 µl marker ilk kuyuya yüklendi. Yüklenen DNA'lar tank içinde 60 Amper, 110 Volt da 30-35dk yürütüldü.
6. Agaroz jel tanktan çıkarılarak translüminatöre aktarıldı. Translüminatörde, DNA'ların ağırlıklarına göre oluşturduğu bantlar UV ışığı altında incelendi.

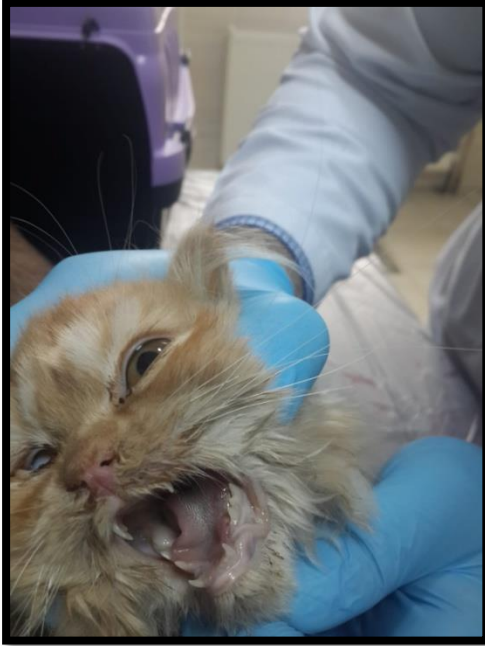
4.4. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi SPSS 24.0 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirildi. $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizlerde uygun veriler, tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde olarak) olarak sunuldu. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk Testi ile belirlendi. Gruplar arasındaki farkın saptanmasında Student-t testi kullanıldı.

5. BULGULAR

5.1. Klinik Muayene Bulguları

Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Prof.Dr. Servet SEKİN Polikliniği'ne getirilen üst solunum sistemi problemlili kedilerin sistemik muayeneleri yapıldı. Hastalarda, ağızda lezyonlar, hipersalivasyon, gözyaşı ve burun akıntısı, öksürük, solunum güçlüğü ile gingivitis olduğu tespit edildi (Resim 1, 2, 3, 4).



Resim 1. Oral ülserler



Resim 2. Gingivitis



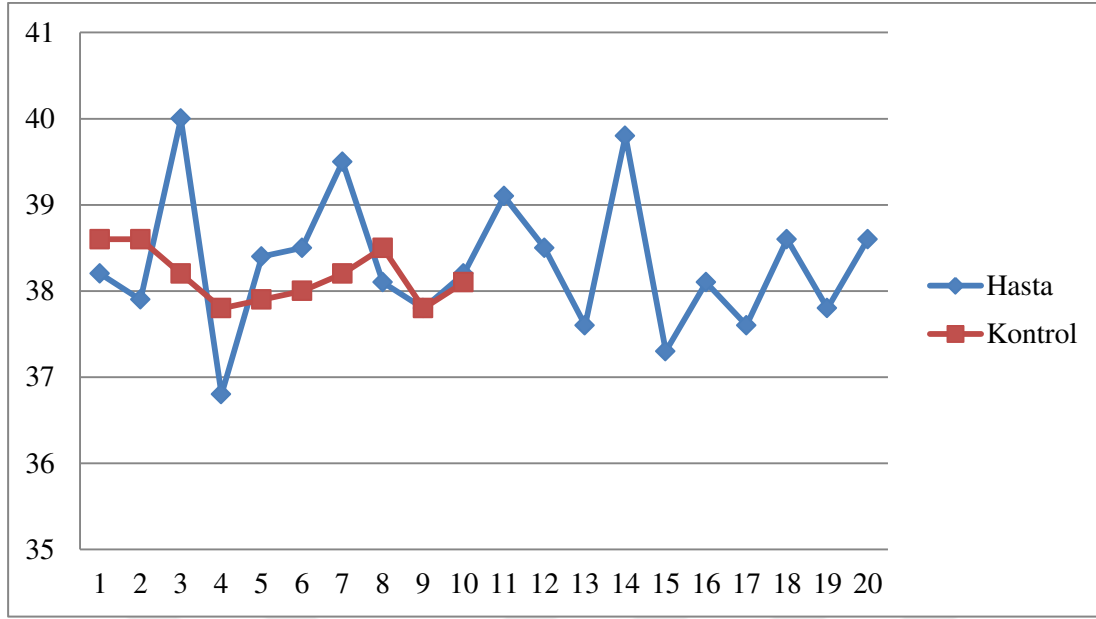
Resim 3. Gözyaşı ve burun akıntısı

Resim 4. Ağızda lezyon

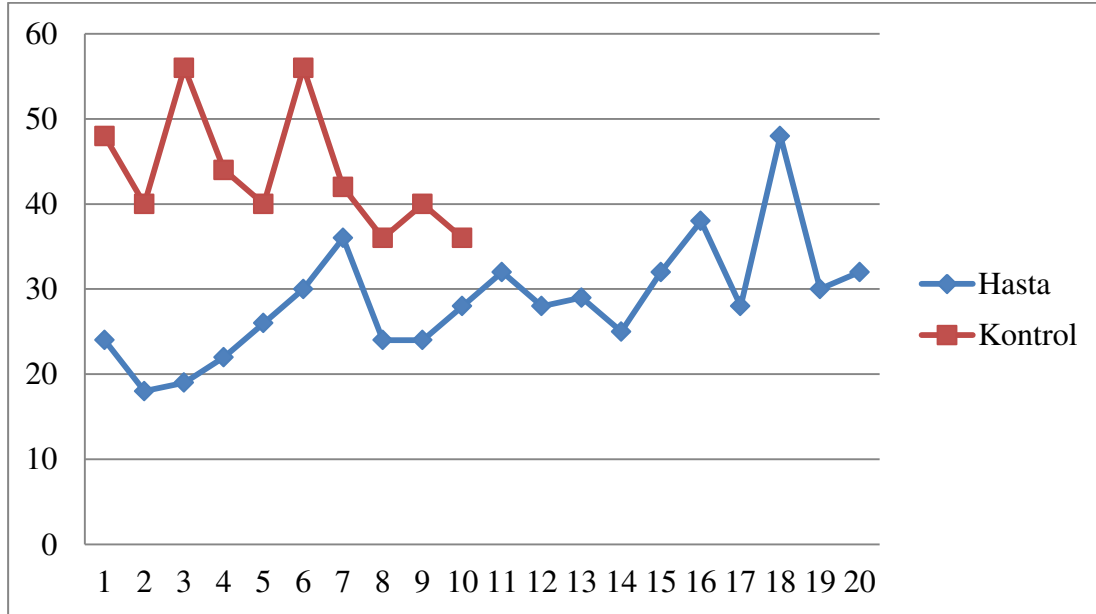
Hasta ve rutin muayene için polikliniğe getirilen ve herhangi bir sağlık problemi olmayan kedilerin (kontrol grubu) klinik muayenelerinde tespit edilen vücut ısıları ile solunum ve nabız frekansları Tablo 6 ve şekil 2, 3, 4'te verilmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubu kedilere ait klinik muayene bulguları.

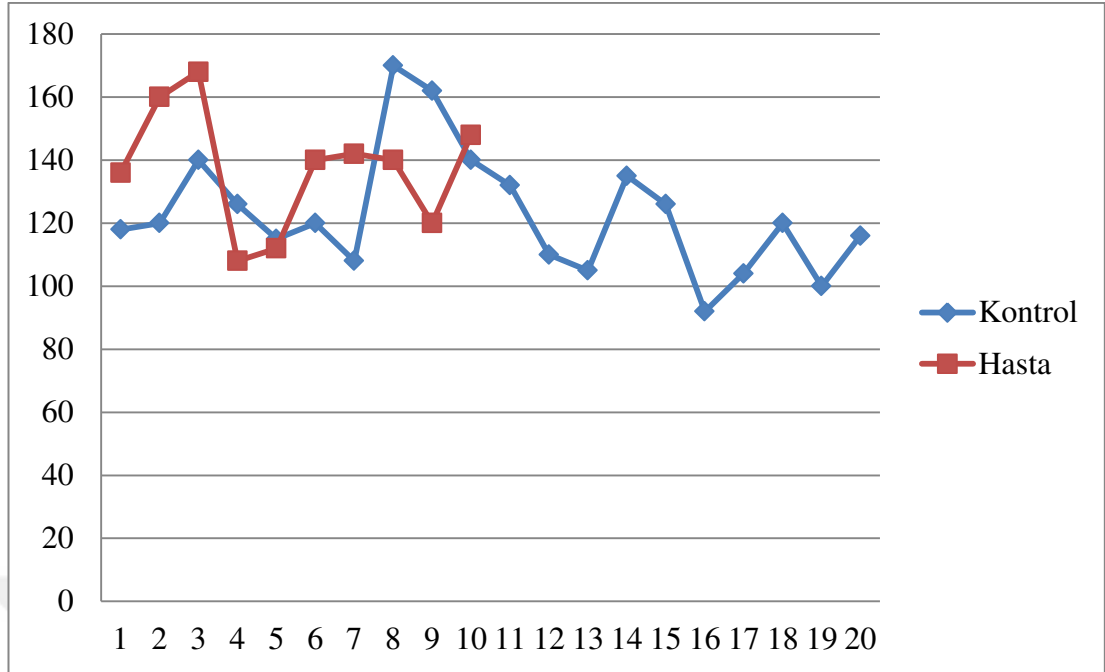
	N		Minimum	Maximum	X ± Sx	P
T (°C)	Hasta	20	36,8	40	38,32±0,81	0,18
	Kontrol	10	37,8	38,6	38,17±0,31	
R (/dak)	Hasta	20	18	48	28,65±6,85	0,00
	Kontrol	10	36	56	43,80±7,33	
P (/dak)	Hasta	20	92	170	122,95±19,58	0,07
	Kontrol	10	108	168	137,4±19,46	



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubu kedilere ait vücut sıcaklıkları



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubu kedilere ait solunum frekansı grafiği



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubu kedilere ait nabız frekanslarına ait grafik

5.2. Laboratuvar Bulguları

Klinik muayene sonucunda kaydedilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta hayvanların vücut ısıları ($38,32 \pm 0,81$), kontrol grubuna ($38,17 \pm 0,31$) göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Solunum frekansının kontrol grubunda ($43,80 \pm 7,33$) hasta gruba ($28,65 \pm 6,85$) göre daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Solunum frekanslarında olduğu gibi hasta hayvanlardaki nabız frekansları ($122,95 \pm 19,58$) da kontrol grubuna ($137,4 \pm 19,46$) göre daha düşük kaydedilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p > 0,05$).

Hasta ve kontrol grubu kedilere ait WBC, Lenf, Mon, Gran, Lenf (%), Mon (%), Gran (%), RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC ve PLT değerleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubu kedilere ait hematolojik bulgular.

	N		Minimum	Maximum	X ± Sx	P
WBC (m/mm ³)	Hasta	20	8,6	64,6	25,44±15,65	0,25
	Kontrol	10	6,3	42,5	18,85±11,64	
Lym (m/mm ³)	Hasta	20	1,6	24,7	7,07±6,075	0,48
	Kontrol	10	1,8	12,7	5,58±3,21	
Mon (m/mm ³)	Hasta	20	0,4	4,1	1,26±3,32	0,25
	Kontrol	10	0,2	1,4	0,71±0,40	
Gra (m/mm ³)	Hasta	20	4,5	49,7	17,09±11,53	0,30
	Kontrol	10	4,3	33,2	12,56±9,83	
Lym (%)	Hasta	20	9,6	54,1	27,49±12,99	0,38
	Kontrol	10	18,5	62,5	32,22±14,92	
Mon (%)	Hasta	20	2,3	10,7	5,30±1,85	0,04
	Kontrol	10	3,3	4,6	4,03±0,35	
Gra (%)	Hasta	20	43,6	87,5	66,88±13,64	0,57
	Kontrol	10	33,3	78,2	63,75±15,08	
RBC (m/mm ³)	Hasta	20	3,7	15,8	9,76±3,10	0,50
	Kontrol	10	3,85	14,76	8,94±3,05	
HGB (g/dL)	Hasta	20	4,8	23,3	14,38±4,77	0,96
	Kontrol	10	6,3	19,8	14,30±4,20	
HCT (%)	Hasta	20	15,6	67,3	45,14±14,09	0,72
	Kontrol	10	19,3	59,3	43,25±12,38	
MCV (g/dL)	Hasta	20	35,3	55,2	46,55±4,95	0,16
	Kontrol	10	40,2	54,3	49,24±4,39	
MCH (g/dL)	Hasta	20	11	16,7	14,63±1,50	0,01
	Kontrol	10	13,4	17,5	16,16±1,23	
MCHC (g/dL)	Hasta	20	29,1	34,6	31,66±1,33	0,01
	Kontrol	10	31,5	33,9	32,93±0,74	
Plt (m/mm ³)	Hasta	20	40	341	109,9±72,47	0,02
	Kontrol	10	55	485	199,2±124,66	

Hasta ve kontrol grubu kedilere ait hematolojik parametreler incelendiğinde; hasta kedilerin WBC, Lenf, Gran, Gran (%), RBC, HGB ve HCT değerlerinde artış,

Mon, Lenf (%) ve MCV değerlerinde ise düşüş tespit edildiği ancak gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak önemli olmadığı ($p>0,05$) belirlendi.

Mon (%) oranının hasta gruptaki değeri ($5,30\pm1,85$) kontrol grubu değeri ($4,03\pm0,35$) ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli bir artış olduğu tespit edildi ($p<0,05$). MCH değerinin hasta grup ($14,63\pm1,50$) ile kontrol grubu ($16,16\pm1,23$) arasındaki değişim incelendiğinde hasta grup değerinde istatistiksel olarak önemli düşüş kaydedildi ($p<0,05$). MCHC değeri ise hasta grupta ($31,66\pm1,33$), kontrol grubuna ($32,93\pm0,74$) oranla istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$).

Hasta grubun PLT değeri ($1,10\pm72,47$) kontrol grubunun PLT değerleri ($1,99\pm124,66$) ile kıyaslandığında düşüş kaydedilip istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

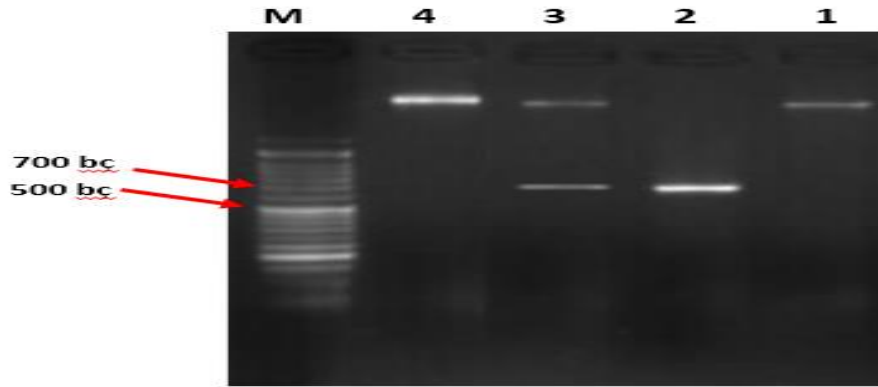
Hasta ve kontrol grubu kedilerin serum biyokimyasal bulguları Tablo 8’de verilmiştir. Hasta grubun BUN seviyesi ($22,66\pm5,67$), kontrol grubu seviyesiyle ($22,86\pm4,31$) kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hasta grupta serum kreatinin seviyesinin ($0,88\pm0,35$), kontrol grubu seviyesine ($1,24\pm0,46$) göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Serum ALT seviyeleri kıyaslandığında hasta ($85,30\pm51,07$) ve kontrol grubu ($67,60\pm49,81$) değerleri arasındaki farklılığın önemli düzeyde olmadığı kaydedildi ($p>0,05$).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubu kedilere ait serum biyokimyası bulguları.

	N		Minimum	Maximum	$\bar{X} \pm S_x$	P
BUN (mg/dL)	Hasta	20	13,6	42,2	22,66±5,67	0,92
	Kontrol	10	16,6	29,9	22,86±4,31	
Cre (mg/dL)	Hasta	20	0,2	1,6	0,88±0,35	0,02
	Kontrol	10	0,8	2,2	1,24±0,46	
ALT (U/L)	Hasta	20	31	226	85,30±51,07	0,37
	Kontrol	10	33	206	67,60±49,81	

5.3. PCR Bulguları

Hasta kedilerden oral ve konjunktival olmak üzere toplam 40 swap örneklerinden sadece bir konjunktival swap örneğinin PCR analizi sonucunda FCV yönünden pozitif olduğu tespit edildi. Pozitif kontrol olarak ticari aşısı (Felocell®-CVR, Zoetis Animal Health, USA) referans alınmış olup bu doğrultuda yapılan PCR sonucunda 700 bp ve 500 bp aralığında bant veren örnekler pozitif kabul edildi (Resim 5).



Resim. 5. 679 bp'lık bölgenin jel elektroforez görüntüsü. M: 1500 bp DNA Ladder 2: Aşı (Pozitif kontrol) 3: Pozitif örnek

6. TARTIŞMA

Kedileri dünya çapında etkileyen ve oldukça bulaşıcı olan FCV, özellikle toplu halde barındırılan kedilerde, st solunum yolu problemlerinin en yaygın görülen patojenleri arasındadır (29, 47, 48).

FCV'nin kedilerde stomatitis, oral ülserler, gözyaşı ve burun akıntısı ile konjunktivitis, ateş, topallık, iştahsızlık, hipersalivasyon, pnömoni, solunum güçlüğü, öksürük ve depresyona neden olduğu bildirilmektedir (23, 27, 28, 49). Bu araştırmanın materyalini oluşturan hasta kedilerde ağızda lezyonlar, hipersalivasyon, gözyaşı ve burun akıntısı, öksürük, solunum güçlüğü, gingivitis görüldü.

Klinik muayenede hasta hayvanların vücut ısıları ($38,32\pm0,81$), kontrol grubuna ($38,17\pm0,31$) göre daha yüksek, solunum (hasta $28,65\pm6,85$; kontrol $43,80\pm7,33$) ve nabız (hasta $122,95\pm19,58$; kontrol $137,4\pm19,46$) frekanslarının ise daha düşük olduğu tespit edildi. Kontrol grubu kedilerde solunum ve nabız frekanslarının hasta hayvanlara göre daha yüksek olmasının, sağlıklı hayvanların klinik muayeneye daha duyarlı olmaları sonucu oluşan stres ve korkudan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hasta kedilerden alınan kan örneklerinin hematolojik ve biyokimyasal analizleri yapılarak kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Hematolojik olarak WBC, Lenf, Gran, Gran (%), RBC, HGB ve HCT değerlerinde tespit edilen artış ile Mon, Lenf (%) ve MCV değerlerinde tespit edilen düşüş istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0,05$). Mon (%) değerinde artış ile MCH, MCHC ve PLT değerlerindeki düşüş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0,05$).

Biyokimyasal olarak BUN seviyesinde istatistiksel olarak önemli bir değişiklik saptanmadığı ($p>0,05$), ALT seviyesi yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak önemli olmadığı ($p>0,05$), Cre seviyesinin ise düşük ve istatistiksel olarak önemli olduğu kaydedildi ($p<0,05$).

Kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta hayvanlarda Mon (%), MCH, MCHC, PLT ve Cre değerleri düşük olarak kaydedilmekle birlikte elde edilen sonuçların kediler için bildirilen referans aralıklarında (50) olduğu tespit edilmiştir.

Dünyanın farklı bölgelerinde PCR yöntemi ile kedilerde FCV enfeksiyonun prevalansının ortaya konulduğu çok sayıda araştırma (6, 13, 19, 20, 21, 37, 44, 51) bulunmaktadır.

Sykes ve ark. (6) Avusturalya'nın Melbourne ve Sydney şehirlerinin 37 farklı kliniğindeki üst solunum sistemi problemi şikayeti olan kedilerden aldıkları swap örneklerinin % 9.6'sında (10/104) FCV enfeksiyonu tespit ettiklerini ve -70 °C'de bekletilen 31 örneğin hiçbirinde FCV'ye rastlamadıklarını, +4 °C'de bekletilen 73 örneğin ise 10'unda (% 13.7) FCV'ye rastladıklarını bildirmişlerdir.

Helps ve ark. (51) Avrupa'nın; Avusturya, Fransa, Almanya, İtalya, Hollanda, İspanya, İsveç, İsviçre ve İngiltere gibi 9 farklı ülkesinde 218 farklı barınaktaki üst solunum sistemi problemi olan ve olmayan toplam 1748 kediden alınan ve -20 °C'de analize kadar bekletilen örneklerde sırasıyla % 47 ve % 29'luk pozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir.

Henzel ve ark. (37) Brezilyanın Rio Grande do Sul State eyaletinin farklı bölgelerinden, solunum sistemi problemi bulunan ve bulunmayan toplam 302 kedinin nasal, konjunktival, oral ve orofaringeal bölgelerinden alınan ve PCR işlemi yapılarak -70 °C'de tutulan toplam 572 swap örneğinin %52.7'sinde (29/55) yalnızca FCV enfeksiyonuna rastladıklarını bildirmişlerdir.

Kang ve Park. (44) araştırmalarında 78 kedinin konjunktiva ve orofarinksinden alınan ve analize kadar -70 °C'de muhafaza edilen swap örneklerinin hiçbirinde FCV tespit etmediklerini belirtmişlerdir.

Berger ve ark. (13) İsviçre'nin 19 farklı bölgesinden üst solunum sistemi problemi bulunan 200 kediden aldıkları orofaringeal, nazal ve konjunktival swap örneklerinin % 45'inde pozitiflik tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Hou ve ark. (20) Fransa, İngiltere, Portekiz, Yunanistan, ve Almanya'nın toplam 13 farklı bölgesinden, FCV enfeksiyonunun klinik belirtilerini gösteren ve göstermeyen toplam 409 kedinin orofaringeal swap örneklerinin 91 (% 22,2)'inde pozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir.

Najafi ve ark. (19) Tahran Üniversitesi'nin küçük hayvan hastanesinde hapsirik, öksürük, oral ülserler, burun ve gözyaşı akıntısı gibi klinik belirtiler gösteren ve aşılanmamış 16 kedinin tamamında (% 100) FCV enfeksiyonu tespit ettiklerini belirtmişlerdir.

Gerriets ve ark. (21) Almanya'nın farklı bölgelerinde üst solunum sistemi enfeksiyonunun klinik belirtilerini gösteren 99 kedide RT-PCR yöntemi ile FCV'nin pozitiflik oranını 30/99 olarak bildirmişlerdir.

Marsilio ve ark. (48) üst solunum sistemi problemlili kedilerde yaptıkları araştırmada toplam 47 kedinin 47 oküler ve 40 faringeal swap örneklerinde pozitiflik oranlarını sırasıyla 18 ve 23 olarak tespit ettiklerini belirtmişlerdir.

PCR yönteminin yanı sıra hızlı tanı kitleri (52) ve ELISA yöntemi (35) ile de üst solunum sistemi problemlili kedilerde FCV enfeksiyonunun varlığı ortaya konulmuştur.

Dokuzeylül ve ark. (52) İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğindeki oral lezyonlu 220 kedinin 17 (% 8)'sinde hızlı tanı kitleri FCV enfeksiyonu saptadıklarını bildirmişlerdir.

Araştırmacılar (35) Çin'de ELISA yöntemi ile sokak kedilerinde %37,56'lık seroprevalans tespit ettiklerini ve coğrafi ve iklim koşulları ile enfeksiyonu belirleme yönteminin kedilerde FCV prevalansındaki farklılıklara neden olduğunu ifade etmişlerdir.

Sykes ve ark. (6) FCV enfeksiyonunun belirlenmesi için alınan swap örneklerinin saklandığı sıcaklıklardan etkilendiğini, +4 °C’de muhafaza edilen örneklerdeki pozitiflik oranının -20 °C ve -70 °C’de muhafaza edilenlere göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar mevsimlerin FCV enfeksiyonunu etkilediğini kış sonlarında ve ilkbaharın başında toplanan numunelerde enfeksiyon oranının düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Marsilio ve ark. (48) virus partikül sayısının çok az olması, mukozal salgılarda ribonükleaz olması ve FCV’nin genetik farklılığının mukozal swaplarda virusun saptanmasını etkilediğini bildirmişlerdir.

Mevcut araştırmada Diyarbakır yöresinde ağızda lezyonlar, hipersalivasyon gözyaşı ve burun akıntısı, öksürük, solunum güçlüğü, gingivitis gibi klinik belirtilerini gösteren 20 hasta kedinin oral ve konjunktival swap örnekleri PCR yöntemi ile incelenmiş olup örneklerin sadece 1’inde FCV yönünden pozitiflik saptanmıştır. FCV enfeksiyonu hasta kedinin konjunktival swap örneğinde belirlenmiş olup mevcut çalışma ile bölgemizdeki üst solunum problemlili kedilerde FCV enfeksiyonu oranının % 5 olduğu ortaya konulmuştur.

Bölgemizdeki kedilerde saptadığımız bu oranın kedilerde FCV enfeksiyonunun oranını Dokuzeylül ve ark. (51)’nin bildirdiği orana yakın, ancak diğer araştırmacıların (6, 13, 19, 20, 21, 35, 37 48, 51) bildirdiği oranlardan ise düşük olduğu kaydedildi. Enfeksiyonun prevalansındaki bu farklılıkların coğrafi ve iklim, saklama koşullarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Konjunktival swap örneğinde saptanan pozitifliğin aynı hayvanın oral swap numunesinde tespit edilmemesi araştırmacıların (6) da bildirdiği gibi mukozal swaplarda virus belirlenmesi ile ilgili problemlerden kaynaklanabilir.

7. SONUÇ

Sonuç olarak Diyarbakır yöresindeki üst solunum sistemi problemli kedilerde % 5 oranında FCV enfeksiyonunun olduğu PCR yöntemiyle ortaya konuldu.



8. KAYNAKLAR

1. Köse Sİ. Barınak Köpeklerinde Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Klinik, Bakteriyolojik Analizi ve Antibakteriyel Tedavi Seçeneklerinin Belirlenmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2014, Konya (Danışman: Prof. Dr. Mehmet MADEN).
2. Çiftçi MK, Ortatatlı M, Erer H, Hatipoğlu F, Özdemir Ö. Veteriner Sistemik Patoloji. 1.cilt. Konya: Selçuk Üniversitesi Basımevi; 2015, 115-121.
3. Kurtdede A. Solunum sistemi hastalıkları. Yarsan E. Kedi ve Köpek Hekimliği. Güneş tıp kitabevleri; Ankara, 2015, 207-238.
4. Gourkow N, Lawson JH, Hamon SC, Philips CJC. Descriptive Epidemiology of Upper Respiratory Disease and Associated Risk Factors in Cats in an Animal Shelter in Coastal Western Canada. Canadian Veterinary Journal. 2013; 54:132-138.
5. Norsworthy GY. Calicivirus Infection. The Feline Patient. 4. Edition. USA: Blackwell Publishing LTD; 2011,62-65.
6. Sykes JE, Allen JL, Studdert VP, Browning GF. Detection of Feline Calicivirus, Feline herpesvirus 1 and Chlamydia psittaci Mucosal Swabs by multiplex RT-PCR/PCR. Veterinary Microbiology. 2001; 81:95-108.
7. Dinnage JD, Scarlett JM, Richards JM. Descriptive Epidemiology of Feline Upper Respiratory Tract Disease in a Animal Shelter. Journal of Feline Medicine and Surgery. 2009; 11:816-825.

- 8.** Di Martino B, Di Francesco CE, Meridiani I, Marsilio F. Etiological Investigation of Multiple Respiratory Infections in Cats. *New Microbiologica*. 2007;30:455-461.
- 9.** Edwards DS, Coyne K, Dawson S, Gaskell RM, Henley WE, Rogers K, Wood JLN. Risk Factors for Time to Diagnosis of Feline Upper Respiratory Tract Disease in UK Animal Adoption Shelters. *Preventive Veterinary Medicine*. 2008;87:327-339.
- 10.** Wong WT, Kelman M, Ward MP. Surveillance of Upper Respiratory Tract Disease in Owned Cats in Australi,2009-2012. *Preventive Veterinary Medicine*. 2013;112:150-155.
- 11.** Hawkins EC. Respiratory System Disorders. Winkel A, Slaten M. *Small Animal Internal Medicine*. 4th ed. China: Elsevier; 2009, 207-351.
- 12.** Gaskel RM, Dawson S, Radford A. Feline Respiratory Disease. Stringer S. *Infectious Diseases of Dog and Cat*. 4th.ed. USA:Saunders; 2012, p:152-162.
- 13.** Berger A, Willi B, Meli ML, Boretti FS, Hartnack S, Dreyfus HL, Hofmann-Lehmann R. Feline Calicivirus and Other Respiratory Pathogens in Cats with Feline Calicivirus-Related Symptoms and in Clinically Healthy Cats in Switzerland. *BMC Veterinary Research*. 2015;11:282.
- 14.** Cohn LA. Feline Respiratory Disease Complex. *Veterinary Clinics Small Animals*. 2011; 41:1273-1289.
- 15.** Solunum Sistemi Hastalıkları. Bilal T. Kedi-Köpek İç Hastalıkları. Nobel Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. İstanbul. 2013, 132-149.
- 16.** Povey RC. Feline Respiratory Infections- A Clinical Review. *The Canadian Veterinary Journal*. 1976;17(4):93-100.

- 17.** Gaskell RM, Radford AD, Dawson S. Feline Medicine and Therapeutics. Third Edition. Blackwell Publishing:2004, 576-591
- 18.** Sherding RG. Feline Infectious Respiratory Disease. Fathman L, Gower J. Manual of Small Animal Practice. 3th. ed USA: Saunders; 2006, p:144-150.
- 19.** Nafaji H, Madadgar O, Jamshidi S, Langeroudi AG, Lemraski MD. Molecular and Clinical Study on Prevalence of Feline Herpesvirus type 1 and Calicivirus in Correlation with Feline Leukemia and Immunodeficiency Viruses. Veterinary Research Forum. 2014;5(4):255-261.
- 20.** Hou J, Sanchez-Vizcaino F, McGahie D, Lesbros C, Almeras T, Howarth D, O'Hara V, Dawson S, Radford AD. European Molecular Epidemiology and Strain Diversity of Feline Calicivirus. Veterinary Record. 2016;
- 21.** Gerriets W, Joy N, Guthardt JH, Eule JC. Feline Calicivirus: A Neglected Cause of Feline Ocular Surface. Veterinary Ophthalmology. 2012;15:172-179.
- 22.** Radford AD, Coyne KP, Dawson S, Porter CJ, Gaskell RM. Feline Calicivirus. Veterinary Research. 2007;38:319-335.
- 23.** Tian J, Liu D, Liu Y, Wu H, Jiang Y, Zu S, Liu C, Sun X, Liu J, QU L. Molecular Characterization of a Feline Calicivirus Isolated From Tiger and Its Pathogenesis in Cats. Veterinary Microbiology. 2016;192:110-117.
- 24.** Zicola A, Seagerman C, Quatpers D, Viandier J, Thiry E. Feline Herpesvirus 1 and Feline Calicivirus Infections in a Heterogenous Cat Population of a Rescue Shelter. Journal of Feline Medicine and Surgery. 2009;11:1023-1027.
- 25.** Coyne KP, Reed FC, Porter CJ, Dawson S, Gaskell RM, Radford AD. Recombination of Feline Calicivirus within an Endemically Infected Cat Colony. Journal of General Virology. 2006;87:921-926.

- 26.** Masubuchi K, Wakatsuki A, Iwamoto K, Takahashi T, Kokubu T, Shimizu M. Immunological and Genetic Characterization of Feline Caliciviruses Used in the Development of a New Trivalent Inactivated Vaccine in Japan. *Journal of Veterinary Medicine Science*. 2010;72(9):1189-1194.
- 27.** Radford AD, Addie D, Belak S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lioret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Feline Calicivirus Infection ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009;11:556-564.
- 28.** Pereira JJ, Baumworcel N, Fioretti JM, Domingues CF, Moraes LF, Marinho RSS, Vieira MCR, Pinto AMV, Castro TX. Molecular Characterization of Feline Calicivirus Variants From Household and Public Animal Shelter in Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2018;49:777-784.
- 29.** Henzel A, Silva MS, Luo S, Lovato LT, Weiblen R. Genetic and Phylogenetic Analyses of Capsid Protein Gene in Feline Calicivirus Isolates From Rio Grande do Sul in Southern Brazil. *Virus Research*. 2012;163:667-671.
- 30.** Mencke N, Vobis M, Mehlhorn H, Haese JD, Rehagen M, Gehring SM, Truyen U. Transmission of Feline Calicivirus Via The Cat Flea (*Ctenocephalides Felis*). *Parasitol Research*. 2009;105:185-189.
- 31.** Litster, A. Feline Calicivirus. September 2015.
- 32.** Battilani M, Vaccari F, Carelle MS, Morandi F, Benazzi C, Kipar A, Dondi F, Scagliarini A. Virulent Feline Calicivirus Disease in a Shelter in Italy: A Case Description. *Research in Veterinary Science*. 2013;95:283-290.

- 33.** Dawson S, Radford A, Gaskell R. Clinical Update on Feline Respiratory Pathogens. *Companion Animal Practice*. 2004;320-323.
- 34.** Gaskell RM, Gaskell CJ. An Update on Feline Viral Respiratory Disease. *The Veterinary Quarterly*. 1997; 19: 47-47.
- 35.** Wang K, Pei Z, Hu G. First Report of Feline Calicivirus (FCV) Infection in Stray Cats in Northeast China. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2017;3:595-598.
- 36.** Johnson RP, Povey RC. Transfer and Decline of Maternal Antibody to Feline Calicivirus. *Canadian Veterinary Journal*. 1983;24:6-9.
- 37.** Henzel A, Brum MCS, Lautert C, Martins M, Lovato LT, Weiblen R. Isolation and Identification of Feline Calicivirus and Feline Herpesvirus in Southern Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2012;43(2),560-568.
- 38.** Ağaoğlu Z, Akgül Y. Enfeksiyöz Hastalıkları. İmren HY, Kedi ve Köpek Hastalıkları. Birinci Baskı. Ankara: Medisan Yayınevi; 1998,109-199.
- 39.** Newsham EL. The Molecular Pathogenesis of Feline Calicivirus Infection. Infection Biology School of Veterinary Science University of Liverpool, Doktora tezi, 2011, Liverpool.
- 40.** Coyne KP, Jones BRD, Kipar A, Chantrey J, Porter CJ, Barber PJ, Dawson S, Gaskell RM, Radford AD. Lethal Outbreak of Disease Associated with Feline Calicivirus Infection in Cats. *The Veterinary Record*. 2006;158:544-550.
- 41.** Rodriguez JMM, Soare T, Malbon A, Blundell R, Pereira RP, Leeming G, Köhler K, Kipar A. Alveolar Macrophages are The Main Target Cells in Feline Calicivirus-associated Pneumonia. *The Veterinary Journal*. 2014;201:156-165.

- 42.** Meli ML, Berger A, Willi B, Spiri AM, Riond B, Hofmann-Lehmann R. Molecular Detection of Feline Calicivirus in Clinical Samples: A Study Comparing It Is Detection by RT-Qpcr Directly from Swabs and After Virus Isolation. *Journal of Virological Methods*. 2018;251:54-60.
- 43.** Chander Y, Tiwari AK, Sajja S, Ramakrishnan MA, Faaberg KS, Goyal SM. A TaqMan RT-PCR Assay for The Detection of Feline Calicivirus. *International Journal of Virology*. 2007;3(3):100-106.
- 44.** Kang BT, Park HM. Prevalence of Feline Herpesvirus 1, Feline Calicivirus and Chlamydomphila Felis in Clinically normal Cats at a Korean Animal Shelter. *Journal of Veterinary Science*. 2008;9(2):207-209.
- 45.** Stiles J. Ocular Manifestation of Feline Viral Diseases. *The Veterinary Journal*. 2014;201:166-173.
- 46.** Aytuğ N. Köpek ve Kedilerin İç Hastalıkları Klinik El Kitabı. 2.Baskı. Malatya. Medipres Matbaacılık Ltd.Şti.2012.133-186.
- 47.** Radford AD, Sommerville L, Ryvar R, Cox MB, Johnson DR, Dawson S, Gaskell RM. Endemic İnfection of A Cat Colony With A Feline Calicivirus Closely Related to an İsolate Used in Live Attenuated Vaccines. *Vaccine*. 2001; 19:4358-4362.
- 48.** Marsilio F, Martino BD, Decaro N, Buonavoglia C. A Novel Nested PCR for The Diagnosis of Calicivirus İnfections in The Cat. *Veterinary Microbiology*. 2005;105:1-7.
- 49.** Radford AD, Bennett M, Mcardle F, Dawson S, Turnert PC, Glenn MA, Gaskell RM. The Use of Squence Analysis of A Feline Calicivirus (FCV) Hypervariable Region in The Epidemiological İnvestigation of FCV Related Disease and Vaccine Failures. *Vaccine*. 1997;15,13:1451-1458.

50. Turgut K. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Genişletilmiş 2. Baskı. Konya: Bahçıvanlar Basım Sanayi A.Ş; 2000.

51. Helps CR, Lait P, Damhuis A, Björnehammar U, Bolta D, Brovida C, Chabanne L, Egberink H, Ferrand G, Fontbonne A, Pennisi MG, Gruffydd-Jones T, Gunn-Moore D, Hartmann K, Lutz H, Malandain E, Möstl K, Stengel C, Harbour DA, Graat EAM. Factors Associated with Upper Respiratory Tract Disease Caused by Feline Herpesvirus, Feline Calicivirus, Chlamydomphila Felis and Bordetella Bronchiseptica in Cats:Experience from 218 European Catteries. The Veterinary Record. 2005;156:669-673.

52. Dokuzeylül B, Kayar A, Or ME. Prevalance of Sysemic Disorder in Cats with Oral Lesions. Veterinary Medicina. 2016;4:219-223.



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Nazan	Soyadı	BAKSİ
DoğumYeri	DİYARBAKIR	Doğum Tarihi	19.07.1990
Uyruğu	T.C.	Tel	05378270170
E-posta	nazanerdogan2136@gmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2015
Lise	Melik Ahmet Lisesi DİYARBAKIR	2007

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Veteriner Hekim	Amed Çarıklı Veteriner Kliniği	1
Veteriner Hekim	Güneydoğu Veteriner Kliniği	2

Yabancı Dil Sınav Notu

ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	78.75							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	64,24965	60,40437	64,11301

10.ORİJİNALLIK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 16-Nis-2019 10:59 +03

NUMARA: 1113480889

Kelime Sayısı: 8465

Gönderildi: 1

Tezli Yüksek Lisans Nazan Baksi tarafından

Kaynağa göre Benzerlik	
Benzerlik Endeksi	
%12	
Internet Sources:	%5
Yayınlar:	%4
Öğrenci Ödevleri:	%8