



T.C
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FELİNE HERPESVİRUS TİP-1 İLE ENFEKTE KEDİLERDE VİTAMİN D DÜZEYLERİ

Veteriner Hekim
Ecem Duygu YAZ DEMİROĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM

BURDUR - 2021

T.C
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FELİNE HERPESVİRUS TİP-1 İLE ENFEKTE KEDİLERDE
VİTAMİN D DÜZEYLERİ**

**Veteriner Hekim
Ecem Duygu YAZ DEMİROĞLU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM**

Bu araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0567-YL-19 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR - 2021

KABUL ve ONAY



ÖNSÖZ

FeHV-1 kedilerde primer olarak üst solunum yollarını etkileyen ve hırıltılı solunum, aksırık, rinit, öksürük, gözyaşı akıntısı, salivasyon, kilo kaybı ve ateş gibi semptomlarla seyreden bulaşıcı viral bir enfeksiyondur. Başlangıçta seröz karakterde olan nazal ve oküler akıntı daha sonrasında mukopurulent karakter kazanır. Enfeksiyon solunum yolu ile bulaşır ancak aşısız gebe kedilerde yavruya intrauterin olarak da bulaşabilir. Enfeksiyon süten yeni kesilmiş yavrularda daha şiddetli seyreder. Bir hafta kadar süren inkübasyon evresinden sonra semptomlar görülmeye başlar. Hasta kedilerde akut formda ilk şekillenen karakteristik bulgular aksırık, oküler akıntı ve rinittir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonların etkisi ile mukopurulent karakter kazanan göz ve burun akıntısına bağlı olarak göz kapaklarında yapışma, burunda tıkanma meydana gelebilir. Hastalık ilerlerse alt solunum yollarında da enfeksiyon oluşturabilir. İştah azalır ve halsizlik görülür. Gözde oluşan ülseratif keratitits odaklarının birleşmesi ile oluşan yaygın ülseratif lezyonlar karakteristik hale gelir. Bazen ülseratif glossitis gözlenebilir. Kronik form akut formun ilerlemesi ile gelişir. Klinik bulgular genellikle aynıdır ancak şiddet ve seyirleri farklı olabilir. Akut konjunktivitis, hırıltılı solunum, ülseratif keratitits hastalığın tanısında yardımcı olur. Birçok hastalık durumunda D Vitamini düzeylerinin etkilendiği ve hastalıklara bağlı olarak D Vitamini düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. FeHV-1 ile enfekte kedilerde D Vitamini düzeyleri ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle bu çalışmada FeHV-1 ile enfekte kedilerde D Vitamini düzeylerinin nasıl etkilendiğinin ortaya konulması araştırmanın konusunu oluşturmaktadır.

TEŞEKKÜR

Mesleki anlamda gelişmemde yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM olmak üzere, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan annem Neriman TÜRKMENDAĞ, babam Erol TÜRKMENDAĞ, en baştan bugüne kadar desteğini hiç esirgemeyen eşim Nuh DEMİROĞLU'na ve örnek toplamamda yardımcı olan iş arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.



ETİK BEYAN

“Feline Herpesvirus Tip-1 ile Enfekte Kedilerde Vitamin D Düzeyleri” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM’un danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ecem Duygu YAZ DEMİROĞLU

Tarih: 25.06.2021

İmza:

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
KABUL VE ONAY.....	ii
ÖNSÖZ.....	ii
TEŞEKKÜR	iv
ETİK BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Etiyoloji	4
2.2.Epidemiyoloji	4
2.3. Patogenez.....	5
2.4. Klinik Bulgular	6
2.5. Teşhis	8
2.6. Tedavi	9
2.7. Prognoz.....	9
2.8. Koruma ve Kontrol	9
2.9. D Vitamini	11
2.9.1. D Vitaminin Yapısı ve Fonksiyonu	11
2.9.2. D Vitaminin Metabolizması	12
2.9.3. D Vitaminin Kaynakları.....	15
2.9.4. D Vitamini Yetersizliği	16
2.9.5. Hayvanlarda D Vitamini İntoksikasyonu.....	16
2.9.6. Hayvanlarda D Vitamini.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Hayvan Materyali:	19
3.2. FeHV-1 ile Enfekte Kedilerin Belirlenmesi.....	19

3.3. Klinik Muayeneler.....	19
3.4. Laboratuvar Analizleri	20
3.4.1. Kan Örneklerinin Alınması	20
3.4.2. Savant (Floresan İmmunoassay Cihazı) Vitamin D Ölçümü Muayene Metodu	20
3.4.3. Savant (Floresan İmmunoassay Cihazı) 25-OH-D3 Test Kiti Çalışma Prensibi	20
3.4.4 İçerik	21
3.4.5. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. Klinik Bulgular	24
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	28
7. KAYNAKLAR	29
8. ÖZGEÇMİŞ	39

ŞEKİLLER

Şekil 2.9.2.1. FGF 23 ve vitamin D sentezi (Özkan ve ark., 2011).	15
Şekil 3.4.4.1. 25 (OH) D3 analizinde kullanılan Savant flöresan immunoassey cihaz ve 25-OH-D (Florasan immuno kromotografi, Bejing Savant Biotechnology Co, Ltd) test kiti.....	22
Şekil 3.4.4.2. Araştırmacı analiz aşamasında görülmekte.	22
Şekil 4.1.1. FeHV-1 pozitif bir kedide burun ve göz kapaklarında seröz akıntı.....	24
Şekil 4.1.2. FeHV-1 pozitif bir kedide göz kapaklarında mukopurulent akıntı.....	25
Şekil 4.1.3. FeHV-1 pozitif bir kedide korneada epitel ülserasyon ve keratitis ile birlikte seyreden konjunktivitis.....	25

TABLÖLAR

Tablo 2.9.2.1. Böbrek dışı dokularda 1 alfa hidroksilaz enzimi (Taşkapan, 2015)... 14	14
Tablo 2.9.3.1. Gıdalardaki D Vitamini Düzeyleri (Anonim 1, 2021). 15	15
Tablo 2.9.6.1. Tolere edilemeyecek kadar fazla D vitamini alındığında oluşabilecek sorunların sistemlere göre sınıflandırılması (Jones, 2013). 17	17
Tablo 3.4.4.1. 25(OH) seviyelerinin saptanmasına yönelik analiz yöntemi. 21	21
Tablo 4.1.1. Hasta ve Kontrol Grubunda Vitamin D düzeyleri..... 24	24



SİMGELER VE KISALTMALAR

%: Yüzde

µg: Mikrogram

1,25(OH)2D3: 1,25-dihidroksikolekalsiferol

25OHD3: 25 hidroksivitamin D3

7 DHCC: 7-Dehidrokolesterol

C: Karbon

Ca: Kalsiyum

CaBP: Kalsiyum bağlayıcı protein

DM: Diyabetes Mellutis

DNA: Deoksiribo nükleik asit

DVBP: D vitamini bağlayıcı protein

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FCV: Feline calisi virüs

FeHV-1: Feline herpes virus tip-1

FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23

FHV: Feline herpes virüs

Gr: Gram

Kg: Kilogram

NaCl: Sodyum Klorür

ng/ml: Nanogram/Mililitre

nm: Nanometre

P: Fosfor

Pre VD3: Pre vitamin D3

Pro VD3: Pro vitamin D3

PTH: Parathormon

Th: T hücre

UV: Ultraviyole

UVR: Ultraviolet radiation

VD: Vitamin D

ÖZET

Feline Herpesvirüs Tip-1 İle Enfekte Kedilerde Vitamin D Düzeyleri

Feline Herpesvirüs Tip-1 (FeHV-1) enfekte veya taşıyıcı kediler tarafından oküler, nazal veya oral sekresyonlarla bulaşır. FeHV-1 özellikle yavru kediler için patojendir. Yetişkin kediler de genellikle taşıyıcıdır. FeHV-1 yetişkin ve yavru kedilerde üst solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olur. Kedi barınakları, birden çok kedinin bir arada bakılması enfeksiyonun bulaştırılmasında önemli rol oynamaktadır. Bir pre-hormon olan D vitamininin FeHV-1 ile enfekte kedilerde etkisi ile ilgili bilgilerin oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Bu çalışmada, FeHV-1 ile enfekte kedilerde D vitamin düzeylerinin ölçülmesi ve böylelikle hastalık aktivitesi ile olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı. Bu çalışmanın hayvan materyalini hastalığa ait klinik semptom gösteren ve yapılan hızlı test ile Feline Herpes Virus enfeksiyonu tanısı konulan değişik ırk, yaş ve cinsiyette 20 adet kedi oluşturuldu. Çalışmanın kontrol grubunu ise aşılama amacı ile getirilen rutin fizik muayene ile hemogram ve kan biyokimyası sonuçlarına göre sağlıklı olan ve yapılan hızlı test ile Feline Herpesvirus Tip-1 antijen negatif olarak belirlenen değişik ırk, yaş ve cinsiyette 10 adet kedi oluşturdu. Her iki gruptaki kedilerden Vena cephalica antebrachii'den antikoagülsiz türlere 2 ml kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri santrifüje tabi tutulduktan sonra serumları ayrıştırılarak ve analizleri yapılana kadar - 20 °C saklandı. Bu numunelerden daha sonra Florösan immunoassay yöntemi ile 25 hidroksi vitamin D3 düzeyleri belirlendi.

Elde edilen parametrelerin hesaplanması ve karşılaştırılmasında uygun istatistiksel yöntemler kullanıldı. FeHV-1 ile enfekte kediler ve sağlıklı kedilerde 25 hidroksi vitamin D3 seviyelerine ait ortalama standart sapma değerleri gruplara göre sırası ile 33,30 ve 64,70 ng/ml olarak saptandı. Araştırmamızda elde edilen sonuçlara göre FeHV-1 ile enfekte kedilerdeki D vitamini seviyelerinin ölçülmesinin ve gerekli tavsiyelerin sağaltıma eşlik ettirilmesinin fayda sağlayacağı söylenebilir. Ancak daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, Feline Herpes Virüs Tip-1, Kedi.

ABSTRACT

Vitamin D Levels in Cats Infected with Feline Herpesvirus Type-1

Feline Herpesvirus Type-1 (FeHV-1) is transmitted by infected or carrier cats through ocular, nasal or oral secretions. FeHV-1 is particularly pathogenic to kittens. Adult cats are also often carriers. FeHV-1 causes upper respiratory tract infections in adults and kittens. Adult cats carry the virus latently, especially in the trigeminal ganglia and nervous tissue. In addition, latently infected female cats transmit the virus during pregnancy and lactation. Cat shelters, keeping multiple cats together play an important role in the transmission of infection. Today, information about the effect of vitamin D, which has been determined to be a pre-hormone rather than a vitamin, in FeHV-1-infected cats is quite limited. In this study, it was aimed to measure vitamin D levels in FeHV-1 infected cats and thus to determine its relationship with disease activity. Within the scope of the research, “I. Cats infected with Feline Herpes Virus Type-1” and “II. Two groups were determined as “Healthy Cats with No Disease Determined”. Blood samples were taken from Vena cephalica antebrachii of each of the cats included in the study into serum tubes without anticoagulant and centrifuged, then the 25 hydroxy vitamin levels in these samples were determined by radioimmunoassay method.

In this study, where appropriate statistical methods were used to calculate and compare the obtained parameters, the mean standard deviation values of 25 (OH) levels in FeHV-1 infected cats and healthy cats were found to be 33,30 and 64,70 ng/ml, respectively. According to the results obtained in our research, it can be said that measuring vitamin D levels in FeHV-1 infected cats and accompanying the necessary supplements to the treatment will be beneficial.

Keywords: Vitamin D, Feline Herpes Virus Type-1, Cat.

1.GİRİŞ

Feline Herpesvirüs Tip-1 (FeHV-1) kedilerde üst solunum yolu ve gözü etkileyen oldukça bulaşıcı enfeksiyöz bir etkindir (Maggs, 2005; Stiles, 2003). FeHV-1 Varicellovirus genusuna ait Herpesviridae familyasında bulunan, Alfaherpesvirus alt familyasının bir üyesidir (Stiles, 2003). Doğal konakçısı kedigillerdir. FeHV-1 enfeksiyonunun enfeksiyözitesi ve kontagiyözitesi kedigillerde oldukça yüksektir. Bulaşma yolu genellikle direkt temas yoluyla olur. Virus, konjuktiva ve korneada oluşturduğu yoğun enfeksiyonun yanında üst solunum yolu problemlerine de yol açmaktadır. Primer enfeksiyonu atlatan hayvanların genellikle trigeminal ganglionlarında latent enfekte hale geçmektedir. İyileşen hayvanların çoğu yaşamları boyunca etkeni taşır ve saçmaya devam ederler (Gaskell ve ark., 2007; Jubb ve ark., 2016; Thomasy ve ark., 2016; Townsend ve ark., 2013). Kedilerdeki üst solunum yolu hastalıklarının %50-75' inin sebebinin FeHV-1 olduğu ileri sürülmektedir (Townsend ve ark., 2013).

Güneş ışığına maruz kalındığında deride üretilen D vitamini, vücutta farklı metabolik değişimler geçirmektedir ve “kalsitriol” adı verilen bir hormona dönüşmektedir. Bu hormon kalsiyum ve fosfat metabolizmasında önemli bir role sahiptir. D vitamini, vitaminden çok pre-hormon olarak bilinmektedir ve birçok sağlık ve hastalık durumu ile ilişkilendirilebilmektedir (Autier ve ark., 2014). D vitamini yağda çözünen bir vitamin olup yağı lipofilik yapıdadır. Kanda lipoproteinlere ya da özel taşıyıcı proteinlere bağlanarak taşınmaktadır. Vücutta yağ emiliminin aksaması bu vitaminin yetmezliğine sebep olur. D vitamini karaciğer ve adipoz dokuda depolanır. Vitamin D antirakitik etkinlik gösteren, bir vitamindir. Gıdalarla dışarıdan da alınmaktadır. Bitkisel kaynaklı olan ergokalsiferol vitamin D2, hayvansal kaynaklı olan kolekalsiferol ise vitamin D3 olarak adlandırılır. Bitkisel veya hayvansal kaynaklı D vitamini güneş kaynaklı ultraviyole (UV) ışınlarla maruz kalmadan etkinleşemez. Vitamin D'nin miktarı ünite olarak hesaplanırken D3 formu baz alınır ve 1 Ü vitamin D 0,025 µg vitamin D3 için eşdeğer olarak ifade edilir.

Hayvanların çoğunda D vitamini güneş ışığı ile deride sentezlerken; kedi ve köpekte bu olay nadir olarak gerçekleşir. Sentez için cilde direkt güneş ışını teması

gereklidir. Vücuda alınan ergokalsiferol ve kolekalsiferol aynı şekilde metabolize edilmektedir. İlk olarak karaciğerde D vitamini 25. Karbon atomundan hidroksillenerek 25(OH)D₃'e dönüştürülür, D vitamini bağlayan proteinle dolaşıma geçer ve böbreğe gelir. Böbrekte ise D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂D₃'e çevrilir (Mc Dowell, 2000). D vitamininin başlıca görevi kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesidir. Vücutta D vitamini ile parathormon birlikte çalışır. Kan kalsiyum seviyesi düştüğü zaman paratiroid bezden parathormon salınması böbreklerden D vitamininin kalsitrolün salınımına yol açar. Kalsitrol kemiklerde osteokalsin, osteopontin, kollajen ve alkalın fosfataz gibi protein ile enzimlerin sentez ve salınımını kontrol eder (Rucker ve ark., 2008). Ayrıca ribozomda kalsiyumun emiliminden görevli kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP) sentezini gerçekleştirir. CaBP bağırsaklardan kana kalsiyumun emilimine aracılık eder (Kaya, 2007). Canlıların vitaminlere karşı toleransları oldukça fazladır. Fakat bu tolerans D vitaminleri için daha sınırlıdır. Zararlı etkilerinin görülebilmesi için sağaltım dozlarının çok üzerinde verilmesi gerekir (Smith ve ark., 1972). Yüksek dozda D vitamini, kalsiyumun barsaklardan fazla emilmesi sonucu hiperkalsemiye ve idrardan fazla atılmasına; iskelet sisteminden kalsiyum mobilizasyonuna ve metastatik kalsifikasyonlara sebep olmaktadır (Einstein ve ark., 1957; Hass ve ark., 1960; Smith ve ark., 1972).

Güneş ışığına yetersiz maruz kalma, diyetle yetersiz alım, malabsorbsiyon sebebiyle D vitamini eksikliği ortaya çıkabilmektedir. D vitamini eksikliğinde, kardiyovasküler hastalıklar, kronik kas ve iskelet ağrıları, raşitizm, osteoporoz, obezite, Tip I ve Tip II Diyabetes Mellitus (DM), mikroalbuminüri, bazı kanser türleri ve otoimmün hastalıklar gibi problemler ortaya çıkmaktadır (Autier ve ark., 2014). D vitamininin toksisitesine az rastlanmaktadır. D vitamini tedavisi kolay, güvenli ve ucuzdur. D vitamini günümüzde artık birçok hastalığın tedavisinde de yer alan bir vitamindir.

Kedilerde günlük D vitamin ihtiyacı 20-100 I.U/ Kg.dır (Herrick, 1971; Jatt, 1964). Bazı kayıtlarda D vitamini gereksinimi daha fazla olarak kaydedilmiştir (Altan, 1973). D vitamini kemiklerin gelişmesinde çok önemli olup, ultraviyole ışınlarının etkisiyle deri altında sentezlenebilir (Herrick, 1971).

Bugüne kadar FeHV-1 ile enfekte kedilerde vitamin D düzeyleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada FeHV-1 ile doğal enfekte kedilerde vitamin D düzeyleri ölçülerek hasta olan hayvanlar ile sağlıklı olan hayvanlardaki miktarlarının karşılaştırılması ve bu vitaminin eksikliğinin hastalığın oluşumundaki olası rolünün araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etiyoloji

FeHV-1, Herpesviridae familyasının, alphaherpesvirinae altfamilyasının varicellovirus genusunda yer alan DNA'lı bir vürustür. Zarflı, yaklaşık 150 nm çapında kübik simetrik viriona sahiptir. Genom çift iplikcikli linear DNA yapısındadır (Hamano ve ark., 2003; Hamano ve ark., 2004; Najafi ve ark., 2014; Sun ve ark. 2014). Etken, ilk olarak 1958 yılında üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren yavru bir kediden izole edilmiştir. İzole edilen bu suş FeHV-1'in öncül suşu olarak belirlenmiştir (Hamano ve ark., 2004). FeHV-1 yalnızca kedi eritrositlerini aglutine eder. Herpesvirusların konakçı seçiminde genellikle virus ile kırmızı kan hücreleri arasındaki ilişki etkili olur (Horimoto ve ark., 1989; Nemato ve ark., 1990). Çift sarmallı DNA nükleik asidi taşıyan virionun boyutu 120–180 nm arasında değişkenlik gösterir. Bütün herpesviruslar, 12 pentavalent 150 hexavalent kapsomerden oluşan 20 yüze sahip ikosahedral bir kapsid yapısına sahiptir. Bu kapsid, nükleotidi kapsar ve kapsid tabakasının üzerinde tegument adı verilen protein yapılı bir matrix bulur. Matrix üzerinde de lipid yapıda zar tabakası bulunur (Davidson, 2010; Gaskell ve ark., 2007; Maeda ve ark., 1998; Sandmeyer ve ark., 2010). Etkenin kedigiller dışında bir rezervuarı veya alternatif konakçısı yoktur. Dezenfektanlara oldukça duyarlıdır. Virus, nemli ortamlarda 18 saat canlı kalabilirken, kuru ortamlarda 12 saat süre ile canlı kalarak enfektif yeteneğini kaybetmez (Donaldson ve ark., 1976; Gaskell ve ark., 2007; Jubb ve ark., 2016).

2.2.Epidemiyoloji

FeHV-1 enfeksiyonlarının multifaktöriyel bir karakteri vardır. Hastalığın oluşması ve şiddeti virülansa, enfeksiyonun bulaşma yoluna, hayvanın duyarlılığına, virüsün dozuna, gelişebilecek sekonder enfeksiyonlara, hayvanın yaşı ile stres ve ortam koşulları gibi birçok faktöre bağlıdır (Kawaguchi ve ark., 1995; Maggs, 2005; Stiles, 2003).

FeHV-1 nasal, oküler ve oral sekretlerle etrafa saçılmaktadır. İndirekt bulaşma kontamine alet, personel, mama ve su kapları vb. malzemeler yoluyla gerçekleşir

(Gaskell ve ark., 1982; Maggs, 2005). Enfeksiyon genellikle enfekte kediler ile direkt temas sonucu şekillenir. Aerosol bulaşma önemli bir yayılma şekli olarak kabul edilmez. Nedeni kedilerin normal respirasyonları sırasında enfekte bir aerosol meydana getirmemesidir. Ancak enfeksiyona bağlı olarak hapşırma sırasında meydana gelen damlacıklar virüsü 1-3 metre ileri taşıyabilir (Gaskell ve ark., 2007; Maggs, 2005; Povey ve ark., 1970). Akut enfekte hayvanlar ve latent persiste enfekte hayvanlar etkenin saçılmasında büyük rol oynamaktadır (Gaskell ve ark., 2007).

Kedilerin konjunktivaları ve ascendensindeki duyu nöronlarının aksonları ve epitelyum hücrelerinde hızla çoğalan etken genel olarak trigeminal ganglionlarında ömür boyu latent persiste olarak kalır. Trigeminal ganglion nöronlarında akut enfeksiyona neden olup, nöronları savunmasız kılar ve ölümle sonuçlanan vakalara sebep olabilir (Gaskell ve ark., 1982; Gaskell ve ark., 2007; Hanzell ve ark., 2012; Hickman ve ark., 1994; Maggs, 2005; Pesavento ve ark., 2014; Sussman ve ark., 1997; Tham ve ark., 1986).

Viral reaktivasyon genellikle stres durumlarından sonra meydana gelir, strese maruz kalan bir kedi virüsü saçmaya, yaklaşık 3 hafta sonra başlar (Gaskell ve ark., 2007). Bu nedenle kedinin farklı bir ortama taşınması, virusun yeni konaklara saçılmasında büyük risk oluşturmaktadır (Gaskell ve ark., 1982; Gaskell ve ark., 2007).

Diğer alfaherpesvirus enfeksiyonlarında olduğu gibi klinik olarak hastalığı atlatan kediler taşıyıcıdır (Gaskell ve ark., 1977; Gaskell ve ark., 1982).

2.3. Patogenez

Viral replikasyonu epitelyal hücrelerin olduğu dokularda şekillenmektedir. Bu dokular başlıca konjunktiva, kornea, burun ve farengeal epitel dokularıdır. FeHV-1 enfeksiyonlarında mortalite oranı düşük olup morbidite oranı ise oldukça yüksektir. Çoğu hasta kedi 10-14 gün içinde tümüyle iyileşirken şiddetli hastalık olgularında enfeksiyon kronikleşebilir (Stiles, 2003).

FeHV-1 nasal, oral ve konjunktival mukoza zarları yoluyla bulaşır (Bittle ve ark., 1971). Etkenin optimum replikasyon sıcaklığı 37 santigrat derece altıdır. İnkubasyon süresi 2 ile 6 gün arasındadır. Virus, konjunktiva ve üst solunum yolu epitelyum hücrelerinde replike olup ardından lokal nöronları enfekte eder (Ettinger ve ark., 2010).

Solunum epitelinin enfeksiyonu, nötrofilik infiltrasyon ve fibrin eksüdasyonu ile birlikte multifokal epitel nekrozuna neden olur (Crandell ve ark., 1961; Crandell, 1973; Gaskell ve ark., 2004; Hoover ve ark., 1970; Povey, 1979). FeHV-1 kedilerin pulmoner savunma mekanizmasında bozukluklara yol açar ve sonucunda hayvanlar, Feline calicivirus, Bordetella bronchiseptica, Chlamydomphila felis, Mycoplasma felis gibi bakteriyel ve viral sekonder etkenler ile koenfekte hale gelir. Enfeksiyon sırasında intranükleer inklüzyon cisimciklerine nadiren rastlanılır. Nedeni ise bu cisimciklerin hastalığın 2-7. günlerinde oluşması ve semptomların gözlenmeye başladığı evrelerde yok olmasıdır (Jubb ve ark., 2016; Küçük ve ark., 2017; Zachary, 2016).

FeHV-1'in neden olduğu viral enfeksiyonu takiben sekonder bakteriyel enfeksiyon şekillenebilir ve sekonder bakteriyel enfeksiyon hastalığın şiddetini arttırarak pnömoni, kronik rinit, sinüzitis veya konjunktivite yol açabilir (Gaskell ve ark., 2004).

2.4. Klinik Bulgular

FeHV-1 enfeksiyonu her iki cinsiyetten ve yaştan duyarlı kedilerde üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olur. Kuluçka süresi 2-6 gün arasındadır (Gaskell ve ark., 1979). FeHV-1 enfeksiyonunda ciddi semptomlar genel olarak 6 aylık yaştan küçük olan yavru kedilerde oluşmaktadır (Povey ve ark., 1969). Enfeksiyonun bulaşmasında nasal, konjunktival ve oral/orofarengeal salgılar önemli rol oynar (Povet, 1979; Thiry ve ark., 2009).

İlk belirtiler arasında depresyon, hapsirme, iştahsızlık, ateş, seröz göz ve burun akıntısı görülebilmektedir (Crandell, 1973; Gaskell ve ark., 2004; Hoover ve ark.,

1970). Salivasyon artışı da ilk klinik belirtilere eşlik edebilir. Burun delikleri ve göz kapaklarında mukopurulent akıntı ve dış kabuklanma oluşabilir. Şiddetli vakalarda dispne ve öksürük de şekillenebilir (Gaskell ve ark., 2004).

Etken üst solunum yolu ve göz epitelinde çoğalarak rhinitis ve konjunktivitis'e neden olabilmektedir. Oluşan keratitis, korneal ülserler FeHV-1 için patognomiktir. FeHV-1 ayrıca, nadiren de olsa mukozalarda erozyon ve ülserlerle seyredabilmektedir (Gaskell ve ark., 2007). Şiddetli konjunktivitis gözyaşı kanalına zarar vererek iyileştikten sonra bile kalıcı olan kronik gözyaşı akıntısına sebep olabilir (Stiles, 2003). Gözdeki ağrı sadece konjunktivit olan kedilerde bile şiddetlidir (Jones, 1998). Kornea ülserleri ve konjunktivitte oluşan ağrıya ilave olarak entropiyon da gelişebilmektedir. Entropiyon sonucu kıllar korneaya temas ettiğinden ağrı şiddetlenerek korneal sekester gelişmesine neden olur (Nasisse ve ark., 1989).

FeHV-1'in sebep olduğu solunum yolu enfeksiyonu başlangıçta yüksek ateş, depresyon, hapşıрма ve iştahsızlık ile karakterizedir. Nasal akıntılar 5-7 gün içinde mukopurulent bir hal alır. Rhinotracheitis, rhinitis ve kronik sinüsitise rastlanır ve çok ciddi olgularda pnömoni şekillenir (Ettinger ve ark., 2010).

Kedilerde, konjunktivitisin en büyük sebeplerinden biri FeHV-1'dir. Ayrıca korneal ülser, stomal keratitis, keratokonjunktivitis siccaya da neden olmaktadır (Kang ve ark., 2008; Karapınar ve ark., 2014). En yaygın okuler semptomu korneada epitel ülserasyon ve keratitis ile birlikte seyreden konjunktivitistir (Thomasy ve ark., 2016).

Duyarlı olan kedi popülasyonlarında morbidite yüksek seyrederken mortalite oranı düşük seyreder. Genel olarak 10-14 gün içerisinde güçlü bir immun yanıt oluşur ve hastalık iyileşir fakat virus %80 oranında trigeminal ganglionlarda latent olarak kalır (Jubb ve ark., 2016; Ohmura ve ark., 1993; Vögtlin ve ark., 2002). FeHV-1 primer enfeksiyondan sonra sensorik nöronların ganglionlarında yaşam boyu latent kalabilmektedir. Latent enfekte kediler virüsü saçabilirler (Gaskell ve ark., 2007).

2.5. Teşhis

FeHV-1 enfeksiyonunun tanısında serolojik, virolojik ve moleküler teknikler kullanılmaktadır (Di Martino ve ark., 2007). Primer enfeksiyonlu kedilerde viral ajanların saptanması için yeterli miktarda virus saçılımı olmasına rağmen bu saçılım sırasındaki klinik bulguların son derece kısıtlı olması kesin teşhisi zorlaştırmaktadır (Maggs, 2005). Bu nedenle organizmanın immunolojik cevabını ortaya koyan ELISA (EnzymeLinked Immunosorbent Assay) ve immunfloresan antikor testi benzeri testler ile virus izolasyonu ve moleküler yöntemler enfeksiyonun teşhisi için kullanılabilir. (Gould, 2011; Maggs, 2005).

Konjunktival, korneal, nazal yüzeylerden dakron veya pamuk swablar ile alınan örnekler soğuk zincire uygun biçimde, hızlı bir şekilde ve transport vasatları içerisinde kontrol laboratuvarına getirilmelidir (Gould, 2011; Maggs, 2005; Storey ve ark., 2002).

Enfeksiyonu takip eden 24 saatten daha kısa sürede oropharangeal ve nasal bölgelerden alınan swablarda etkene rastlanabilir (Gaskell ve ark., 2007; Maggs, 2005).

Enfeksiyonun direkt teşhisi için virus izolasyonu önemli bir tanı metotudur. Fakat etkenin hücre kültüründe üretilmesi uzun zaman aldığı için dezavantaj olarak kabul edilir (Gould, 2011).

İmmun floresan antikor testi uygulamak için toplanan örnekler, korneal kazıntı veya biyopsi ile elde edilir. Elde edilen örnekler, hücre yüzeyindeki FeHV-1 epitoplarına özgü floresan boyalarla boyanmış bir konjugat ile reaksiyona sokulur ve sonuçlar floresan mikroskoplarında incelemeye alınır (Bestmann- Smith ve ark., 2002; Maggs, 2005; Maggs ve ark., 1999).

FeHV-1 enfeksiyonlarının tanısında serolojik testlerde başvurulur. Günümüzde serolojik testler daha çok kedilerin immun durumunun araştırılmasında kullanılmaktadırlar (Lappin ve ark., 2002; Maggs, 2005; Maggs ve ark., 1999).

2.6. Tedavi

FeHV-1 enfeksiyonunun antibiyotikler ile tedavisi mümkün değildir. Fakat, semptomatik tedavi uygulanabilir. Anoreksi gösteren hayvanlara, mutlaka besin ve sıvı desteği sağlanmalıdır. Dehidre olan hayvanlara damar içi veya deri altı serum (% 0,9'luk izotonik NaCl solusyonu, %5'lik dekstroz solusyonu) uygulaması yapılmalıdır. Sekonder bakteriyel enfeksiyon riskine karşı amoksisilin, enrofloksasin ve tetrasiklin gibi etken maddeleri içeren antibiyotik grupları kullanılabilir. Keratitis, keratokonjunktivitis ve konjunktivitis gibi klinik semptomların tedavisi için oftalmik antibiyotikler uygulanabilir. Kronik enfekte hayvanlarda sistemik kullanılacak kortikosteroidler reenfeksiyon riskini ortaya çıkardığı için kontraendikedir. Ayrıca oftalmik kortikosteroidler de ülseratif keratitise yol açabilirler (Ettinger ve ark., 2010; Tilley ve ark., 2008).

FeHV-1 enfeksiyonunun tedavisi için invitro ortamlarda geliştirilmiş çok sayıda antiviral ajan bulunmaktadır. Başlıcaları arasında, nükleosit veya nükleotid analogu olarak idoxuridin, viderabin, trifluridin, sidofovir; Purin analogu olarak asiklovir, gansiklovir, valgansiklovir, pensiklovir, famsiklovir sayılabilir (Maggs, 2005; Nasisse ve ark., 1989).

Tedavide antiviral ilaçların yanında lizin, interferon, lambda-carrageenan, leflunomid ve laktoferrin gibi sınıflandırılmamış ajanlar da kullanılabilir (Maggs ve ark., 2000). İnterferonlar da enfekte hücrelerden komşu hücrelere virusun yayılmasını baskılar ve etkenin üreme döngüsünü deprese eder (Thomasy ve ark., 2016).

2.7. Prognoz

FeHV-1 genellikle taşıyıcı anne kedilerin yavrularında %30'dan fazla ölüm oranına sahip iken yetişkin kedilerde ölüm nadiren görülmektedir (Andrew, 2001).

2.8. Koruma ve Kontrol

Enfeksiyonun önlenmesi ve kontrol altına alınabilmesinde aşı uygulamaları önemlidir.

FeHV-1 prevalansı yüksek, kolay bulaşabilen ve ciddi veya ölümcül vakalara sebep olan bir enfeksiyon olduğu için aşılama en temel koruma yöntemidir (Gaskell ve ark., 2002). FeHV-1'e karşı aşılama, her yaştan kedileri kapsayan aşılama programından oluşmaktadır (Stiles, 2003).

Enfeksiyon ile mücadelede modifiye canlı aşılar ve inaktif aşılar kullanılmaktadır. Bunlar Feline Calicivirus ve Feline Panleukopenivirus ile kombine şekilde hazırlanabilmektedir (Summers ve ark., 2016). Var olan uygulama yöntemleri parenteral intranazal veya konjunktival olarak uygulanabilmektedirler. Aşılar hastalıkta görülen semptomların şiddetini azaltırlar. Ancak primer enfeksiyonu veya latent formdaki virüsün aktivasyonu ile oluşan hastalık tekrarlarını tam olarak engelleyemezler. Bazı kedilerde aşılama sonrası birkaç gün içinde klinik hastalık tablosu gelişebilir (Stiles, 2003).

FeHV-1 ve FCV aşılarının aynı anda uygulanması sonucu aşırıya bağlı olarak oluşan klinik belirtiler görülebilir (Gaskell ve ark., 2002). Attenüe FeHV-1 aşılarında reenfeksiyon riski bulunmaktadır. Özellikle deri altı yolla uygulandıklarında hastalığı indükleyebilirler, bu yüzden aşılama sonrası kedilerin enjeksiyon bölgesini yalamadıklarından mutlaka emin olunması gerekir (Kruger ve ark., 1996).

Intranazal modifiye canlı aşı uygulaması da iyi bir koruma sağlar. Nadir de olsa geçici klinik semptomların oluşmasına yol açabilir ancak uygulanmasından itibaren hızlı bir koruma sağlayan aşı 2 günde kısmi olarak koruma sağlarken 4-6 gün içinde immunité oluşturur (Gaskell ve ark., 2007; Lappin ve ark., 2006). Bu sebeple intranazal aşılar, barınaklar gibi kedi popülasyonunun ve hayvan sirkülasyonunun yoğun olduğu yerlerde kullanılmalıdır (Dawson ve ark., 2001; Gaskell ve ark., 2007).

Inaktif aşı uygulamaları, reenfeksiyon ve virus saçılımı gibi risk faktörleri bulunmadığı için oldukça güvenlidir. Gebe kedilerde uygulanmak üzere bazı inaktif aşılar üretilmiştir. Gebelikte uygulanan bu aşılar yavruların da korunmasında önemli rol oynamaktadır (Gaskell ve ark., 2007).

Avrupa Birliği ülkelerinde FeHV-1'e karşı aşı uygulamaları yılda 1 kez yapılmaktadır. Ancak ABD'deki bazı bilimsel otoriteler, aşılama ya da bağışıklama vb. yan etkiyi de göz önünde bulundurarak ilk aşından sonra üç yılda bir rapelinin yapılmasını önermişlerdir. Ev kedileri, FeHV-1'e karşı mutlaka düzenli olarak aşılanmalı, kediler belli bir süre hayvan pansiyonu gibi risk faktörü yüksek bir yerde barındırılacaksa aşının her yıl yapılan rapel uygulaması kesinlikle aksatılmamalıdır. Hijyen, bakım ve besleme şartlarının iyi olması da çok önemlidir (Richards ve ark., 2006).

2.9. D Vitamini

2.9.1. D Vitaminin Yapısı ve Fonksiyonu

D Vitamini'nin 2 farklı fonksiyonu vardır (Özkan ve ark., 2009):

1. Bazı dokularda lokal bir sitokin olarak parakrin veya otokrin etkileri vardır. Organizmayı enfeksiyöz etkenlerden koruyan D vitamini monosit ve makrofajlardan da sentezlenir.

2. D Vitamini'nin bir diğer işlevi ise daha sonraki ileri gelişim sonucunda dolaşımda bir hormon benzeri etki göstermesidir. Dolaşımda yetersiz miktarda bulunması durumunda PTH yoluyla böbrekleri uyarır ve bunun sonucunda $1,25(\text{OH})_2$ 'ün üretimi artarak dolaşımdaki normal düzeyleri sağlar.

D vitamini, yağda çözünen vitaminler grubunda yer alır. Hormon benzeri fonksiyonlara sahip bir sterol olup kalsiferoller olarak adlandırılırlar. D vitamini etkisi gösteren en önemli iki bileşik; kolekalsiferol (D3 vitamini) ve bitkisel kökenli olan ergokalsiferol (D2 vitamini)'dür (Öngen ve ark., 2008). D3 vitamini aktif olması için vücutta dönüştürülmesi gerekir. D vitamininin aktif formu $1,25$ dihidroksikalsiferol'dür (Glerup ve ark., 2000). Kolekalsiferol ve ergokalsiferol benzer yolla metabolize edilirler (Göçoğlu, 2010; Hatun ve ark., 2003). Kolekalsiferol (vit D3) 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride, 7-dehidrokolesterol'den yapılmıştır (Glerup ve ark., 2000; Holick, 2005). Kolekalsiferol doğal bir D vitaminidir ancak ergokalsiferol bitkisel kaynaklı olup ergosterolün

morötesi ışınlarla maruz kalması sonucu oluşan bir vitamindir. Fakat doğada nadiren bulunur. D2 vitamininde kimyasal olarak karbon 22 (C22) ile karbon 24 (C24) arasında çift bağ ve ayrıca karbon 24'te (C24) ise metil grubu bulunur. Bu özellikler ile D3 vitamininden ayrılır. Bu yüzden D2 vitaminin biyolojik etkinliği D3 vitaminine göre 3-10 kat daha azdır (Armas ve ark., 2004; Bikle, 2007). D vitamini vücutta sentezlenebilir. Deri altında bulunan 7-dehidrokolesterol güneş ışığına ya da UV ışığa maruz kalma sonrası D3 vitaminine dönüşür (Holick, 2005). Bitkisel yağlarda bulunan ergosterolde D2 vitaminine dönüşür. D vitaminlerinin aktif şekilleri koenzim değildir ve genel olarak DNA'ya etki ederek bazı proteinlerin ortaya çıkmasıyla etkinlik gösterirler. D vitamini parathormon ile beraber organizmanın kalsiyum ve fosfor dengesini düzenler. Kalsiyum insanlarda ve hayvanlarda oldukça önemlidir. Hayvan vücudunun %1.4-2.6'sını kalsiyum oluşturur. Hayvanlar süt verdikleri, gebe kaldıkları, gelişme gösterdikleri dönemde çok fazla kalsiyuma ihtiyaç duyarlar. Metabolizmada oluşan kalsiyum ihtiyacı parathormonun salgılanmasına sebep olur (Hatun ve ark., 2003). D vitamini eksikliğinde alınan kalsiyumun %10-15'i emilirken D vitamini normal seviyelerde olanlarda bu değer %30-80 düzeyine ulaşmaktadır (Ataş ve ark., 2008). Kalsiyum ile beraber P (fosfor)'da belli bir denge içerisinde vücuda alınmalıdır. 1,25 dihidroksi vitamin D3 duodenumdan Ca, ileumdan P emilimini artırır. (Öngen ve ark., 2008). D vitamini bazı kanser türlerine karşı karşı koruyucu etki de göstermektedir (Dadalı, 2010). Ayrıca tüberküloz, hiperparatiroidizm, koroner arter hastalığına karşıda engelleyici etki gösterebilmektedir (Talapatra ve ark., 2010; Wang ve ark., 2008; Wilkinson ve ark., 2000).

2.9.2. D Vitaminin Metabolizması

D2 ve D3 vitaminleri yağda çözünen vitaminler oldukları için yağ dokusunda, deri, karaciğer, bağırsak gibi birçok dokuda esas olarak bulunduğu gibi kaslarda da bulunmaktadır. D vitamininin tüm şekilleri serumda D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanarak taşınırken sadece %1-3'ü serbest halde bulunur (Heaney ve ark., 2009; Özkan ve ark., 2011). D vitamini DVBP ile vücutta ilk olarak karaciğere taşınır. Karaciğerde bulunan sitokrom P450 enzimleri (sitokrom P450 27A1) D vitaminini 25-hidroksivitamin D (25 (OH) D) haline gelir. Yarı ömrü 10 gün – 3 hafta arasındadır

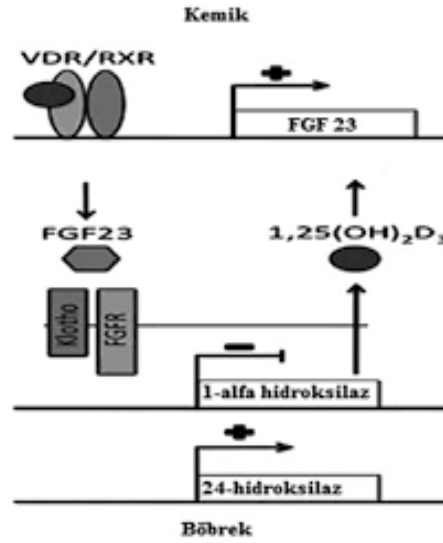
(Mawer ve ark., 1971; Öngen ve ark., 2008; Vicchio ve ark., 1993). Bu yapı aynı zamanda vücuttaki D vitamini düzeyini de yansıtır. D vitamini sentezindeki görevli en önemli enzim ise 25-hidroksilazdır (Holick, 2005; Özkan ve ark., 2011; Wilkinson ve ark., 2000).

D vitamini yağda eriyen sekosteroid bir prehormondur. Epidermiste bulunan ProV biyolojik olarak aktif değildir. İnaktif olan ProV, 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle epidermisin stratum spinosum ve stratum bazalis katmanlarında enzimatik olmayan bir yolla inaktif olan PreV'e fotolize edilir (Holick, 1994). Derideki PreV non enzimatik yolla termal izomerizasyona uğrar ve V'e dönüşür (Holick, 2008). Bu reaksiyon 2- 3 gün içinde ihtiyaç tamamlanır ve sentezlenen V dolaşıma katılır. Derideki dermoepitelyal birleşme bölgesi çevre ısısından fazla etkilenmemekle beraber ısısı genellikle sabit olduğu için ve bununla birlikte ısısı genelde sabit olduğu için PreV'nin V'e dönüşümü için gerekli termal izomerizasyon reaksiyonu çevre ısısından etkilenmemektedir. PreV termal enerjiye ve UVR'e karşı hassasiyet göstermektedir. Uzun süre güneş ışığına maruz kalma durumunda ise fotoizomerizasyon ile fazla miktarda VD yapımı engellenmektedir (Alkan, 2009). İnaktif halde olan VD'ler dolaşım sistemi vasıtasıyla karaciğerin parankiminde 25 hidroksilaz enzimiyle inaktif halde bulunan 25 hidroksivitamin (25OH)'e dönüşürler. 25 hidroksivitamin karaciğerde çok fazla depolanmaz ve hızlı bir şekilde dolaşıma geçer. VD'nin serumda yarı ömrü ortalama olarak 12-19 gündür. 25 hidroksivitamin daha sonra böbreklere gelir ve burda mitokondriyal CYP27B1 hidroksilaz (1 alfa hidroksilaz enzimi) tarafından aktif bir hormon olan 1,25(OH)₂'e dönüştürülür. 1 alfa hidroksilaz enzimi sadece böbrekte bulunmaz diğer pek çok organda birçok bulunur ancak sadece böbrekte bulunmaz. Böbrek haricinde 1 alfa hidroksilaz enziminin bulunduğu organlar Tablo 2.9.2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.9.2.1. Böbrek dışı dokularda 1 alfa hidroksilaz enzimi (Taşkapan, 2015).

Doku	mRNA	Protein	Enzimatik Aktivite	Kaynak
Kolon	+	+	+	Bises ve ark.
Dendritik hücreler	+	-	-	Adorini ve ark.
Endotel hücreleri	+	+	+	Zehnder ve ark.
Beyin	-	+	-	Eyles ve ark
Meme	+	+	+	Segersten ve ark.
Pankreas	+	+	+	Townsed ve ark.
Parathormon	+	+	+	Evans ve ark.
Plasenta	+	+	+	Segersten ve ark
Prostat	+	+	+	Ma ve ark
Deri, keratinositler	+	+	+	Bikle ve ark.

D vitamini böbreklerde üretiminin sonrasında kemik dokuda fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) sentezini uyararak osteokalsin hormonunun sentezinide uyarır. Dolaşımdaki 1,25(OH)₂ düzeyi, dolaşımdaki 25OH düzeyi ile yakından ilişkilidir (Trang ve ark., 1998). VD eksikliğinde gıda ile alınan Ca'un bağırsaklardan yalnızca %10–15'i, fosforun ise %60'ı emilmektedir (Sözen, 2011). D vitamini reseptörleri vücutta 30'dan fazla dokuda bulunur. D vitamini ayrıca insülin, renin, katelisinidin üretimi, sitokin salınımı, kardiyomiyositlerle vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve büyümesinden sorumlu 200'e yakın genide regüle etmektedir. (Deluca ve ark., 2001).



Şekil 2.9.2.1. FGF 23 ve vitamin D sentezi (Özkan ve ark., 2011).

2.9.3. D Vitaminin Kaynakları

Kedi ve köpekler kutanöz D vitamini sentezi yapamadıklarından dolayı ihtiyaçlarını gıda ile karşılamak zorundadırlar. Aşağıdaki tabloda bazı gıdalardaki D vitamini miktarları belirtilmiştir;

Tablo 2.9.3.1. Gıdalardaki D Vitamini Düzeyleri (Anonim 1, 2021).

Gıda	Porsiyon	Vitamin D IU
Morino Balığı Yağı	1 Yemek Kaşığı	1360
Somon, Pişmiş	100 gr	360
Orkinos, Pişmiş	100 gr	345
Tuna Balığı, Konserve	85 gr	200
Sardalya, Konserve	50 gr	250
Portakal Suyu	225 gr	100
Süt	1 Bardak	98
İşlenmiş tahıl	1 Bardak	40
Yumurta Sarısı	1 Adet	20
Karaciğer, Sığır, Pişmiş	100 gr	15
Peynir	30 gr	12

Alınan hiçbir gıda günlük D vitamini ihtiyacını sağlayacak kadar vitamin içermez (Ataş ve ark., 2008; Fletcher ve ark., 2002). Bu sebepten dolayı yeterli miktarda ve sürede güneş ışığına maruz kalmak önemlidir (Glerup ve ark., 2000).

2.9.4. D Vitamini Yetersizliği

Hayvanlarda gıdanın kuru maddesinde kilogram başına 100-500 IU D vitamini bulunması yeterlidir. Ancak gebelikte ve yüksek verimli hayvanlarda D vitamini ihtiyacı daha fazladır. D vitamini eksikliğinde raşitizm meydana gelir. Hayvanın yaşı arttıkça osteomalasi gelişir (Wharton ve ark., 2003). Bağırsaklardan Ca emilimi yetersiz olduğu durumlarda, parathormon düzeyi artmakta ve bu hormonun etkisi ile de 1-hidroksilaz enzimi aktive olmakta ve 1,25 dihidroksi vitamin D3'nin dolaşımdaki seviyesi yükselmektedir. Bunun sonucunda D vitamini etkisi ile kemiklerden Ca mobilizasyonu şekillenir ve kemiklerde mineralizasyon bozularak raşitizm gelişir (Hatun ve ark., 2003; Need, 2006). Raşitizmde görülen huzursuzluk, kas tonusunda azalma, iskelet ağrıları, yürümede aksama, büyümede gerileme gibi klinik bulgular görülmektedir (Öngen ve ark., 2008). D vitamini yetersizliği olan kedi ve köpeklerde paratroid bezi hiperplazisi, sindirim sisteminde yaygın hemorajiler ve görme bozuklukları bildirilmiştir. İnsanlarda ise Tip 1 diyabet, multiskleroz, romatoid artrit, osteoartrit, Crohn hastalığı, çeşitli kardiyovasküler hastalıkların insidensinde artış saptanmış bazı kanser türlerinin görülme sıklığındaki artış D vitamini yetersizliği ilişkilendirilmiştir (Mutlu ve ark., 2011). Güneşten korunma, giyim tarzları, iklim D vitamini eksikliğine neden olan faktörlerdir. Yenidoğanlarda D vitamini eksikliği sık görülür. Ayrıca kronik böbrek hastalığı, nefrotik sendrom, karaciğer yetmezliği, steroid ve rifampisin kullanımı, cildin pigmentasyonu, genetik farklılıklar, yaşlılık, inflamatuvar bağırsak rahatsızlıkları, obezite, magnezyum eksikliği D Vitamininin sentez, emilim ve metabolizmasını etkileyen faktörler arasında bulunmaktadır (Nicholson ve ark., 2012).

2.9.5. Hayvanlarda D Vitamini İntoksikasyonu

D vitaminin yetersiz miktarda alındığı durumlarda birçok probleme sebep olmakla birlikte karşılaşıldığı gibi fazla alındığı durumlarda da toksikasyon

oluşabilmektedir. Güneş ışığına maruz fazla kalındığında oluşan previtamin D3'ün büyük bölümü lumisterol ve takisterol olarak vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Fakat gıdalarla veya ilaç olarak ihtiyaç duyulandan fazla D vitamini alındığı durumlarda, D vitamini zehirlenmesi olabilmektedir.

Tablo 2.9.6.1. Tolere edilemeyecek kadar fazla D vitamini alındığında oluşabilecek sorunların sistemlere göre sınıflandırılması (Jones, 2013).

Gastrointestinal	-Bulantı ve kusma -Anoreksia, abdominal ağrı -Azalmış barsak hareketleri, kabızlık
Renal	-Büyüme geriliği, pankreatit, peptik ülser -Polidipsi, poliüri, dehidrasyon ve ateş -Hematuri, hipernatremi, hypomagnezemi, hipokalemi -Nefrolitiyazis, nefrokalsinozis, distal renal tubuler asidozis -Nefrojenik diabetes insipitus, kronik intestinal nefritis
Merkezi sinir sistemi	-Akut ve kronik renal yetmezlik -Hipotoni, parestezi -Derin tendo refleksinde azalma, başağrısı -Konvilzyon, felç, serebral vazospazm -Meziyal temporal sklerozis, apati, letarji, uyşukluk, koma -Psikolojik rahatsızlıklar(ankiyeste, psikozis, halüsinasyon, depresyon)
Kardiovasküler	-Aritmi, bradikardi (QT aralığında kısalma, QRS kompleksi -PR ve ST aralığı-T ve U dalgasında uzama) -Kalp kapakçıkları, koroner arter ve myokardiyel liflerde Ca birikimi -Hipertansiyon -Kardiyomiyopati -Kardiyak arrest
İskelet-Kas sistemi	-Kas zayıflığı -Kemik ağrısı -Osteopeni/osteoporosis -Uzun kemiklerde kalsifikasyon -Osteopetrozis
Gözler	-Band keratopati -Konjuktival kalsifikasyon -Metastatik kalsifikasyon
Deri	-Kaşıntı

2.9.6. Hayvanlarda D Vitamini

Hayvanlarda bazı türlerde özellikle kedi ve köpeklerde kutanöz D vitamini salınımı yok denilecek kadar azdır. Kedi ve köpekte 7-dehidrokolestrolden yeterli miltarda D vitamini oluşmamaktadır. Bu yüzden ihtiyaç duydukları D vitaminini dışardan gıdalarla hazır almak zorundadırlar. İlk kez 1918 yılında köpek, kedi ve ratlarla yapılan bir çalışmada rat, kedi, köpek derileri UV ışınına maruz bırakılmış ve oluşan fazla D vitamini düzeyleri ölçülmüştür. Kedi ve köpek derisinde D vitamini üretimi rat derisi ile kıyaslandığında yok denecek kadar az olmuştur (Mellanby, 1919).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma süresince serum plazma veya tam kan örneğinde 25(OH)D seviyelerinin kantitatif olarak saptanması için üretilmiş test kitleri (Savant, Beijing Savant Biotechnology Co, Ltd 25-OH-D) kullanıldı. Ölçümler Savant flöresan immunoassey cihaz ile kromotografik yöntem kullanılarak gerçekleştirildi.

3.1. Hayvan Materyali:

Antalya’da bulunan serbest veteriner kliniklerine getirilen sahipli kediler çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada yavru ve yetişkin 21 gün içinde FeHV-1 aşısı yapılmamış kediler kullanılmıştır. Kedi sahiplerinden hasta onam formu alınmıştır.

3.2. FeHV-1 ile Enfekte Kedilerin Belirlenmesi

FeHV-1 şüpheli kedilere (üst solunum yollarında hırıltılı, kilo kaybı, halsizlik, durgunluk, ateş, öksürük, gözlerde akıntı, salivasyon) FHV Ag (Feline Herpes Virus) ve FCV Ag (Feline Calicivirus) hızlı test kitleri önerilen prosedürlerine uygun olarak uygulandı. Testler sonucunda kasette çift çizgi olan örnekler pozitif olarak kabul edildi ve sadece FHV Ag yönünden pozitif FCV Ag yönünden negatif olanlar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu ise bütün testlerde negatif olan kedilerden oluşturuldu. Çalışmada FHV şüpheli klinik semptom göstermeyen ve FHV Ag ile birlikte FCV Ag pozitif olan kediler çalışmaya dahil edilmedi.

1. Kontrol Grubu (10 Sağlıklı Kedi)
2. Deneme Grubu (20 FHV Ag Pozitif Kedi)

3.3. Klinik Muayeneler

Kliniğe getirilen FeHV-1 şüpheli klinik bulgular taşıyan kedilerin anamnez bilgileri, yaş, cinsiyet, ırk ve kaç gündür hasta olduğuyula ilgili bilgileri kayıt altına alındı.

3.4. Laboratuvar Analizleri

3.4.1. Kan Örneklerinin Alınması

Tüm gruptaki kedilerin kan örnekleri vena cephalica antebrachii'den jelli pıhtı aktivatör tüplere alındı. Tüpler santrifüj edildi ve serum örnekleri hazırlandı. Hazırlanan serum örnekleri 25-OH-D3 ölçümü yapılmaya kadar -20 derecede saklandı.

3.4.2. Savant (Floresan İmmunoassay Cihazı) Vitamin D Ölçümü Muayene Metodu

1- Ölçümlerin hemen öncesinde test stribi oda sıcaklığına getirilerek ve testin gerçekleştirileceği masanın üzerine yerleştirildi.

2- Cihaz kimlik kartı çıkarılarak, uygun pozisyonda analizatöre yerleştirildi. Böylelikle kart üzerinde bulunan standart eğri bilgileri sistem tarafından okunarak kayıt altına alınmış oldu. Her 10 testte bir kez okutma gerçekleştirildi.

3- 30 mikrolitre kedi kan örneği ile eşit miktarda 25(OH)3 ayırıcı ile karıştırıldı.

4- Her bir test kiti içerisinde bulunan sıvı reaktif 60 mikrolitre pipete edildi. Oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi. Ardından kontrol çizgisi görüldükten sonra savant 100 analizatörünün (beijing) içerisine yerleştirilerek test edildi. Cihaz, ölçümleri otomatik olarak gerçekleştirilmiş olup her bir örnekteki konsantrasyonu belirlemiştir.

3.4.3. Savant (Floresan İmmunoassay Cihazı) 25-OH-D3 Test Kiti Çalışma Prensipleri

Araştırmada, yarışmalı reaksiyon prensibine dayalı metod ile ölçüm yapılmıştır. Önceden işaretlenmiş ve 25(OH)D tam antijeninin nitrosellüloz membran

üzerine kaplanması ile elde edilmiş olan ayraç, test kitleri için uygun yere yerleştirilmiştir. Daha sonra kontrol çizgisi olarak anti-rabit immunoglobulin G monoklonel antikorlarının nitrosellülöz membran üzerine yerleştirilmiştir. Bunun ardından latex flöresan mikrosfer üzerinde fare anti 25(OH) D monoklonel antikor ve tavşan Ig G leri işaretlenerek yerleştirilmiştir. İçerik cam fiber membran üzerine sıkılarak ardından işaretlenerek kurutulmuştur. Test kiti içerisinde yer alan önceden işaretlenmiş antikor, donöre ait kanda bulunan 25(OH)D antijeni ile birleşerek yarışmalı zarf antijenini oluşturmuştur. Test çizgisi ve kontrol çizgisi ile birleştirilen biyobelirteç belirli yoğunlukta optik sinyallere işaret etmektedir. T/C (test çizgisi sinyalinin kontrol çizgisine oranı) örnek konsantrasyonu ile negatif ilişkide standart eğriyi oluşturmaktadır. Böylece örneğe ait konsantrasyon belirlenmektedir.

3.4.4 İçerik

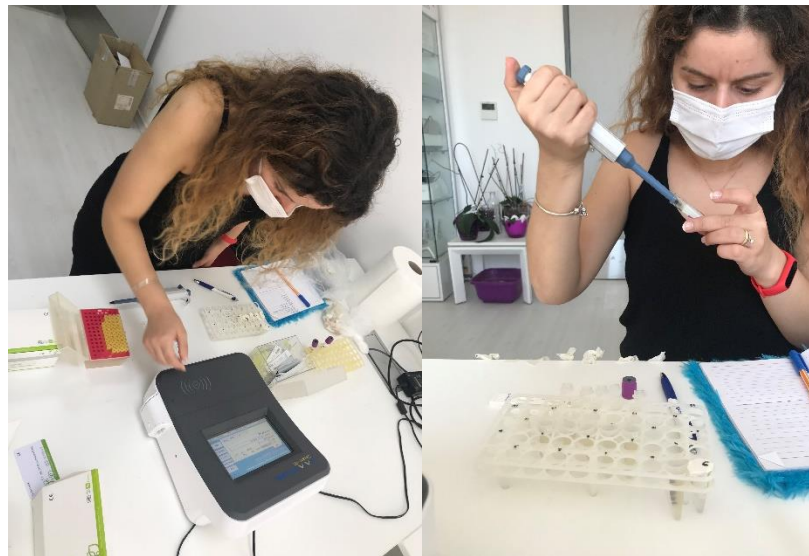
Tablo 3.4.4.1. 25(OH) seviyelerinin saptanmasına yönelik analiz yöntemi.

Bileşen	Ana Bileşen
Test Şeridi	25(OH)D tüm antijeni Keçi anti-rabit Ig G
	25(OH)D monoklonal antikor Tavşan Ig G
	Latex florsent mikroferes NC membran
	Cam selluloz membran Emme kâğıdı
	Naylon kılıf
Kurutucu Madde	Silika Jel
IC kart	IC kartı içerisindeki bilgiler; proje ismi, grup sayısı ve standart eğri. Standartların konsantrasyonları 0, 5, 15, 30, 60, 120ng/mL.

*IC kart: cihaz kimlik kartı



Şekil 3.4.4.1. 25 (OH) D3 analizinde kullanılan Savant flöresan immunoassey cihaz ve 25- OH-D (Florasın immuno kromatografi, Beijing Savant Biotechnology Co, Ltd) test kiti.



Şekil 3.4.4.2. Araştırmacı analiz aşamasında görülmekte.

3.4.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel karşılaştırılmasında istatistiksel paket yazılım (Minitab 16.1.1, 2011) kullanıldı. Veriler yapılan normalite testi sonucu normal dağılım göstermediğinden, non-parametrik Mann-Whitney istatistiksel analiz yöntemi uygulandı.



4. BULGULAR

Çalışmada kullanılan FeHV-1 ile enfekte kedilerin yaşları minimum 1,5 ay maksimum 3 ay ve bu grup 11 dişi ve 9 erkek kediden oluşmuştur. Kontrol grubunda yer alan kedilerin yaşları ise minimum 1,5 ay maksimum 7 ay iken bu grup 3 erkek ve 7 dişi kediden oluşmuştur.

4.1. Klinik Bulgular

Çalışmada klasik rhinotracheitis, rhinitis, kronik sinüsitis, korneal ülser, stomal keratitis, keratokonjunktivitis sicca olan kedilerden swap örnekleri alınarak FHV Ag hızlı test kitleri önerilen prosedürlerine uygun olarak uygulandı. Bu amaçla FHV Ag yönünden pozitif, FCV Ag yönünden negatif olan 20 adet kedi çalışmaya dahil edildi. FeHV-1 pozitif olan kedilerde yüksek ateş, durgunluk, iştahsızlık, depresyon, hapşıрма, konjunktivitis belirlendi.

Tablo 4.1.1. Hasta ve Kontrol Grubunda Vitamin D düzeyleri

	Kedi Sayısı	Median	
Kontrol	N:10	64,70	P: 0.0112
Hasta	N:20	33,30	P<0,005



Şekil 4.1.1. FeHV-1 pozitif bir kedide burun ve göz kapaklarında seröz akıntı.



Şekil 4.1.2. FeHV-1 pozitif bir kedide göz kapaklarında mukopurulent akıntı.



Şekil 4.1.3. FeHV-1 pozitif bir kedide korneada epitel ülserasyon ve keratitisi ile birlikte seyreden konjunktivitis.

5. TARTIŞMA

FeHV-1 kedilerde üst solunum yolunu ve gözleri etkileyen enfeksiyöz bir ajandır (Maggs, 2005; Stiles, 2003). Kedilerdeki üst solunum yolu hastalıklarının %50-75' inin sebebinin FeHV-1 olduğu ileri sürülmektedir (Townsend ve ark., 2013). Geçmiş yıllarda yapılmış pekçok araştırmada evcil ve vahşi kedi popülasyonlarında FeHV-1 prevalansı gösterilmiştir (Di Martino ve ark., 2007). FeHV-1 için aşılamanın, enfeksiyona karşı tam korunma sağlamamasına karşın, virusun saçılım süresi ile saçılan virus miktarını azalttığı ve prognozu olumlu yönde etkilediği bilinmektedir (Maggs, 2005; Weigler ve ark., 1997). Bu sebepten dolayı kedi popülasyonun fazla olduğu ve kedi doğumlarının kontrol edilemediği alanlarda, rutin aşılama ile popülasyon bağışıklığı düzeyinin artırılması ve dezenfeksiyon gibi uygulamaların, enfeksiyonu tamamen ortadan kaldırmaya da bulaşma hızındaki artışın sınırlandırılmasına katkı sağlayabileceği bilinmektedir (Berger ve ark., 2015). Ayrıca, önceden yapılan birçok araştırmada FeHV-1 enfeksiyonunun diğer viral ve bakteriyel etkenlerle koenfeksiyonlara yol açtığı da rapor edilmiştir (Berger ve ark., 2015; Burns ve ark., 2011; Filoni ve ark., 2012; Litster ve ark., 2015).

Geçmiş yıllardaki pek çok araştırmaya göre, D vitamini hormonal fonksiyonların gerçekleşmesini sağlayan bir grup steroldür. D vitamini, vitamin metabolizmasının dışında vücutta hayati fonksiyonlar için de oldukça önemli bir yere sahiptir (Dusso ve ark., 2005; Holick, 2008; Jussila ve ark., 2013).

D vitamininin birçok farklı hastalık ve inflamasyonla da ilişkisi vardır. Yangı hücrelerinde VDR'nin bulunması D vitamininin bağışıklık sistemi üzerinde etkisinin önemini de açıklayabilir. D vitamininin yetersizliği durumlarında T hücre cevabında azalma şekillenir (Nicholson ve ark., 2012). D vitamini, T hücrelerin yanıtı ve gelişmesi üzerine doğrudan etkili olduğu görülmektedir (Ulitsky ve ark., 2011). T hücrelerinden; Th1 (T1 yardımcı), proinflamatuvar sitokin üretimini uyarmakta ve güçlü bir immun cevap oluşmasını sağlamaktadır. Th2 (T2 yardımcı) ise antiinflamatuvar sitokinlerin salınmasında görev alır (Özkan ve ark., 2011; Raman ve ark., 2011). D vitamini, Th1 hücrelerinin çoğalmasını engeller ve interferon gama ile birlikte interlökin-2 benzeri proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunun baskılamasına neden

olur (Lim ve ark., 2005; Nerich ve ark., 2011). Proinflamatuvar sitokinler pek çok hastalığın da patogeneğinde büyük rol oynamaktadır (Hassan ve ark., 2013; Özkan ve ark., 2011).

Kedilerde düşük D vitamininin olası nedenleri arasında; az veya azalmış diyet ile alımı ve bazı ilaçların etkileri sayılabilir. Glukokortikoidler gibi bazı ilaçlar insanlarda D vitamini metabolizmasını etkiler iken köpeklerde D vitamini metabolizmasını değiştirmedeği gösterilmiştir. Bununla birlikte yaygın olarak kullanılan birçok ilacın kedilerde D vitamini metabolizmasını etkileyip etkilemediği belirsizdir ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Kovalik ve ark., 2012a). Ayrıca bazı çalışmalarda D vitamininin negatif bir akut faz reaktanı olabileceği öne sürülmüştür (Waldron ve ark., 2013).

Kedilerde yapılan çalışmalar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, gastrointestinal lenfoma ve mikobakteriyel enfeksiyon gibi hastalıklarda düşük serum 25(OH)D düzeylerini gösterse de, kedilerde D vitamini düzeyi ile hastalık prognozu arasındaki ilişki hakkında az şey bilinmektedir (Lalor ve ark., 2012, 2014). 25(OH)D'nin düşük serum konsantrasyonları hasta kedilerde artan ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Titmarsh ve ark., 2015). Ayrıca, düşük D vitamini seviyesinin, köpeklerde atopik deri hastalığında prednizolon tedavisine daha zayıf yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kovalik ve ark., 2012b).

FIV ile enfekte kedilerin sağlıklı kontrol grubundaki kedilerden önemli ölçüde daha düşük D vitamini seviyesine sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak FIV ile enfekte kedilerde D vitamini seviyeleri ile uzun vadedeki prognoz arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması önerilmiştir (Titmarsh ve ark., 2015). Yapılan bu çalışmada da FeHV-1 ile enfekte kedilerin D vitamini düzeylerinin sağlıklı kedilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir. D vitamini metabolitlerinin bilinen immunmodülatör etkileri göz önüne alındığında Feline Herpesvirus Tip-1 enfeksiyonu ile olası düşük D vitamini seviyeleri arasında ilişki mümkündür. Ancak bu konuda ve Vitamin D seviyesinin hastalığın prognozu üzerindeki etkileri açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda kedilerde bulaşıcı hastalığa yol açan FeHV-1 ve D vitamini arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı. Önceden gerçekleştirilen farklı çalışmalara göre D vitamini edinsel bağışıklık yanıtı uyarmaktadır. Bu yanıt ile patojenlerle konakçı lehine faaliyet göstererek etkileşime girer. Ayrıca tüm bunların yanı sıra otoimmün veya yangısal bozukluklarda bağışıklık sistemi üzerinde etkileşim ile hastalık risklerini ve yan etkileri azalttığı bilinmektedir. Tez kapsamına alınan FeHV-1 ile enfekte kedilerin hiçbirisinde dışarıdan D vitamini ilavelerinin yapılmadığı öğrenildi. FeHV-1 ile enfekte kedilerde, serum vitamin D düzeylerinde kontrol grubundaki sağlıklı kedilere göre önemli oranda düşme şekillenmiştir. Sonuç olarak D vitamini eksikliğinin hastalığın oluşumu üzerine etkisi olabilir. FeHV-1 ile enfekte kedilerde veya sağlıklı olan kedilerde D vitamini seviyeleri ölçülerek eksikliği durumunda gerekli takviyelerin koruma amaçlı ve hasta olanlarda sağaltıma eklenmesinin fayda sağlayacağı söylenebilir.

D vitamini seviyesinin hastalıklara duyarlılık ve tedavi sonuçları üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların daha fazla yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

Alkan S (2009). *65 Yaş ve Üstü Bireylerde D Vitamini Düzeyi ile Düşme Riski Arasındaki İlişki.* Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Denizli, 93.

Altan Y (1973). Veteriner Genel Tedavi. *A.Ü. Vet. Fak. Yayını.*, **53**, 293.

Andrew SE (2001). Ocular manifestations of feline herpesvirus. *J Feline Med Surg.*, **3**, 9– 16.

Anonim 1. *Solar Facts and Advice.* www.solar-facts-and-advice.com (Erişim Tarihi: 02.01.2021).

Armas LA, Hollis BW, Heaney RP (2004). Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **89**, 5387-5391.

Ataş A, Çakmak A, Soran M (2008). D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*, **4**, 1-7.

Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P (2014). Vitamin D Status And Ill Health: A Systematic Review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **2(1)**, 76–89.

Berger A, Willi B, Meli ML, Boretta FS, Hartnack S, Dreyfus A, Lutz H, Hofmann-Lehmann R (2015). Feline calicivirus and other respiratory pathogens in cats with feline calicivirus-related symptoms and in clinically healthy cats in Switzerland. *BMC Vet Res.*, **11(282)**, 1-12.

Bestmann-Smith J, Boivin G (2002). Herpes simplex virus isolates with reduced adefovir susceptibility selected in vivo by foscarnet therapy. *J Med Virol.*, **67**, 88-91.

Bikle DD (2007). What's new in vitamin-D: 2006-2007. *Current Opinion Rheumatology*, **19**, 383-388.

Bikle DD (2010). Vitamin D: Newly Discovered Actions Require Reconsideration Of Physiologic Requirements. *Trends Endocrinology & Metabolism*, **21(6)**, 375-384.

Bittle JL, Peckham JC (1971). Genital infection induced by feline rhinotracheitis virus and effects on newborn kittens. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **158**, 927– 928.

Burns RE, Wagner DC, Leutenegger CM, Pesavento PA (2011). Histologic and molecular correlation in shelter cats with acute upper respiratory infection. *J Clin Microbiol.*, **49 (7)**, 2454-60.

Crandell RA, Rehkemper JA, Niemann WH, Ganaway JR, Maurer FD (1961). Experimental feline viral rhinotracheitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **138**, 191–196.

Crandell RA (1973). Feline viral rhinotracheitis (FVR). *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, **17**, 201–224.

Dadalı M (2010). The significance of Vit- D, Lycopene and dietary fat in the prevention of prostate cancer. *Turk Urology Seminars.*, **1**, 177-182.

Davidson AJ (2010). Herpesvirus Systematics. *Vet Microbiol.*, **143**, 52-69.

Dawson S, Willoughby K, Gaskell RM, Wood G, Chalmers WSK (2001). A Field Trial to Assess the Effect of Vaccination against Feline Herpesvirus, Feline Calicivirus and Feline Panleucopenia Virus in 6-Week-Old Kittens. *J Feline Med Surg.*, **3**, 17-22.

Deluca Hf, Cantorna MT (2001). Vitamin D: Its Role And Uses in Immunology. *The FASEB Journal*, **15(14)**, 2579-2585.

Di Martino B, Di Francesco CE, Meridiani I, Marsilio F (2007). Etiological investigation of multiple respiratory infections in cats. *New Microbiol.*, **30(4)**, 455-61.

Donaldson AI, Ferris NP (1976). The survival of some airborne animal viruses in relation to relative humidity. *Vet Microbiol.*, **1**, 413-420.

Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E (2005). Vitamin D. *American Journal Of Physiology Renal Physiology*, **289(1)**, 8-28.

Einstein R, Groff WA (1957). Experimental hypervitaminosis D: hypercalcemia, hypermucoproteinemia, and metastatic calcification. *Proc. Soc. exp. Biol. N.Y.*, **94**, 441-444.

Ettinger SJ, Feldman EC (2010). *Textbook of Veterinary Internal Medicine Disease of the dog and the cat*. Seventh Edition, St. Louis Missouri: Saunders Elsevier, p: 946.

Filoni C, Catao-Dias JL, Cattori V, Willi B, Meli ML, Correa SHR, Marques MC, Adania CH, Silva CR, Marvulo MFV, Ferreria Neto JS, Durigon EL, de Carvalho VM, Coutinho SD, Lutz H, Hofmann-Lehmann R (2012). Surveillance using serological and molecular methods for the detection of infectious agents in captive Brazilian neotropical and exotic felids. *J Vet Diagn Invest.*, **24(1)**, 166-73.

Fletcher RH, Kathleen M, Fairfield MD (2002). Vitamins for chronic disease prevention in adults. *The Journal of the American Medical Association*, **287**, 3127-3129.

Gaskell R, Dawson S, Radford A, Thiry E (2007). Feline Herpesvirus. *Vet Res.*, **38**, 337-354.

Gaskell RM, Gettins G, Graham SJ, Skilton D (2002). Veterinary Products Committee working group report on feline and canine vaccination. *Vet Res.*, **150**, 126-134.

Gaskell RM, Povey RC (1977). Experimental induction of feline viral rhinotracheitis (FVR) virus re-excretion in FVR-recovered cats. *Vet. Rec.*, **100**, 128–133.

Gaskell RM, Povey RC (1979). The dose response of cats to experimental infection with feline viral rhinotracheitis virus. *J. Comp. Pathol.*, **89**, 179–191.

Gaskell RM, Povey RC (1982). Transmission of Feline Viral Rhinotracheitis. *Vet Rec.*, **111**, 359-362.

Gaskell RM, Radford AD, Dawson S, Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM (2004). *Feline medicine and therapeutics*. Blackwell Publishing, p: 577–595.

Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, Charles P, Eriksen F (2000). Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of Internal Medicine*, **247**, 260-268.

Gould D (2011). Feline Herpesvirus-1: Ocular Manifestations, Diagnosis and Treatment Options. *J Feline Med Surg.*, **13**, 333-346.

Göçöğlu ŞE (2010). *Vitaminler ve Diş Gelişimine Etkileri*. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Bitirme Tezi, İzmir.

Hamano M, Maeda K, Mizukoshi K, Une Y, Mochizuki M, Tohya Y, Akashi H, Kai K (2003). Experimental Infection of Recent Field Isolates of Feline Herpes Virus Type-1. *Journal Vet Med Sci.*, **65**, 939-943.

Hamano M, Maeda K, Mizukoshi K, Une Y, Mochizuki M, Tohya Y, Akashi H, Kai K (2004). Genetic Rearrangements in the gC Gene of the Feline Herpesvirus Type1. *Virus Genes.*, **28**, 55-60.

Hass GM, Trueheart RE, Hemmens A (1960). Experimental arteriosclerosis due to hypervitaminosis D. *Amer. J. Pathol.*, **37**, 521-549.

Hassan V, Hassan S, Seyed-Javad P, Ahmad K, Asieh H, Maryam S, Farid F, Siavash A (2013). Association Between Serum 25 (OH) Vitamin D Concentrations and Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) Activity. *Medical Journal of Malaysia*, **68(1)**, 34-38.

Hatun Ş, Bereket A, Çalıköğlu AS, Özkan B (2003). Günümüzde D vitamini yetersizliği ve rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **46**, 224-241.

Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LAG (2009). Vitamin Distribution and Status in the Body. *Journal of the American College of Nutrition*, **28(3)**, 252-256.

Helen F Titmarsh, Stephanie M Lalor, Severine Tasker, Emily N Barker, Jacqueline Berry, Danielle Gunn- More, Richard J Mellanby (2015). Vitamin D status in cats with feline immunodeficiency virus. *Veterinary Medicine and Science*, **1**, pp. 72-78.

Henzell A, Brum MCS, Lautert C, Martins M, Lovato LT, Weiblen R (2012). Isolation and Identification of Feline Calicivirus and Feline Herpesvirus in Southern Brazil. *Braz J Microbiol.*, **43**, 560-568.

Herrick JB (1971). *The vitamin requirements of dogs and cats.* Veterinary Medicine, Small Animal Clinician., p: 750-752.

Hickman M, Reubel GH, Hoffman DE, Morris JG, Rogers QR, Pedersen NC (1994). An epizootic of feline herpesvirus, type 1 in a large specific pathogen-free cat colony and attempts to eradicate the infection by identification and culling of carriers. *Lab Anim.*, **28**, 320-329.

Holick MF (1994). McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D – New Horizons for the 21st Century. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **60(4)**, 619-30.

Holick MF (2005). The vitamin D epidemic and its health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **22**, 2739-2747.

Holick MF (2008). Vitamin D: A D-Lightful Health Perspective. *Nutrition Reviews*, **66(2)**, 182-194.

Hoover EA, Rohovsky MW, Griesemer RA (1970). Experimental feline viral rhinotracheitis in the germfree cat. *Am. J. Pathol.*, **58**, 269–282.

Horimoto T, Kasaoka T, Tuchiya K, Takahashi E (1989). Identification of Feline Herpesvirus Type-1 Hemagglutinin. *Jpn J Vet Sci.*, **51**, 607-612.

Jatt EJ (1964). *Feline Medicine and Surgery.* p: 63.

Jones C (1998). Alphaherpesvirus latency: its role in disease and survival of the virus in nature. *Adv Virus Res.*, **51**, 81-133.

Jones G (2013). Extrarenal Vitamin D Activation and Interactions Between Vitamin, Vitamin and Vitamin D Analogs. *Annual Review of Nutrition*, **33**, 23-44.

Jubb, Kennedy, Palmer (2016). *Pathology of Domestic Animals.* Vol. 2, Sixth Edition, St. Louis Missouri: Elsevier, p: 588.

Jussila A, Virta LJ, Salomaa V, Mäki J, Jula A, Färkkilä MA (2013). High and Increasing Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Finland with a Clear North – South Difference. *Journal of Crohn's and Colitis*, **7(7)**, 256-262.

Kang TK, Park HM (2008). Prevalence of feline herpesvirus 1, feline calicivirus and *Chlamydia felis* in clinically normal cats at a Korean animal shelter. *J Vet Sci.*, **9**, 207-209.

Karapınar Z, Dinçer E, Ataseven SV, Karaca M (2014). Feline Herpesvirus-1 Infection in Van Cats with Conjunctivitis. *Van Vet J.*, **25**, 15-17.

Kaya S (2007). *Veteriner Farmakoloji.* Cilt 2, 4. Baskı, Ankara: Medisan Yayınevi, p: 231-66.

Kawaguchi Y, Mikami T (1995). Molecular interaction between retroviruses and herpesviruses. *J Vet Med Sci.*, **57(5)**, 811.

Kovalik M, Thoday KL, Evans H, Berry J, van den Broek AHM & Mellanby RJ (2012a). Short-term prednisolone therapy has minimal impact on calcium metabolism in dogs with atopic dermatitis. *The Veterinary Journal*, **193**, 439-442.

Kovalik M, Thoday KL, Berry J, van den Broek AHM & Mellanby RJ (2012b).

Prednisolone therapy for atopic dermatitis is less effective in dogs with lower pretreatment serum 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Veterinary Dermatology*, **23**, 125. e28 doi: 10.1111/j.1365-3164.2011.01022.x.

Kruger JM, Sussman DM, Maes RK (1996). Glycoproteins gI and gE of Feline Herpesvirus-1 Are Virulence Genes: Safety and Efficacy of agI-gE0 Deletion Mutant in the Natural Host. *Viol.*, **220**, 299-308.

Küçük A, Sağ N, Çakır C, Acar G, Yıldırım Y, Ataseven SV (2017). Sağlıklı Görünüşlü ve Solunum Sistemi Problemlı Barınak Kedilerinde Feline Herpesvirus Tip 1 (FeHV-1) Enfeksiyonu. *Erciyes Üni Vet Fak Derg.*, **14**, 25-30.

Lalor SM, Mellanby RJ, Friend EJ, Bowlt KL, Berry J & Gunn- Moore D (2012). Domesticated cats with active mycobacteria infections have low serum vitamin D (25(OH)D) concentrations. *Transboundary and Emerging Diseases*, **59**, 279-281.

Lalor S, Schwartz AM, Titmarsh H, Reed N, Tasker S, Boland L (2014). Cats with inflammatory bowel disease and intestinal small cell lymphoma have low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **28**, 351-355.

Lappin MR, Andrews J, Simpson D, Jensen WA (2002). Use of serologic tests to predict resistance to feline herpesvirus 1, feline calicivirus, and feline parvovirus infection in cats. *J Am Vet Med Assoc.*, **220**, 38-42.

Lappin MR, Sebring RW, Porter M, Radecki SJ, Weir J (2006). Effects of a single dose of an intranasal feline herpesvirus 1, calicivirus, and panleukopenia vaccine on clinical signs and virus shedding after challenge with virulent feline herpesvirus 1. *J Feline Med Surg.*, **8**, 158-163.

Lim WC, Hanauer SB, Li YC (2005). Mechanisms of Disease: Vitamin D and Inflammatory Bowel Disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, **2(2)**, 103-111.

Litster A, Wu CC, Leutenegger CM (2015). Detection of feline upper respiratory tract disease pathogens using a commercially available real-time PCR test. *Vet J.*, **206(2)**, 149-53.

Maeda K, Horimoto T, Mikami T (1998). Properties and Functions of Feline Herpesvirus Type-1 Glycoproteins. *Jpn J Vet Sci.*, **60**, 881-888.

Maggs DJ (2005). Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Feline Herpesvirus Type 1. *Clin Tech Small Anim Pract.*, **20**, 94-105.

Maggs DJ, Collins BK, Thorne JG, Naisse PM (2000). Effects of L-lysine and L-arginine on in vitro replication of feline herpesvirus type-1. *Am J Vet Res.*, **61**, 1474-1478.

Maggs DJ, Lappin MR, Reif JS, Collins JK, Carman J, Dawson DA, Bruns C (1999). Evaluation of serologic and viral detection methods for diagnosing feline herpesvirus-1 infection in cats with acute respiratory tract or chronic ocular disease. *J Am Vet Med Assoc.*, **214**, 502-507.

Mawer EB, Lumb GA, Schaefer K, Stanbury SW (1971). The Metabolism of Isotopically Labelled Vitamin in Man: The Influence of the State of Vitamin D Nutrition. *Clinical Science*, **40(1)**, 39-53.

McDowell LR (2000). *Vitamins in Animal and Human Nutrition*. 2nd Edition. Iowa: Iowa State University Press.

Mellanby E (1919). An Experimental Investigation on Rickets. *Lancet*, **1**, 407-412.

Mutlu YG, Hatun Ş (2011). Perinatal D vitamini Yetersizliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **54**, 87-98.

Najafi H, Madadgar O, Jamshidi S, Langeroudi AG, Lemraski MD (2014). Molecular and clinical study on prevalence of feline herpesvirus type 1 and calicivirus in correlation with feline leukemia and immunodeficiency viruses. *Vet Res Forum.*, **5**, 255-261.

Nasise MP, Guy JS, Davidson MG (1989). Experimental ocular herpesvirus infection in the cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **30**, 1758-1768.

Nasise MP, Guy JS, Davidson MG (1989). In vitro susceptibility of feline herpesvirus-1 to vidarabine, idoxuridine, trifluridine, acyclovir, or bromovinyldeoxyuridine. *Am J Vet Res.*, **50**, 158-160.

Need AG, (2006). Bone resorption markers in vitamin D in sufficiency. *Clinica Chimica Acta*, **368**, 48-52.

Nemato K, Horimoto T, Xuan X, Kusanagi K, Takumi A, Tohya Y, Azetaka M, Takahashi E, Mikami T (1990). Demonstration of Canine Herpesvirus-specific Hemagglutination. *Jpn J Vet Sci.*, **52**, 395-398.

Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault MC, Monnet E, Weill A, Vanbockstael V, Auleley GR, Balaire C, Dubost P, Rican S, Allemand H, Carbonnel F (2011). Low Exposure to Sunlight is a Risk Factor for Crohn's Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **33(8)**, 940-945.

Nicholson I, Dalzell AM, El-Matary W (2012). Vitamin D as a Therapy for Colitis: A Systematic Review. *Journal of Crohn's and Colitis*, **6(4)**, 405-411.

Ohmura Y, Ono E, Matsuura T, Kida H, Shimizu Y (1993). Detection of feline herpesvirus 1 transcripts in trigeminal ganglia of latently infected cats. *Arch Virol.*, **129**, 341-347.

Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z (2008). D vitamininin biokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, **6**, 23-31.

Özkan B, Döneray H, Karacan M, Vançelik S, Yıldırım ZK, Özkan A, Koşan C, Aydın K (2009). Prevalence of Vitamin D Deficiency Rickets in the Eastern Part of Turkey. *European Journal of Pediatrics*, **168**(1), 95-100.

Özkan B, Döneray H (2011). D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **54**, 99-119.

Pesavento PA, Murphy BG (2014). Common and Emerging Infectious Diseases in the Animal Shelter. *Vet Pathol.*, **51**, 478-491.

Povey RC, Johnson RH, (1969). A standardized serum neutralization test for feline viral rhinotracheitis. II. The virus-serum system. *J. Comp. Pathol.*, **79** (3), 387-392.

Povey RC, Johnson RH (1970). Observations on the epidemiology and control of viral respiratory disease in cats. *J Small Anim Pract.*, **11**, 485-494.

Povey RC, (1979). A review of feline viral rhinotracheitis (feline herpesvirus I infection). *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.*, **2**, 373-387.

Raman M, Milestone AN, Walters JRF, Hart AL, Ghosh S (2011). Vitamin D and Gastrointestinal Diseases: Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **4**(1), 49-62.

Richards JR, Elston TH, Ford RB, Gaskell RM, Hartmann K, Hurley KF, Lappin MR, Levy JK, Rodan I, Scherk M, Schultz RD, Sparkes AH (2006). The 2006 American Association of Feline Practitioners Feline Vaccine Advisory Panel Report. *J Am Vet Med Assoc.*, **229**, 1405-1441.

Rucker RB, Morris J, Fascetti AJ, Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML (2008). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6th Edition, Burlington: Elsevier, p: 695-730.

Sandmeyer LS, Waldner CL, Bauer BS, Wen X, Bienzle D (2010). Comparison of polymerase chain reaction test for diagnosis of feline herpesvirus, Chlamydophila felis and Mycoplasma spp. infections in cats with ocular disease in Canada. *Can Vet J.*, **51**, 629-633.

Smith HA, Jones TC, Hunt RD (1972). Veterinary Pathology. *Lea and Febiger*, **56**, 999-1366.

Sözen T (2011). D Hormon: Güncel Gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **42**, 14-27.

Stiles J (2003). Feline Herpesvirus. *Clin Tech Small Anim Pract.*, **18**(3), 178-185.

Storey E, Gerding P, Scherba G, Schaeffer DJ (2002). Survival of equine herpesvirus-4, feline herpesvirus-1, and feline calicivirus in multidose ophthalmic solutions. *Vet Ophthalmol.*, **5**, 263-267.

Summers SC, Ruch-Gallie R, Hawley JR, Lappin MR (2016). Effect of modified live or inactivated feline herpesvirus-1 parenteral vaccines clinical and laborator findings following viral challenge. *J Feline Med Surg.*, **19(8)**, 1-7.

Sun H, Li Y, Jiao W, Liu C, Liu X, Wang H, Hua F, Dong J, Fan S, Yu Z, Gao Y, Xia X (2014). Isolation and Identification of Feline Herpesvirus Type 1 from a South China Tiger in China. *Viruses*, **6**, 1004-1014.

Sussman MD, Maes RK, Kruger JM (1997). Vaccination of Cats for Feline Rhinotracheitis Results in a Quantitative Reduction of Virulent Feline Herpesvirus-1 Latency Load after Challenge. *Virol.*, **228**, 379-382.

Talapatra I, Tymms DJ (2010). A case of proximal myopathy resulting from multiple causes. *European Journal of General Medicine*, **7**, 429- 432.

Taşkapan H (2015). *D Vitaminin Kemik Dışı Etkileri*. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Malatya.

Tham KM, Studdert MJ (1986). Variable sensitivity of a feline embryo cell line and of three kitten kidney cell cultures to feline herpes- and caliciviruses. *Vet Microbiol.*, **11**, 173-176.

Thiry E, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C (2009). Feline herpesvirus infection ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.*, **11**, 547–555.

Thomasy SM, Maggs DJ (2016). A review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus type 1. *Vet Ophthalmol.*, **19**, 119-130.

Tilley P, Smith FWK (2008). *The 5- Minute Veterinary Consult canine and Feline*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, p: 646-647.

Titmarsh H, Kilpatrick S, Sinclair J, Boag A, Bode EF, Lalor SM (2015). Vitamin D status predicts 30 day mortality in hospitalised cats. *PLoS One* **10**, e0125997.

Townsend W, Jacobi S, Tai S, Kiupel M, Wise AG (2013). Ocular and Neural Distribution of Feline Herpesvirus-1 During Active and Latent Experimental Infection in Cats. *BMC Vet Res.*, **9**, 185.

Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R (1998). Evidence That Vitamin Increases Serum 25-Hydroxyvitamin D More Efficiently Than Does Vitamin. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **68(4)**, 854-858.

Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, Issa M (2011). Vitamin D Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **35(3)**, 308-316.

Vicchio D, Yergey A, O'Brien K, Allen L, Ray R, Holick M (1993). Quantification and Kinetics of 25-Hydroxyvitamin by Isotope Dilution Liquid Chromatography/Thermospray Mass Spectrometry. *Biological Mass Spectrometry*, **22**(1), 53-58.

Vögtlin A, Fraefel C, Albini S, Leutenegger CM, Schraner E, Spiess B, Lutz H, Ackermann M (2002). Quantification of Feline Herpesvirus 1 DNA in Ocular Fluid Samples of Clinically Diseased Cats by Real-Time TaqMan PCR. *J Clin Microbiol.*, **40**, 519-523.

Zachary J (2016). *Pathology Basis of Veterinary Disease*. Sixth Edition, St. Louis Missouri Elsevier, s: 493.

Waldron JL, Ashby HL, Cornes MP, Bechervaise J, Razavi C, Thomas OL (2013). Vitamin D: a negative acute phase reactant. *Journal of Clinical Pathology*, **66**, 620-622.

Wang T, Pencia MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelson E, Lanier BS, Benjamin EJ, Agustino BD, Wolf M, Vasan S (2008). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, **117**, 503- 511.

Weigler BJ, Guy JS, Nasisse MP, Hancock SI, Sherry B (1997). Effect of a live attenuated intranasal vaccine on latency and shedding of feline herpesvirus 1 in domestic cats. *Arch Virol.*, **142**(12), 2389-400.

Wharton B, Bishop N, (2003). Ricets. *The Lancet*, **362**, 1389-1400.

Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, Wright D (2000). Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *The Lancet*, **355**, 618-621.

ÖZGEÇMİŞ

