



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEDİLERDE GÖZ ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN
VİRAL ETKENLERİN PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

VETERİNER HEKİM GİZEM KAVAK ÇINAR

DOKTORA TEZİ

VETERİNER VİROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Sibel HASIRCIOĞLU

BURDUR-2023

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEDİLERDE GÖZ
ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN
VİRAL ETKENLERİN PREVALANSININ
ARAŞTIRILMASI**

GİZEM KAVAK ÇINAR

DOKTORA TEZİ

VETERİNER VİROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Sibel HASIRCIOĞLU

Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0700-DR-21 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2023

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Viroloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Mehmet KALE'ye, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Vet. Hek. Ozan KOÇLU'ya, destekleri için öğrenci arkadaşlarıma, çok değerli annem Arzu KAVAK, babam Halil İbrahim KAVAK ve tüm aileme, tanıştığım ilk günden bu yana bana desteğini esirgemeyen sevgili eşim Harun ÇINAR'a ve canım kızım Öykü Lila ÇINAR' a teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım sürecimde katkı ve yardımlarını esirgemeyen, beraber çalışmaktan zevk ve onur duyduğum değerli danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sibel HASIRCIOĞLU'na şükranlarımı sunarım.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	i
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	x
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
TÜRKÇE ÖZET	xiii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Feline Herpesvirus-1	2
2.1.1.Sınıflandırma	2
2.1.2.Virusun özellikleri	3
2.1.3.Epidemiyoloji	6
2.1.4.Patogenez	7
2.1.5.Klinik Belirtiler	7
2.1.5.1.Sistemik Bulgular	8
2.1.5.2.Okuler Bulgular	8
2.1.6.Tanı	10
2.1.7.Sağaltım	13
2.1.8.Koruma	17
2.2.Feline Calicivirus	18
2.2.1.Sınıflandırma	18
2.2.2.Virusun Özellikleri	19
2.2.3.Epidemiyoloji	21
2.2.4.Patogenez	22
2.2.5.Klinik Belirtiler	24
2.2.6.Tanı	28
2.2.7.Sağaltım	28
2.2.7.1.Destekleyici ve Semptomatik Sağaltım	29
2.2.7.2.Antiviral Sağaltım	29
2.2.7.3.Antibakteriyel Sağaltım	29
2.2.8.Koruma	30
2.3.Feline İmmunodeficiency Virus	32
2.3.1.Sınıflandırma	32
2.3.2.Virusun Özellikleri	33
2.3.3.Epidemiyoloji	34
2.3.4.Patogenez	35
2.3.5.Klinik Belirtiler	37
2.3.6.Tanı	37
2.3.7.Sağaltım	38
2.3.8.Koruma	39
2.4.Feline Leukemia Virus	40
2.4.1.Sınıflandırma	40

2.4.2.Virusun Özellikleri	40
2.4.3.Epidemiyoloji	41
2.4.4.Patogenez	42
2.4.5.Klinik Belirtiler	44
2.4.6.Tanı	45
2.4.7.Sağaltım	46
2.4.8.Koruma	49
2.5.Feline Infectious Peritonitis Virus	50
2.5.1.Sınıflandırma	50
2.5.2.Virusun Özellikleri	51
2.5.3.Epidemiyoloji	53
2.5.4.Patogenez	55
2.5.4.1.Feline Enterik Coronavirus Enfeksiyonu	55
2.5.4.2.Feline Infeksiyöz Peritonitis Virus Enfeksiyonu	56
2.5.5.Klinik Belirtiler	59
2.5.6.Tanı	62
2.5.7.Sağaltım	65
2.5.8.Koruma	66
3.GEREÇ VE YÖNTEM	68
3.1.Gereçler	68
3.1.1.Örnekler	68
3.1.2.PCR Materyalleri	69
3.1.2.1. Viral DNA Ekstraksiyonu	69
3.1.2.2. Viral RNA Ekstraksiyonu	69
3.1.2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR/RT-PCR)	69
3.1.2.4. Primerler	69
3.1.2.5. Kontrol Viruslar	71
3.2.Yöntem	71
3.2.1. Swap Örneklerinin Hazırlanması	71
3.2.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması	71
3.2.3. Viral Nükleik Asit İzolasyonu	72
3.2.3.1. Dna İzolasyonu	72
3.2.3.2. Rna İzolasyonu	73
3.2.4. Polymerase Chain Reaction Tekniği	74
3.2.4.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	74
3.2.4.2 One Step RT-PCR Reaksiyonu	74
3.2.4.3. Nested Polymerase Chain Reaction Tekniği	74
3.2.4.3.1. Nested PCR Birinci Aşama (FCoV için)	75
3.2.4.3.2. Nested PCR İkinci Aşama (FCoV için)	75
3.2.4.3.3. PCR Reaksiyonu (FeLV ve FIV için)	76
3.2.5. PCR Ürünlerinin AgaroZ Jel Elektroforezi	76
3.2.6. İstatistik Analiz	76
4. BULGULAR	77
4.1. İstatistiksel Analizler	83
5. TARTIŞMA	85
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	97
KAYNAKLAR	99
ÖZGEÇMİŞ	120

ŞEKİLLER

- Şekil 2.1.2.1.** *Herpesvirus*'un morfolojisi. (Solda) İnsan *Herpesvirus-1* (HHV-1)'in yapısı, elektron mikroskopları ile meydana çıkan kapsid görünümleri. Hekzonlar mavi, pentonlar kırmızı, tripleksler yeşil ile gösterilmiştir. (Ortada) Bir virion çapının nm ile şematik görünümü.(C) kapsid, (E) zarf, (G) genom, (T) tegument. (Sağda) HHV-1 virionunun *Cryo-elektron* mikroskop görüntüsü (King ve ark., 2012). **3**
- Şekil 2.1.2.2.** *Herpesviridae*. *Herpesvirus* prototiplerinin elektron mikroskopunda görünümü. Zarflı virionlar (Solda), Zarfsız kapsidler (Sağda). Bar: 100 nm. (Murphy ve ark., 2011) **4**
- Şekil 2.1.2.3.** Elektron mikroskopunda *Herpesvirus* ile enfekte hücrenin görünümü ve nükleer oluşumun içinden tomurcuklanan primer oluşumunun görüntüsü (ok işareti ile gösterilmiştir) (MacLachlan ve Dubovi, 2011). **5**
- Şekil 2.1.7.1** 14 yaşında dişi kedide yaygın blefarokonjonktivitis ve ülseratif dermatitisin tedavi öncesi görünümü (Sykes, 2013). **17**
- Şekil 2.1.7.2.** Bir önceki şekilde bulunan kedinin antiviral ajanlar ile tedavisi sonrası görünümü (Sykes, 2013). **17**
- Şekil 2.2.1.1.** *Caliciviridae* ailesinde filogenetik ilişkiler. Filogenetik analizler için tam boy aminoasit dizilimli kapsidler kullanılmıştır. Ailedeki her cins için temsili türler kullanılmıştır. NV, *Norwalk Virus*; PEC, *Porcine Enteric Calicivirus*; SV, *Sapporo Virus*; CCV, *Cetacean Calicivirus*; FCV, *Feline Calicivirus*; SMSV, *San Miguel Sea Lion Virus*; PAN, *Primate Calicivirus*; VESV, *Vesicular Exanthema of Swine Virus*; WV, *Walrus Calicivirus*; BEC, *Bovine Enteric Calicivirus*; RHDV, *Rabbit Hemorrhagic Disease Virus*; EBHSV, *European Brown Hare Syndrome Virus*. (MacLachlan ve Dubovi, 2011). **19**
- Şekil 2.2.2.1.** *Calicivirus* kapsid yapısı, *cryo-electron* mikroskopisi ve bilgisayar analizleri ile oluşturulmuştur. Kapsid yüzeyinden protein alt üniteleri ve karakteristik kupa şekli görülmekte (Murphy ve ark., 1999). **20**
- Şekil 2.2.2.2.** *Caliciviridae*. Bu virusların çoğunun karakteristik özelliği olan; yüzey detaylarının olmadığı gösteren enterik bir *calicivirus* dışkı örneği (Üstte). Negatif boyama elektron **21**

	mikroskobu görünümü. Bars: 100 nm. (Murphy ve ark., 1999).	
Şekil 2.2.4.1.	FCV ile enfekte kedide dil üzerinde ülserler (Gaskell ve ark., 2004).	23
Şekil 2.2.4.2.	FCV kaynaklı virulent sistemik hastalığın patogenezi yukarıda gösterilen resimden büyük ölçüde farklılık gösterebilir. Bu suşlar, yaygın vaskülitis, topallık, çoklu organ yetmezliği ve hasta kedilerin üçte ikisinin ölümüne sebep olabilir (Radford, 2007).	23
Şekil 2.2.5.1.	4 aylık kedi yavrusunda FCV'nin sebep olduğu şiddetli konjonktivitis. Virus konjonktivadan izole edilmiştir. (Gelatt, 2014)	26
Şekil 2.2.5.2.	Virulent sistemik <i>Calicivirus</i> hastalığı, patide soyulmalar. DIC (Dissemine Intravasküler Coagulation) kaynaklı tromboembolizm, koagulopati, peteşi, ekimoz, epistaksis veya kanamalı yüzeyler görülebilir (Radford, 2017).	26
Şekil 2.2.5.3.	Burun, dudaklar, göz çevresi ve kulaklarda; kabuklu lezyonlar, ülserler ve alopesi görülebilir (Radford, 2017).	27
Şekil 2.2.5.4.	Anoreksi, oral lezyonlarla (genelde dil üzerinde bulunan) birlikte seyreden hipersalivasyon genellikle rinitis bulgularından daha belirgindir (Radford, 2017).	27
Şekil 2.3.1.1.	<i>Retrovirus</i> ların filogenetik analiz şeması (Cann, 2005).	33
Şekil 2.3.1.2.	<i>Retrovirus</i> parçacık yapılarının şematik çizimi (ölçeksiz) (Felsenstein, 1995).	33
Şekil 2.3.4.1.	FIV patogenezinin aşamalarını gösteren diyagram (Sellon ve Hartmann, 2006).	36
Şekil 2.3.5.1.	FIV ile enfekte kedide stomatitis ve gingivitis (Gunn-Moore ve Reed, 2011).	37
Şekil 2.4.4.1.	A. FeLV enfeksiyonu oluşumunun zaman periyodu. B. FeLV komponentleri. ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay; FA, fluorescent antibody; FeLV, <i>Feline Leukemia Virus</i> , PCR, Polymerase Chain Reaction (Sykes, 2013).	44
Şekil 2.5.1.1.	Tüm genom dizileri baz alınarak oluşturulmuş filogenetik ağaç (Wang ve Zhang, 2016).	51
Şekil 2.5.2.1.	<i>Feline Coronavirus</i> virionunun şeması (viral partikül). Nükleokapsid proteinleri RNA'yı genomunu kaplar. Spike, membran ve zarf proteinleri hücre kökenli bilipid membrana tutturulur (Drechsler ve ark., 2011).	52
Şekil 2.5.4.2.1.	FCoV'lu kedinin periton boşluğu. Bağırsak, karaciğer, lenf nodu, dalak ve diyafram. Parietal ve viseral periton yüzeylerini kaplayan beyazdan sarıya değişebilen plaklar	59

	(beyaz ok). Kalın bağırsağa bağlı lenf düğümleri büyümüş ve sarı renkte görülmekte (siyah ok) (Drechsler ve ark., 2011).	
Şekil 2.5.5.1.	Islak (efüsiv) FIP formu görülen kedide peritoneal efüzyona bağlı abdominal gerginlik. Görülen tablo genellikle erken evrelerde belirgin değildir ve görüntüleme teknikleri ile doğrulanmasını gerektirebilir (Drechsler ve ark., 2011).	60
Şekil 2.5.5.2.	(A) Anterior üveit. Ön kamarada hafif iridal neovaskülarizasyon (rubeosis iridis) ve hifema görülmektedir. (B) Fibrin oluşumu, hipopyon ve hafif diapedez bulguları hafif ön üveit ile ilişkili kan-okuler bariyer bozulması. (C) Şiddetli iritis, ile rubeosis iridis, sulu parlama, hipopyon ve keratit çökeltileri. (Drechsler ve ark., 2011).	62
Şekil 4.1.	FCoV birinci round pozitif örneklerin elektroforez görüntüsü. Pozitif Örnekler: Lane 1,3,5,7,8,10; Negatif Örnekler: Lane 2,4,6,9; GAPDH: Lane 11; Pozitif Kontrol: Lane 12; Negatif Kontrol: Lane 13	79
Şekil 4.2.	FCoV İkinci round pozitif örneklerin elektroforez görüntüsü. Pozitif Örnekler: Lane 1,3,5,7,8,10; Negatif Örnekler: Lane 2,4,6,9; GAPDH: Lane 11; Pozitif Kontrol: Lane 12; Negatif Kontrol: Lane 13	79
Şekil 4.3.	FHV-1 pozitif örneklerin elektroforez görüntüsü. Pozitif örnekler: Lane 2,3,5,6,7,8; Negatif örnekler: Lane 1,4,9,10; GAPDH: Lane 11; Pozitif Kontrol: Lane 12; Negatif Kontrol: Lane 13	80
Şekil 4.4.	FCV pozitif örneklerin elektroforez görüntüsü. Pozitif örnekler: Lane 2,3,4,8,9; Negatif örnekler: Lane 1,5,6,7,10; GPDH: Lane 11; PK: Lane 12; NK: Lane 13	80
Şekil 4.5.	FeLV pozitif örneklerin elektroforez görüntüsü. Pozitif örnekler: Lane 1,2,3,7; Negatif örnekler: Lane 4,5,6,8,9,10; GAPDH: Lane 11; Pozitif kontrol: Lane 12; Negatif kontrol: Lane 13	80
Şekil 4.6.	FIV pozitif örneklerin elektroforez görüntüsü. Pozitif Örnekler: Lane 1,2,4; Negatif Örnekler: Lane 3,5,6,7,8,9,10; GAPDH: Lane 11; Pozitif Kontrol: Lane 12; Negatif Kontrol: Lane 13	81
Şekil 4.7.	FCoV pozitif tespit edilen olgu.	81
Şekil 4.8.	FHV-1 pozitif tespit edilen kedinin klinik görünümü.	82
Şekil 4.9.	FCV pozitif tespit edilen kedinin klinik görünümü	82
Şekil 4.10.	FeLV-FIV mix enfeksiyon olgusu	83

TABLÖLAR

Tablo 2.2.6.1.	FHV-1 ile FCV'nin klinik bulgularına ait ayırıcı tanı	28
Tablo 2.3.7.1.	Tedavide kullanılan terapötik ajanlar (Domenech ve ark., 2011).	39
Tablo 2.4.6.1.	<i>Feline Leukemia Virus</i> için tanıda ABCD (European Advisory Board on Cat Diseases)'in hazırlanan kılavuza göre tanısal diagram (Hofmann-Lehmann ve ark., 2015).	46
Tablo 2.4.7.1.	FeLV ile enfekte kediler için önerilen tedavi şekilleri (Hartmann, 2012; Hartmann, 2015).	48
Tablo 2.5.6.1.	Kedi üveitisinde etkene spesifik tanı yöntemleri (Shukla ve Pinard, 2012).	65
Tablo 3.1.1.1.	Örneklenen kedilerin ırklara göre dağılımı	68
Tablo 3.1.2.4.1.	PCR/ RT-PCR çalışmalarında kullanılan primerler	70
Tablo 3.2.4.2.1.	Premix içeriği	74
Tablo 3.2.4.3.1.1.	One step RT-PCR Mix karışımı	75
Tablo 3.2.4.3.1.2.	Isı döngüleri	75
Tablo 3.2.4.3.2.1.	Nested PCR Mixi	76
Tablo 3.2.4.3.2.2.	PCR testi sıcaklık döngüleri	76
Tablo 4.1.	100 kedide nested PCR, RT-PCR ve PCR ile belirlenen FCoV, FHV-1, FeLV, FCV ve FIV enfeksiyonlarının prevalansı	77
Tablo 4.2.	PCR test sonuçları	78
Tablo 4.1.1.	PCR Sonuçlarının cinsiyet, yaş, ırk ve illere göre dağılımı	83

SİMGELER KISALTMALAR

AIDS	Acquired Immunodeficiency Virus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
enFeLV	Endojen Feline Leukomia Virus
exFeLV	Eksojen Feline Leukomia Virus
FA	Fluorescent Antibody
FAIDS	Feline Acquired Immunodeficiency Syndrome
FCoV	Feline Coronavirus
FCV	Feline Calicivirus
FECV	Feline Enterik Coronavirus
FHV-1	Feline Herpes Virus-1
FeLV	Feline Leukomia Virus
FIP	Feline Infectious Peritonitis
FIV	Feline Immunodeficiency Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IFAT	İndirekt Floresan Antikor Testi
IgA	Immunglobulin A
IN	Integraz
IV	İntra Venöz
MSS	Merkezi Sinir Sistem
PCR	Polimeraz Chain Reaksiyonu
RNA	Ribonükleik Asit
RT	Reverse Transkriptaz
OS	Okuler swap
Ora.S:	Ora-Farengial swap
K	Kan
SC	Subcutan

SN	Serum Nötralizasyon
USDA	United States Department of Agriculture
VSD	Ventriküler Septal Defekt



ÖZET

Bu çalışma, Burdur ilindeki kedilerde göz enfeksiyonuna sebep olan *Feline Herpesvirus-1* (FHV-1), *Feline Calicivirus* (FCV), *Feline Infectious Peritonitis* (FIP)'e sebep olan *Feline Corona Virus* (FCoV), *Feline Leukemia virüs* (FeLV), *Feline Immunodeficiency* (FIV) virus enfeksiyonlarında etken varlığının moleküler olarak (Polimeraz Chain Reaction: PCR) saptanması ve bu bölgedeki yaygınlığı hakkında bilgi edinilmesi amacıyla yapılmıştır. Araştırmada, farklı yaş, ırk ve cinsiyetten toplam 100 adet kediden kan örneği, ora-farengial ve okuler swap örnekleri alınmıştır. Örneklenen kedilerde gözlenen klinik bulgular ve yaşadıkları çevresel koşullar detaylı olarak araştırılmıştır. Bu çalışmada, kedilerin %59'u (59/100) beş virustan en az bir patojene maruz kalmış olup, FCoV, FHV-1, FeLV, FCV ve FIV virolojik prevalans oranları sırasıyla %28, %11, %10, %7 ve %3 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, yaş (0-6 ay) ile FCoV'e yakalanma sıklığı arasındaki ilişkinin istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p=.032792$) Çalışmada, mono enfeksiyonların oranının(%33), mix enfeksiyonların oranından (%26) yüksek olduğu saptanmıştır Sonuç olarak, kedilerde göz enfeksiyonuna sebep olan ve izole edilen viral etkenlerden FCoV enfeksiyonunun diğer etkenlerden daha yaygın olarak bulunduğu ve bu enfeksiyona karşı ciddi kontrol/mücadele önlemlerinin alınması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kedilerin viral göz hastalıkları, PCR, Prevalans, Kedi

ABSTRACT

Prevalence of Viral Causes of Eye Infection in Cats

This study was conducted with Feline Herpesvirus-1 (FHV-1), Feline Calicivirus (FCoV), Feline Infectious Peritonitis (FIP), Feline Corona Virus (FCoV), Feline Leukemia Virus (FeLV), Feline Immunodeficiency Virus (FIV), which cause eye infection in cats in Burdur province. This study was carried out to determine the presence of the causative agent in the infection by molecular (Polymerase Chain Reaction: PCR) and to obtain information about its prevalence in this region. In the study, blood serum samples, ora-farengial and ocular swap samples were taken from a total of 100 cats of different breeds and genders, older than 2 years. The clinical findings and environmental conditions observed in the sampled animals showing clinical signs were investigated in detail. In this study, 59% (59/100) of cats were exposed to at least one pathogen from 5 viruses, and the virological prevalence rates of FCoV, FHV-1, FeLV, FCV, and FIV were 28%, 11%, 10%, 7%, and 3%, respectively. As a result, it was determined that the relationship between age (0-6 months) and the frequency of contracting FCoV was statistically significant ($p=.032792$). As a result, it was concluded that FCoV infection, which is one of the isolated viral agents that cause eye infection in cats, is more common in other agents and that serious measures should be taken in terms of control/fight of this infection.

Keywords: Feline viral eye diseases, PCR, Prevalance, Cat

1. GİRİŞ

Modern toplumlarda yalnız yaşayan insanların sayısı giderek artmaktadır. Buna paralel olarak evde evcil hayvan besleyen bireylerin sayısı da artmaktadır. Kediler en fazla tercih edilen evcil hayvanlardan birisidir ve son zamanlarda insan sağlığı ve psikolojisi üzerindeki olumlu etkileri sık sık vurgulanmaktadır. Bu yüzden insanların can dostu olan bu hayvanların sağlığıda önem arz etmektedir. Viral hastalıklar kedi sağlığını en fazla etkileyen enfeksiyöz nedenler arasında yer almaktadır. Bu viral hastalıkların teşhislerinin zor olması, donanımlı laboratuvar ve yüksek maliyetler gerektirmesi, klinisyenler için sorun teşkil etmektedir. Her viral enfeksiyon için piyasada aşı bulunmaması sebebiyle, viral hastalıkların erken teşhis edilmesi, hastalıkların yayılımının ve kontrolünün sağlanması açısından son derece önem arz etmektedir. Kedilerde görülen viral enfeksiyonlar hem ciddi hastalık semptomlarına (konjonktivitis, keratitis, üveitis, rinitis, pneumoni vb.) hem de immun sistemi baskılayan ciddi rahatsızlıklara neden olmaktadır. Bu enfeksiyonların etiolojisinde, birçok etken rol oynamakla birlikte en yaygın viral etkenler; *Feline Herpesvirus-1* (FHV-1), *Feline Calicivirus* (FCV), *Feline Leukemia virüs*(FeLV), *Feline Immunodeficiency* (FIV) ve *Feline Infectious Peritonitis Virus* (FIPV)'e sebep olan *Feline Corona Virus* (FCoV)'dür (Hartmann, 2005; Radford ve ark., 2007; Westman ve ark., 2019).

Türkiyede ve dünyada kedilerin göz hastalıklarında bahsi geçen viral etkenler hakkında çalışma bulunmamaktadır. Bu araştırmada, Burdur ve çevre illerden farklı yaş, ırk ve cinsiyete sahip kedilerden alınan kan ve swap örneklerinde FeLV, FCoV, FIV, FHV-1, FCV enfeksiyonlarının varlığının PCR yöntemiyle tespitinin yapılması ve bölgedeki yaygınlığı hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FELİNE HERPESVİRUS-1

2.1.1. Sınıflandırma

Feline Herpesvirus-1, *Herpesviridae* familyasının, *Alphaherpesvirus* alt familyasında yer alan *Varicellovirus* cinsine aittir. Şu ana kadar bir serotipi bildirilmiş olmasına rağmen, virülansı suşlar arasında değişiklik göstermektedir. Bu virülans farklılıkları ancak endonükleaz analiz yöntemi kullanılarak tespit edilebilmektedir (Gaskell ve ark., 2007).

Feline Herpesvirus-1 etkeninin ilk izolasyonu, 1958 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde üst yolunum yolu enfeksiyonuna sahip bir kediden sağlanmış olup C-27 ismi verilmiştir. Elde edilen bu suş, FHV-1'in referans suşu olarak kabul edilmiştir (Grail ve ark., 1991; Tegtmeyer ve Enders, 1969; Tham ve Studdert, 1986).

Feline Herpesvirus-1, evcil kedilerin yanı sıra *Felidae* ailesinin diğer bazı üyelerini de enfekte edebilir. Virus genetik ve antijenik olarak *Canine Herpesvirus-1* (CHV-1) ile yakından ilişkilidir. Köpeklerden FHV-1'e benzer, ancak CHV-1'den farklı bir *herpesvirus* etkeni izole edilmiştir, ancak bu etkenin önemli olup olmadığı henüz saptanamamıştır. FHV-1'in elde edilen bütün izolatları nispeten benzerlik göstermektedir. Birçoğu azalmış veya artmış virülans gösterse de çoğu homojen bir hastalık üretir (Gaskell ve ark., 2007).

Vaz ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir çalışmada kedi yoğunluğunun yüksek olduğu barınaklarda 26 farklı FHV-1 izolatı tespit edilmiştir. Bu virus, konjunktiva ve solunum yolundaki hücreler tarafından replikasyonu sonrasında lokal sinirlerde de enfeksiyona neden olmaktadır. Enfeksiyon sonucunda trigeminal, servikal ve pterigopalatine ganglionlarda latent dönem oluşur (Vaz ve ark., 2016; Townsend ve ark., 2013). Etkenin inkübasyon süresi ise 2 ile 6 gün arasındadır.

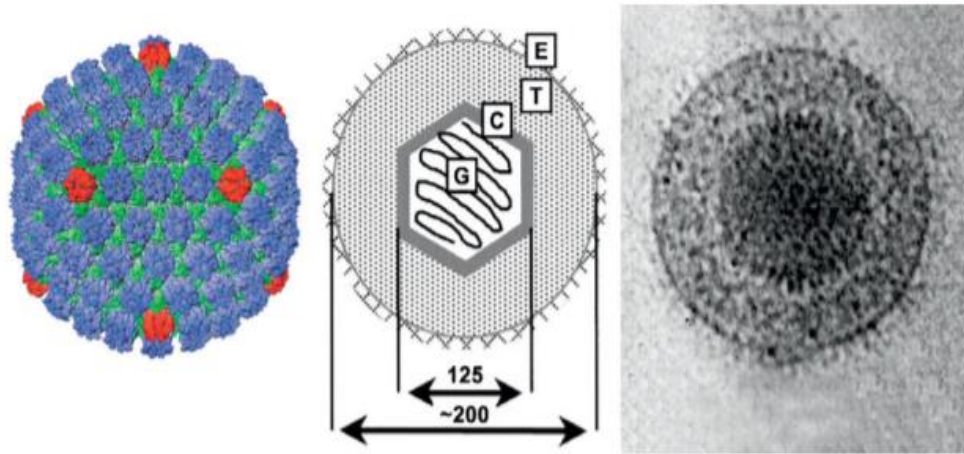
Feline herpesvirus-1, *felid* kökenli hücre kültürlerinde (primer ve sekonder) akciğer, dil, timus, T-lenfosit ve nörofibronlardan köken almış hücre kültürlerinde kolaylıkla replike olabilir. FHV-1'in aglutinasyon özelliği kedilere spesifiktir.

Herpesvirusların konakçı seçiminde, virus ve kırmızı kan hücreleri arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. FHV-1, yüksek spesifiteye sahip olup kedigiller haricinde alternatif bir konakçısı veya rezervuarı yoktur. Stres durumlarından sonra, viral reaktivasyon görülebilir.

Feline Herpesvirus-1 izolatlar bir örnek olup antijenik çeşitlilik göstermezler (Gaskell, 2007; Henzel ve ark., 2012). DNA'ları, yapılan enzim analizinde çoğunlukla homojendirler (Gaskell ve ark., 2007). Restriksiyon endonükleaz Mlu-1 metodu çalışmalar ile FHV-1 izolatı içerisinde 3 farklı saha genotipi (F2, C7301 ve C7805) izole edildiği bildirilmiştir (Hamano ve ark., 2004).

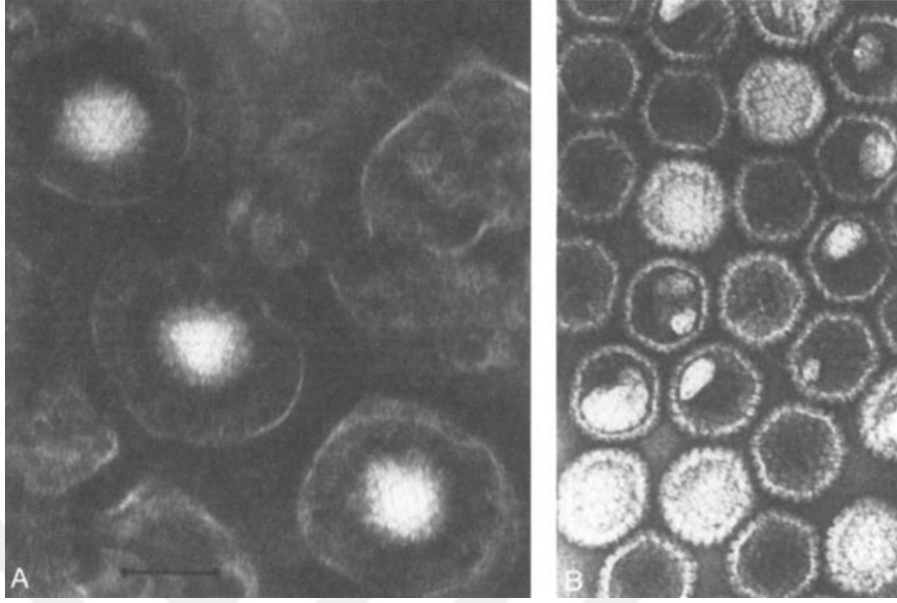
2.1.2. Virusun Özellikleri

Feline Herpesvirus-1 virionu, çift sarmallı DNA nükleik asidi taşımaktadır ve virionların boyutları 120–180 nm arasındadır. *Herpesviruslar*, 20 yüze sahip ikosahedral bir kapsid yapısıyla birlikte 12 pentavalent ve 150 hexavalent kapsomerden oluşur. Bu kapsid, nükleotidleri içerirken, kapsidin dışında protein yapılı bir matris olan tegument bulunur (Şekil 2.1.2.1.). Bu yapının üzerinde de lipit yapıda zar tabakası bulunmaktadır (Şekil 2.1.2.2 ve Şekil 2.1.2.3.) (Gaskell, 2007; Maeda ve ark., 1998; Maes, 2012).

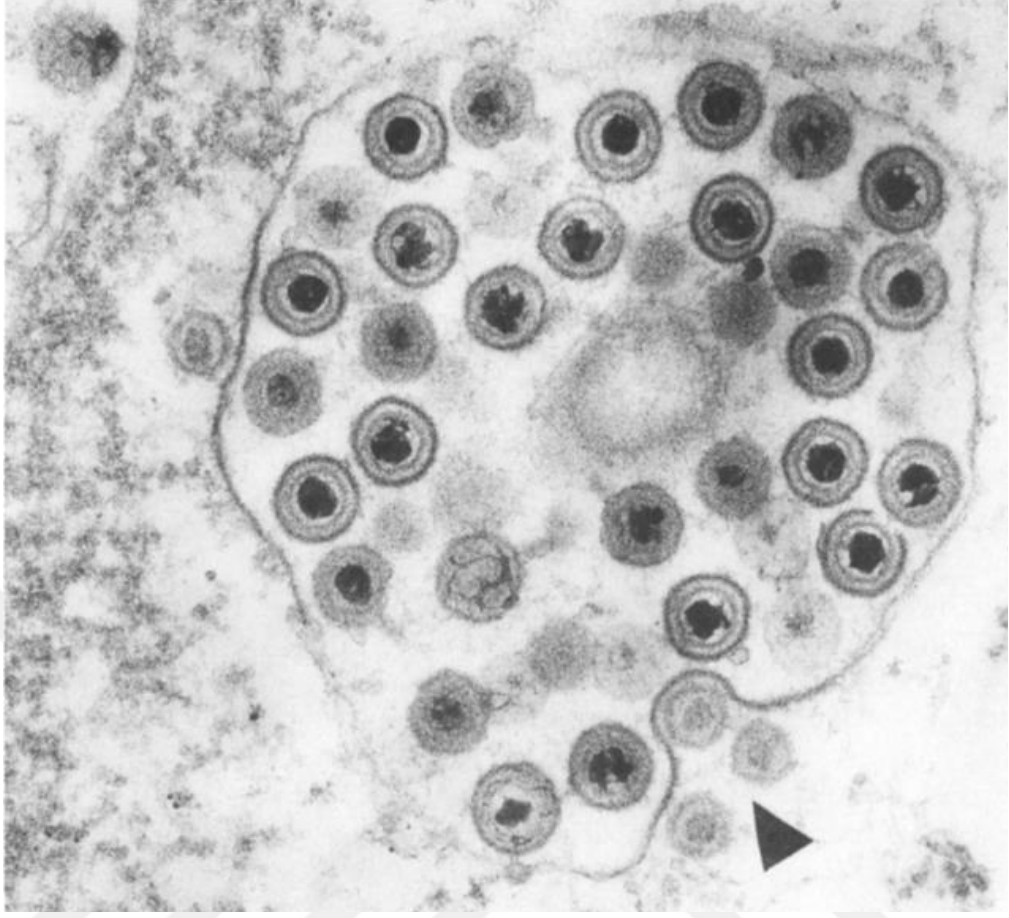


Şekil 2.1.2.1. *Herpesvirus*'un morfolojisi. (Solda) İnsan *Herpesvirus-1* (HHV-1)'in yapısı, elektron mikroskopları ile meydana çıkan kapsid görüntüleri. Hekzonlar mavi, pentonlar kırmızı, tripleksler yeşil ile gösterilmiştir. (Ortada) Bir virion çapının nm ile

şematik görünümü.(C) kapsid, (E) zarf, (G) genom, (T) tegument. (Sağda) HHV-1 virionunun Cryo-elektron mikroskop görüntüsü (King ve ark., 2012).



Şekil 2.1.2.2. *Herpesviridae*. *Herpesvirus* prototiplerinin elektron mikroskopunda görünümü. Zarflı virionlar (Solda), Zarfsız kapsidler (Sağda). Bar: 100 nm. (Murphy ve ark., 2011).



Şekil 2.1.2.3. Elektron mikroskobunda *Herpesvirus* ile enfekte hücrenin görünümü ve nükleer oluşumun içinden tomurcuklanan primer oluşumunun görüntüsü (ok işareti ile gösterilmiştir) (MacLachlan ve Dubovi, 2011).

Maes (2012) tarafından FHV-1'in tüm viral genomunu içeren (Bacterial Artificial Chromosome) BAC klonunun yapısı ve karakteri ile birlikte ilk kez gen sekansı rapor edilmiştir. Burada elde edilen bilgilerle; FHV-1 genomunun 126-134 (135.7) kbç (kilobaz çifti) içerdiği, yapı içeriğinin % 45' ini glikoprotein C (gC) ve glikoprotein G (gG)'nin oluşturduğu ortaya koyulmuştur.

Etkenin yapısında başlangıçta 8 glikoprotein tespit edilmiştir. Bu proteinler gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI ve gL olarak adlandırılmıştır. gC, etkenin hücre yüzeyiyle olan viral bağlantısında heparan sülfat önemli bir rol sahibidir. gD'nin ise kediye özgü reseptör bağlantısı olduğu düşünülmektedir (Maes, 2012). Virus 37 °C'de 3 saat içinde inaktif hale gelir ve çoğu ticari dezenfektan, antiseptik ve deterjanlara karşı hassastır.

4 °C’de yaklaşık beş ay, 25 °C’de bir ay boyunca bulaşıcı kalır ve 4-5 dakika içinde 56 °C’de inaktive olur (Gaskell, 2007).

2.1.3. Epidemiyoloji

Feline Herpesvirus-1’in bulaşma yolları;

- Doğrudan temas, tükürük, okuler veya nazal sekresyonlarla temas,
- Hapşırık damlacıklarının solunması,
- Yiyecek kapları ve kedi kumlarının ortaklaşa kullanılması,
- Kontamine ortamlarda bulunmak (yatak ve bakım malzemeleri dahil)

Bu bulaşma yolları, FHV’de FCV’den daha az önemlidir çünkü FHV virusu dayanıksızdır ve ortamda muhtemelen 1-2 gün hayatta kalabilir (Gaskell ve ark.,2007).

Feline Herpesvirus-1 ile enfekte olmuş kedilerde, virus yaşam boyu sinir hücrelerinde kalır. Bu da enfekte kedilerin yaşam boyu etkenin taşıyıcıları haline geldiği anlamına gelir. Bu durum çoğu kedi için bir sorun yaratmazken aynı zamanda da artık etkeni saçmaz ve diğer kediler için risk faktörü olmazlar. Ancak bazı kediler zaman zaman tekrar etkeni bulaştırırlar. Bu durum çoğunlukla stres altındaki ya da immun sistemi baskılanmış hayvanlarda gözlenir (devamlı kortikosteroid kullanımı vb.). Buna ek olarak persiste enfekte hayvanlarda okuler problemler gözlenebilir (Gaskell, 2007).

Kedilerde, özellikle göz kapakları ve yukarı doğru yayılan duyu sinirlerinin aksonlarına ait epitelyumda hızlı bir şekilde üreyen viral etken, genel olarak baş bölgesinde bulunan trigeminal ganglionlarda latent olarak varlığını sürdürür. Nadir durumlarda trigeminal ganglion nöronlarında ortaya çıkan akut enfeksiyon, nöronları savunmasız hale getirir ve ölümle sonuçlanabilen vakalara sebep olabilir. (Gaskell, 2007).

Latent enfekte kediler üzerinde yapılan deneysel çalışmalara göre, spontan saçılım üzerindeki etkiler incelenmiştir. Araştırmalar göstermiştir ki, yuva değiştiren kedilerin %18’i, kortikosteroid tedavisi gören kedilerin %70’i ve laktasyon dönemindeki

kedilerin %40'ı etkeni saçmaktadır (Ellis, 1981; Gaskell ve Povey, 1977; Gaskell ve Povey, 1982; Pedersen ve ark., 2004).

Stres dönemini takip eden süreçte, virusun tespit edilmesi mümkün olmamaktadır. Bunun nedeni, saçılma sürecinden önce 1-13 gün arasında değişen bir gecikme dönemiyle birlikte 4-11 günlük bir lag fazının (bakteri kültüründe, mikroorganizmanın neredeyse hiç büyümediği ilk aşama) bulunmasıdır. Stres varlığını takiben yaklaşık 3 hafta sonra virusun saçılımı başlaması nedeniyle kedilerde yaşam alanı değişikliği, barındırdığı virusun yeni konaklara yayılmasında büyük bir risk oluşturur (Gaskell, 2007).

2.1.4. Patogenez

Feline Herpesvirus-1 etkeninin optimum replikasyon sıcaklığı 37°C olup bu değerin altındaki sıcaklıklarda inkubasyon süresi 2-6 gün arasında değişir. Virus, üst solunum yolunda bulunan epitel hücrelerde veya konjonktiva hücrelerinde çoğaldıktan sonra sinirlerde enfeksiyon meydana getirir. Solunum yolu enfeksiyonuna yol açan FHV-1; yüksek ateş, depresyon, iştahsızlık ve hapşırma gibi belirtilerle başlar. Burun akıntıları 5-7 gün içinde mukopurulent bir hal alırken, rinotrakeit, rinit ve kronik sinüzite rastlanabilir. Çok ciddi olgularda pnömoni gelişir (Gaskell, 2007). Kedi popülasyonlarında FHV-1 yüksek morbiditeye sahipken, aksine mortalite oranı düşüktür. FHV-1 virusunun, kedilerdeki üst solunum yolu hastalıklarının %50-75'inden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (Townsend ve ark., 2013). Hastaların 10-14 gün içerisinde iyileşmesine karşın, FHV-1 virusu %80 oranında trigeminal ganglionlarda latent olarak kalır. Latense bağlı reenfeksiyon durumlarında da çoğunlukla rinitis, konjonktivitis ve keratitis oluşturur (Jubb ve ark., 2016; Omhura ve ark., 1993; Vögtlin ve ark., 2002;).

2.1.5. Klinik Belirtiler

Feline Herpesvirus-1'in klinik belirtileri akut üst solunum yolu enfeksiyonunun yanı sıra konjonktivitis, hapşırma, oküler ve nazal akıntı, salya artışı,

farenjit, letarji, ateş ve zaman zaman öksürüktür. Klinik bulgular sistemik ve okuler olarak iki farklı alt başlık altında incelenecektir (Avki ve Sancak, 2012).

2.1.5.1. Sistemik Bulgular

Feline Herpesvirus-1, kedilerin pulmoner savunma mekanizmasında bozukluklara yol açarak hayvanları, sekonder bakteriyel etkenlerin sebep olduğu pnömonilere veya *Feline calicivirus* gibi viral ajanların koenfeksiyonlarına açık hale getirir. Enfeksiyon ilerledikçe ve semptomlar ortaya çıkmaya başladıkça intranükleer inklüzyon cisimciklerine rastlanma oranı oldukça düşüktür. Bu cisimcikler genelde hastalığın 2-7. günlerinde oluşarak semptomların gözlenmeye başlamasıyla ortadan kaybolur (Jubb ve ark., 2016; Zachary, 2006).

Feline Herpesvirus-1 sebebiyle meydana gelen üst solunum yolu enfeksiyonu, yüksek ateş, hapşırma ve iştahsızlık gibi klinik belirtilere neden olur. Virusun ağız replikasyonu hipersalivasyona neden olurken nadiren öksürüğe rastlanabilir (Maes, 2012).

Feline Herpesvirus-1 (FHV-1); yaş, cinsiyet veya ırk fark etmeksizin, Feline Herpesvirus-1 (FHV-1) solunum yolu enfeksiyonu tüm kediler için bir tehdit oluşturur fakat 6 aydan büyük yavrualarda ciddi klinik semptomlara sebep olmaz (Sun ve ark., 2014).

2.1.5.2. Okuler Bulgular

Feline Herpesvirus-1 enfeksiyonlarında yavru kedilerde en sık görülen okuler hastalık konjonktivitistir. Konjonktivitisin klinik belirtileri; serözden irinliye değişen göz yaşı akıntısı, kemozis, hiperemi ve son olarak blefarospazmdır. FHV-1 enfeksiyonunda irinli gözyaşı görülebilirken bu mikrobiyolojik bir enfeksiyonun olduğu anlamına gelmez.

Feline Herpesvirus-1'in kornea epitelinde oluşturduğu yangı korneal ülserlere sebep olabilir. Oluşan kornea ülserleri erken dönemde klasik dentrik veya dallanmış formdadır. Bu kornea epitelindeki korneal ülserler hızla ilerleyerek geniş bölgeler

halini alır. FHV-1 enfeksiyonu bulunan kedi yavrularını göz muayenesi sırasında korneaları fluorescein ile boyanmalıdır. Bu korneal lezyonlar sekonder bakteriyel etkenler nedeniyle ilerleyebilir sonrasında daha derindeki korneal katmanları etkileyebilir ve ilerleyerek kornea perforasyonuna neden olabilir (Stiles, 2003).

Konjonktivadaki ülserleşmiş bölgeler birbiri üzerine ve ülserli korneal lezyonlara hızlı bir şekilde yapışabilmektedir. Zamanla bu yapışmalar kalıcı yapışmalar şekliyle alarak simbleferon oluşturmaktadır. Bu durum sıklıkla şiddetli primer bulaşma sırasında oluşur ve seyrek olarak tekrar eden *herpesvirus* konjonktivitisi bulunan yaşlı kedilerde gözlenir. Şiddetli simbleferonun cerrahi olarak tedavisi oldukça zordur. Bu yüzden simbleferonu önlemek için her türlü önlem alınmalıdır (Avki ve Sancak, 2012). Bazı durumlarda şiddetli konjonktivitis gözyaşı kanallarına zarar vererek, konjonktivitis iyileştikten sonra kalıcı epiforaya (Gözyaşı bezinin konjonktiva iltihabı ya da tahrişine bağlı olarak aşırı çalışması) neden olabilir (Stiles, 2003).

Gediatrik kedilerde sık sık tekrar eden FHV-1'in klinik belirtisi olarak önce konjonktivitis, sonrasında ise kornea ülserlerinin görülme olasılığı yüksektir (Stiles, 1995).

Okuler klinik belirtiler, hafif konjonktival kızarıklık ve mukopurulent epifora, konjonktival ödem ve gözde ağrıya kadar çeşitlilik gösterebilir. FHV-1'in neden olduğu konjonktivislerde ağrı oldukça şiddetlidir. FHV-1'in sinir hücrelerinde oluşturduğu yıkım nedeniyle şiddetli ağrı görülebilir (Jones, 1998).

Feline Herpesvirus-1 enfeksiyonları sebebiyle meydana gelen ikinci derece kornea ülserleri bazen kendiliğinde iyileşebilirler veya tedavide uygulanan antiviral ilaçlar sayesinde kronik ancak ağrısız bir kornea ülseri halini alabilir. Kronik korneal ülserlerde tipik olarak göz kenarından ülserli bölgeye doğru ilerleyen yüzeysel damarlaşmalar korneal vaskülarizasyona sebep olur (Nasisse ve ark., 1995). Stromal damarlaşmaların meydana geldiği olgularda yangısal infiltratlar ve korneal opasite bulunabilir. Kedilerde topikal veya subkonjonktival kortikosteroid uygulamalarında stromal keratitisin meydana gelme ihtimali daha fazladır (Stiles ve ark., 1997). Korneal sekester korneada stromal nekroz alanlarının varlığını göstermektedir. Korneada

meydana gelen sekesterin nedeni ve mekanizması tam olarak bilinemez. Uzun süre iyileşmeyen kornea ulcuslarında stromal sekester oluşumu oldukça yüksek ve ciddi anlamda risklidir. Lokal veya subkonjonktival olarak uygulanan steroid, kedilerde korneal sekster ihtimalini artırır. Sekesterin ilk kanıtı stromadaki soluk kehribar rengi veya kahverengi oluşumdur. Etkilenen korneanın nekrozlaşması ile koyukahve ve siyah renkli oluşum şekillenmeye başlar. Ülserli bölgede sekesterin meydana gelmesi ile epitel iyileşmesi şekillenmez. Çoğu durumda sekester yüzünden oluşan damarlaşma, ülserin oluşturduğu hasardan daha ciddidir. Kedilerde meydana gelen bu durum korneal ülserlerde olduğu gibi oldukça ağrılıdır (Nasisse, 1989).

Kornea ülserleri ve konjonktivitiste oluşan ağrı sebebiyle blefarospazm meydana gelerek entropiyona neden olur. Göz kapaklarının içeriye doğru kıvrılması olarak tanımlanan entropiyon durumlarında, göz kapağı üzerindeki kıllar ve kirpiklerin korneaya temas etmesi ile kornea travmaya uğrar ve bu durum korneal ağrıyı arttırmanın yanında korneal sekstere neden olabilir veya sekster oluşumunu hızlandırabilir (Nasisse, 1989).

Feline Herpesvirus-1 ile enfekte kedilerde konjonktival dokularda şişmeler (şemozis) meydana gelir. Meydana gelen bu dokuların şişmesinin sebebi olarak nazolakrimal kanal tıkanması ve lakrimal adenitis olabileceği öne sürülmesine rağmen sebep pek açık değildir. FHV-1 virusunun kalıcılığı ile pozitif korelasyonlu olarak artan gözyaşı artışı mevcuttur. Nadiren kalıcı olarak gözyaşı miktarında azalma görülebilir (Stiles, 2003).

2.1.6.Tanı

Feline Herpesvirus-1'in tanısında çoğu kez hastalığa ait klinik belirtiler kullanılmaktadır. FHV-1'in tanısı amacıyla kullanılan çeşitli tanı kitleri olmasına rağmen bu tanı kitlerinin negatif sonuçları hastalığın olmadığı hakkında kesin bilgi veremediği için kullanımı sınırlıdır (Maggs, 1999).

Yavru kedilerde FHV-1 etkenleri çoğu zaman karakteristik klinik belirtiler oluşturmaktadır. Bu klinik tablo sayesinde FHV-1'in klinik tanısı konulabilmektedir. FHV-1 genel olarak daha şiddetli klinik belirtilere sebep olurken *calicivirus*'un

oluşturduğu enfeksiyon tablosu *herpesvirus'un* oluşturduğu klinik tabloyu gizleyebilmektedir. Bu iki enfeksiyonu Birbirinden ayıran en önemli klinik belirti, *Calicivirus'un* oral ülserasyonlara neden olmasına karşın, korneal ulcus oluşturmamasıdır. FHV-1 ile enfekte kediler, yüksek miktarda virus salgıladıkları için klinik belirtilerle tanı konulabilir. Bununla birlikte, FHV-1 kaynaklı vakalarda uygulanan antiviral sağaltım durumlarında virolojik tanıya da ihtiyaç duyulabilir (Maggs, 1999).

Feline Herpesvirus-1 sebebiyle meydana gelen tekrar eden ya da kronik göz hastalığı bulunan geriatrik kedilerde tanı zor olabilmektedir. Tekrarlayan aksırık ve korneal ülserasyon bulunan kedilerde büyük ihtimalle FHV-1'de bulunmaktadır (Maggs, 1999).

Feline Herpesvirus-1'in tanısında kullanılan testlerden Serum Nötralizasyon (SN) veya ELISA, viral etkene karşı oluşan immunolojik cevabı saptamaya yararken IFAT veya PCR kullanılarak yapılan virus izolasyonu, virusun varlığı tespit edilmektedir (Gould, 2011; Maes, 2012; Maggs, 2005).

Günümüzde virusun izolasyonu altın standart olarak kabul görmektedir. Bunun sebebi virusun hücre kültürleri üzerine hızlı ve karakteristik sitopatolojik etkiler meydana getirmesidir (Gould, 2011; Maggs, 2005).

Kedilerde örnek alımı sırasında topikal anestezik olarak proparakain kullanılmaktadır. Kullanılan bu anestezik madde, kullanıldığı bölgedeki FHV-1 etkenini inaktif hale getirebilme ihtimali bulunmaktadır.(Storey ve ark., 2002).

Viral tanı için kullanılacak eküvyon çubuklar, konjonktival boşluktan veya oro-farenksten alınabilir. Alınan örnekler laboratuvara soğuk zincirde korunarak taşınmalıdır. Lam üzerine konulmuş konjonktival sitolojik örneklerle florasan antikor testi uygulanabilir. Sitolojik örnek, korneal epitel doku ve konjonktival biyopsiler ile PCR uygulanabilir. Ağız boşluğundan alınan eküvyonlu çubuklar, virusun izolasyonunda PCR ile saptanmasında kullanılabilir (Stiles, 1997).

Konjonktival, korneal veya nazal yüzeylerden alınan örnekler, dakron veya pamuklu swablarla alınarak viral taşıma ortamında bulundurulur. Bu örnekler, kontrol laboratuvarlarına kadar taşınırken viral taşıma ortamı içinde korunur. (Gould, 2011; Maggs, 2005).

Feline Herpesvirus-1 enfeksiyonlarının tanısında serolojik testlerin kullanılması güvenilir değildir. Bunun başlıca nedenlerinden biri, kedinin aşı uygulamalarına verdiği bağışıklık yanıtının, sokak virusüne karşı verdiği yanıtı ayırtılamamasıdır. Başka bir neden olarak ise, FHV-1'in primer enfeksiyonlardan sonra serum nötralizan antikor titresinin düşük seyretmesine karşın, daha nadir görülen reenfeksiyon durumlarında bu titrenin yüksek seyretmesi gösterilmektedir. Bu sebeple serolojik testlerin araştırılması, çoğunlukla kedilerin bağışıklık durumunda tercih edilmektedir. Düşük seviyede virus yayılımı olan ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü kedilerde, florasan antikor testi veya virus izolasyonu ile pozitif sonuç elde etme olasılığı oldukça sınırlıdır. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu), kedilerde akut ve kronik konjonktivitisin teşhisinde, virus izolasyonu ve florasan antikor testine göre daha hassas olduğu kanıtlanmıştır (Stiles, 1997). Bununla birlikte, PCR'ın hassasiyeti laboratuvarlar arasında değişebilir. Ek olarak belirti göstermeyen kedilerin büyük bir kısmı korneal veya konjonktival örneklerde PCR ile pozitif sonuç verebilir, bu da sonuçların yorumlanmasını zorlaştırır (Stiles, 1997b). Aşının yaygın kullanımı nedeniyle kedilerin çoğunda değişken düzeylerde pozitiflik tespit edilebilir. (Maggs, 1999).

PCR, FHV-1'in tanısında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. FHV-1 obligat intrasellüler bir etken olduğu için çok sayıda enfekte hücrenin teste tabi tutulması virusun tespit edilme olasılığını artırır. Bu açıdan, alınan biyopsi numunelerinden elde edilen pozitif sonuç oranı, swablar ile yüzeysel olarak toplanan numunelerden elde edilen pozitif sonuca oranla daha yüksek olmaktadır. Bu etken üzerine çalışan çoğu laboratuvar, örneklerin PBS benzeri fizyolojik sıvı içerisinde ve soğuk zincir protokolüne uyularak gönderilmesini belirtmektedir (Leutenegger ve ark., 1999; Nakamura ve ark., 2003).

Yapılan alışmalar, FHV-1'in seropozitiflik ve nötralizan antikor yoğunluğu ile virus tespiti ve enfeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, günümüzde serolojik testler daha çok kedilerin bağışıklık durumunu araştırmak için kullanılmaktadır (Luciw, 1992; Maggs, 2005).

Diğer bir teşhis metodu da IFAT'dır. Bu yöntemi kullanarak toplanan numuneler, korneal biyopsi yoluyla alınır. Toplanan rnekler, FHV-1'in hücre yüzeyindeki epitoplarına ait floresan boyalarla etiketlenmiş bir reaksiyona sokulur ve sonuçlar özel mikroskoplarla gözlemlenir. Ancak, testin duyarlılığının düşük olması, FHV-1 ile enfekte kediler ve sağlıklı kediler arasındaki farkın önemli ölçüde belirgin olmaması ve sonuçların yorumlanması için farklı gereçlere ihtiyaç duyulması gibi sebeplerden ötürü kullanım alanı sınırlıdır (Ajona ve ark., 2000; Luciw, 1992).

2.1.7. Sağaltım

Feline Herpesvirus-1 enfeksiyonu antibiyotikler ile tedavi edilemez. Bulgulara yönelik tedavi durumu kötüleşen kedilere uygulanabilir. İştahsızlık bulunan hayvanlara sıvı ve besin desteği sağlanması gerekmektedir. Dehidre durumdaki hayvanlara sıvı sağaltımı yapılmalıdır. Sıvı sağaltımında % 0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu veya %5 dekstrozu solüsyonu kullanılabilir. Bunlara ek olarak, sekonder enfeksiyonlara karşı amoksisilin, enrofloksasin ve tetrasiklin gibi antibiyotikler kullanılabilir (Ettinger ve Feldman, 2010; Küçük ve Yıldıırım, 2018; Townsend ve ark., 2013).

Kedilerde yaygın olarak görülen okuler ve respiratorik semptomlara sebep olan FHV-1'e karşı insanlarda kullanılan herpetik ajan antagonisti pek çok antiviral ilaç denenmiştir ve oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir (Maggs, 2004). Antiviral ilaçlar, viral etkenin konakçı hücreye adsorbsiyonundan hücreden saçılımına kadar olan viral replikasyon aşamalarından herhangi bir süreci hedef alarak etki gösterir (James ve Prichard, 2014). Günümüzdeki antiviral ajanlar viral replikasyon aşamasının DNA sentezi adımına yönelik etki göstermektedir. Bu ajanların güvenilirliği büyük ölçüde viral etkenin DNA yapısındaki spesifik bozunma durumuna bağlıdır (Thomasy ve Maggs, 2016).

Oftalmik antibiyotikler keratitis, keratokonjonktivitis ve konjonktivit gibi klinik semptomların görüldüğü durumlarda kullanılabilir. Kronik enfekte hayvanlarda, sistemik kortikosteroidler reenfeksiyon riskini artırabileceği için kontrendikedir. Ayrıca, oftalmik kortikosteroidler ülseratif keratitise neden olabilir. FHV-1 enfeksiyonunun invitro tedavisi için birçok antiviral ajan geliştirilmiştir. Bunlar arasında idoxuridin, viderabin, trifluridin, sidofovir gibi nükleosit veya nükleotid analogları ile asiklovir, gansiklovir, valgansiklovir, pensiklovir, famsiklovir gibi pürin analogları bulunur. Yoğun çalışmalara tabi tutulan lizin FH.7V-1'e karşı güçlü bir antiviral ajan olan arginin antagonistidir. (Gaskell, 2007).

Feline Herpesvirus-1 enfeksiyonlarının meydana getirdiği ikinci derece kornea ülserleri bazen kendiliğinde iyileşebilirler veya tedavide uygulanan antiviral ilaçlar ile kronik ancak ağrısız kornea ülseri halini alabilirler. Kronik korneal ülserlerde tipik olarak göz kenarından ülserli bölgeye doğru ilerleyen yüzeysel damarlaşmalar korneal vaskülarizasyona sebep olur (Nasisse ve ark., 1995). Stromal damarlaşmaların meydana geldiği olgularda yangısal infiltratlar ve korneal opasite bulunabilir. Kedilerde topikal veya subkonjonktival kortikosteroid uygulamalarında stromal keratitisin meydana gelme ihtimali daha fazladır (Stiles ve ark., 1997). Korneal sekester korneada stromal nekroz alanlarının varlığını göstermektedir. Korneada meydana gelen sekesterin nedeni ve mekanizması tam olarak bilinemez. Uzun süre iyileşmeyen kornea ulcuslarında stromal sekester oluşumu oldukça yüksek ve ciddi anlamda risklidir. Lokal veya subkonjonktival olarak uygulanan steroid, kedilerde korneal sekester ihtimalini arttırır. Sekesterin ilk kanıtı stromadaki soluk kehribar rengi veya kahverengi oluşumdur. Etkilenen korneanın nekrozlaşması ile koyu kahve ve siyah renkli oluşum şekillenmeye başlar. Ülserli bölgede sekesterin meydana gelmesi ile epitel iyileşmesi şekillenmez. Çoğu durumda sekester yüzünden oluşan damarlaşma, ülserin oluşturduğu hasardan daha ciddidir. Kedilerde meydana gelen bu durum korneal ülserlerde olduğu gibi oldukça ağrılıdır (Nasisse, 1989).

Yapılan bazı invitro çalışmalar ile FHV-1'in replikasyonu üzerine trifluridine, idoxuridine, gansiklovir, sidofovir, pensiklovir, viderabin, asiklovir gibi antiviral ajanların etkinlikleri araştırılmıştır (Maggs, 2005).

İdoxuridin insanlarda *Herpes Simpleks Virus-1* (HSV-1)'in oluşturduğu enfeksiyonlar için geliştirilmiş bir timidin analogudur. Bu antiviral ajanlar, viral timidin kinaz ve enfekte konakçı hücrelerin sahip olduğu başka enzimleri trifosfatlara dönüştürürler. Böylece yarışmalı olarak viral DNA polimeraz enzimini inhibe ederek, DNA zincirinin uzamasını engeller ve sonuçta viral replikasyonu bozar (Maes, 2012, Snoeck, 2000). Bu antiviral ajan DNA sentezi için spesifik olmayan bir inhibitör olup, timidinin olduğu her işlemde rol oynamaktadır. Bu sebeple viral etken üzerinde gösterdiği her türlü etkiyi, konakçı üzerinde de gösterir, bu yüzden sistemik sağaltımda kullanımı mümkün değildir (Thomasy ve Maggs, 2016).

Asiklovir [9-(2-hydroxyethoxy-methy)guanine]; asiklik nükleosid analogu olarak bilinen antiviral ajanlar grubunun prototipidir. Pürin analogları grubunda yer alan tüm antiviral ajanlar, aktivasyonlarını gerçekleştirebilmek için 3 adet fosforilasyon basamağına ihtiyaç duyarlar. İlk adım, mutlak suretle viral timidin kinaz enzimi aracılığıyla katalizlenmedir (Darby, 1980). Bu olayı takip eden ikinci ve üçüncü fosforilasyon adımlarında ise konakçı enzimleri rol oynamaktadır (Thomasy ve Maggs, 2016).

Ancak, FHV-1' in timidin kinaz fosforilasyonunun oldukça düşük olmasından dolayı, asiklovirin FHV-1 üzerine etkisi oldukça zayıftır (Hussein ve ark., 2008). Bu ajanın biyoyararlanımı da azdır ve kedilerde sistemik uygulamalarda kemik iliği gelişimini suprese edebilir bu sebepten sistemik asiklovir kullanımı tercih edilmemektedir (Thomasy ve Maggs, 2016).

Gansiklovir-Valgansiklovir; bir asiklik nükleosit analogudur. *In vitro* şartlarda FHV-1'e karşı asiklovirden yaklaşık 10 kat daha etkilidir (Maggs ve Clarke, 2004). Valgansiklovir, oral yolla verildiğinde biyoyararlılığını düşük seviyede gösteren gansiklovirinin biyoyararlılığında artış sağlamak amacıyla geliştirilmiş ön ilaç formudur ve insanlarda sitomegalovirus renitisin sağaltımında kullanılmaktadır (Jung ve Dorr, 1999; Maggs ve Clarke, 2004). Bunun yanı sıra, Avrupa'da kediler üzerinde topikal olarak uygulanan gansiklovir ve valgansiklovir sağaltımda umut verici sonuçlar ortaya koymuştur ancak, bu ajanların kediler üzerinde güvenilirliği,

farmakokinetiği ve etki mekanizmalarıyla ilgili herhangi bir çalışmaya ulaşamamıştır (Thomasy ve Maggs, 2016).

Pensiklovir; bir nükleosid deoksiguanozin analogudur ve etki mekanizması asiklovire benzerdir. Asiklovir gibi viral ve selular fosforilasyona gereksinim duymasına karşın, *in vivo* ve *in vitro* şartlar göz önünde tutulduğunda FHV-1'e karşı oldukça etki göstermektedir (Dick ve ark., 2005; Groth ve ark., 2014).

Oldukça güvenilir olan Sidofovir bir sitozin analogu olup, viral DNA polimeraz enzimine yüksek affinite gösterir (Cihlar ve Chen, 1996). Kedilerde deneysel olarak günde iki defa uygulanan ve metilselüloz içeren sidofovirin virusun saçılımını engellediği ve klinik semptomları kısmen de olsa azalttığı ortaya çıkmıştır. *In vitro* ve *in vivo* etkileriyle bu antiviral ajanın FHV-1 karşısında etkinliği kesinleşmiştir (Maggs ve Clarke, 2004). Ancak, hayvanlar nazolakrimal sikatrizasyon yönünden gözetim altında tutulmalıdır. Normal salin bileşiği içeren % 0.5'lik sidofovir -20 C° ila -80 C° de dondurularak saklandığında 6 ay boyunca etkinliğini kaybetmemektedir, ancak bu etkinlik pH'a, kontaminasyon riskine ve yoğunluğa göre fark gösterir (Thomasy ve Maggs, 2016).

Trifluridin (trifluorothymidine) timidin flor taşıyan nükleosit analogu olan bir ajandır, hakkında FHV-1 sağaltımıyla ilgili bir araştırmaya ulaşamamıştır. Ancak, intraselüler fosforilasyondan sonra timidin sentezini inhibe ederek viral DNA replikasyonunu engellediği bildirilmiştir (Thomasy ve Maggs, 2016).

Vidarabin (Adenin arabinoside); aslında kanser sağaltım çeşitlerinden biri olan kemoterapi için geliştirilmiş bir adenin analogudur. Trifosforilasyonun ardından viral DNA polimeraza etki ederek replikasyonu bozar. Non-selektif bir yapıya sahip olduğu için sistemik olarak uygulandığı takdirde ciddi hasarlara yol açtığı bildirilmiştir (Thomasy ve Maggs, 2016). %3' lük merhem şeklinde kullanılırsa keratokonjonktivitis sicca tedavisinde etkilidir ve kedilerce idoxuridine nazaran daha basit tolere edilebilmektedir (Maggs, 2005).



Şekil 2.1.7.1. 14 yaşında dişi kedide yaygın blefarokonjonktivitis ve ülseratif dermatitisin tedavi öncesi görünümü (Sykes, 2013).



Şekil 2.1.7.2. Bir önceki şekilde bulunan kedinin antiviral ajanlar ile tedavisi sonrası görünümü (Sykes, 2013).

2.1.8. Koruma

Feline Herpesvirus-1 (FHV-1), yüksek virolojik prevalansa sahip olup, ölüme yol açabilen bir enfeksiyondur. Bu nedenle, aşılama en temel koruma yöntemidir (Gaskell ve ark., 2002; Küçük ve Yıldırım, 2018). FHV-1 enfeksiyonu ile mücadelede modifiye canlı aşılar ile inaktif aşılar kullanılır. Bu aşılar, *Feline coronavirus* (FCoV), *Feline calicivirus* ve *Feline panleukopenivirus* ile kombine olarak hazırlanabilir. Bazı

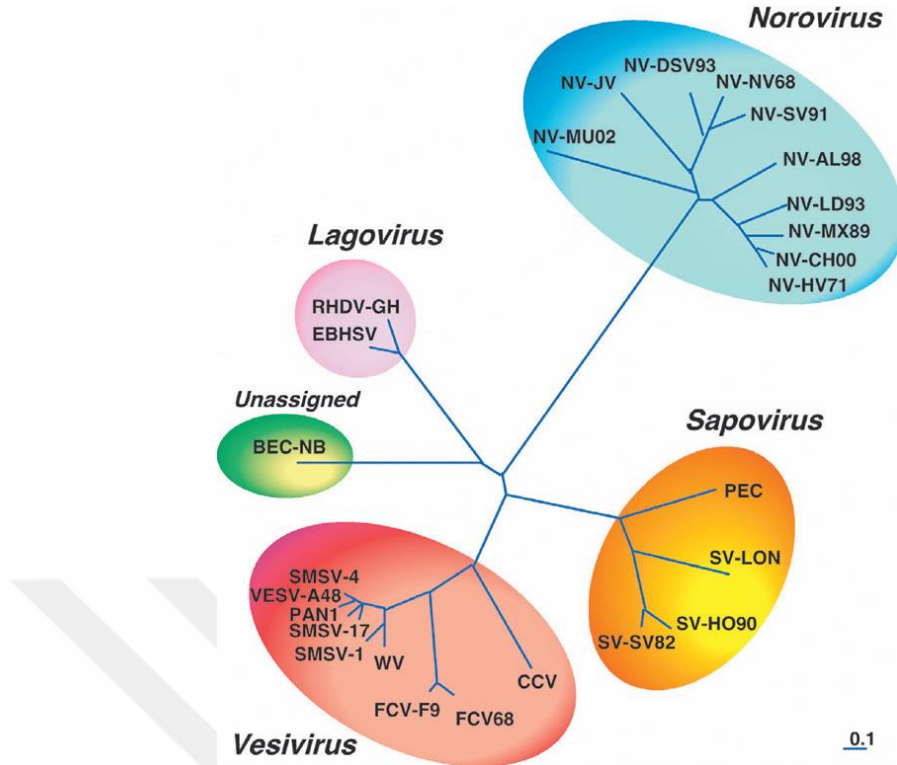
durumlarda FHV-1 ve FCV aşılarının aynı anda kullanılmasını takiben, aşıya bağlı olarak klinik semptomlar ortaya çıkabilmektedir. (Gaskell ve ark., 2002). Benzer şekilde, attenüe FHV-1 aşıları reenfeksiyon riski taşır, özellikle subkutan uygulandığında hastalığı tetikleyebilir. Bu nedenle, kedilerin aşı yapılan bölgeyi yalamamalarına dikkat edilmelidir. İntranazal modifiye canlı aşı uygulaması, iyi bir koruma sağlamakla birlikte nadir durumlarda geçici klinik semptomlara sebep olabilmektedir. Ancak bu aşı, uygulandıktan hemen sonra kısmi koruma sağlar ve 4-6 gün içinde önemli bir bağışıklık oluşturur (Gaskell ve ark., 2007; Lappin ve ark., 2006). Bu nedenle, intranazal aşılar barınaklar gibi yoğun kedi popülasyonunun bulunduğu yerlerde tercih edilir (Dawson ve ark., 2001; Gaskell ve ark., 2007). İnaktif aşı uygulamasını takiben reenfeksiyon ve virus yayılması gibi risk faktörleri bulunmadığından güvenilirdir. Gebe kediler için bazı inaktif aşılar üretilmiştir ve gebelik durumunda uygulandığında yavruların da korunmasına yardımcı olur (Gaskell ve ark., 2007).

Ev kedileri, FHV-1 enfeksiyonuna karşı düzenli olarak aşılanmalıdır. Bunun yanı sıra, hijyen, bakım ve besleme koşullarının da iyi olması önem arz etmektedir (Küçük ve Yıldırım, 2018).

2.2. FELİNE CALİCİVİRUS

2.2.1. Sınıflandırma

Feline Calicivirus kedilerde yaygın olarak karşılaşılan önemli bir enfeksiyöz etken olup *Caliciviridae* ailesinde yer almaktadır. *Caliciviridae* ailesi içerisinde beş sınıf tanımlanmış olup bunlar; *Sapovirus*, *Norovirus*, *Nagovirus*, *Nebovirus* ve *Vesivirus*'dur (Şekil 2.2.1.1.) Bu etkenlerden *Norovirus* ve *Sapovirus* insanlarda akut gastritise neden olmaktadır (Tian ve ark., 2016). FCV ise bu sınıflar içerisinde *Vesivirus* sınıfında yer almaktadır (Zikola ve ark., 2009). Bu etken kedilerde veziküler enfeksiyonlara neden olur (Tian ve ark., 2016).



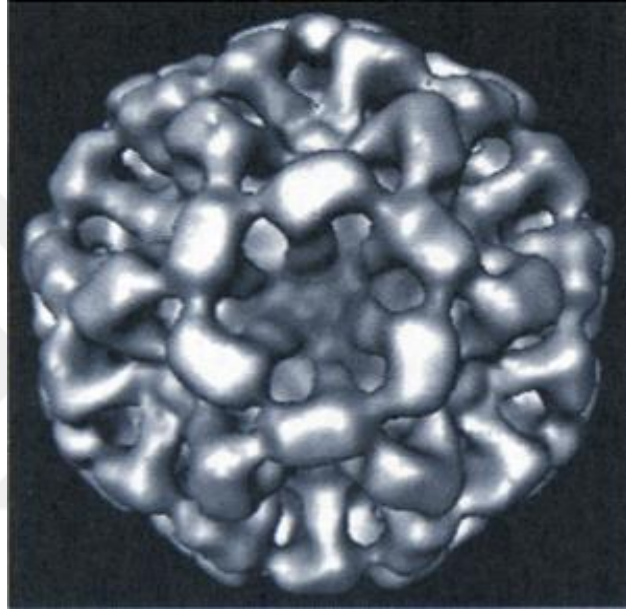
Şekil 2.2.1.1. *Caliciviridae* ailesinde filogenetik ilişkiler. Filogenetik analizler için tam boy aminoasit diziliimli kapsidler kullanılmıştır. Ailedeki her cins için temsili türler kullanılmıştır. NV, *Norwalk Virus*; PEC, *Porcine Enteric Calicivirus*; SV, *Sapporo Virus*; CCV, *Cetacean Calicivirus*; FCV, *Feline Calicivirus*; SMSV, *San Miguel Sea Lion Virus*; PAN, *Primate Calicivirus*; VESV, *Vesicular Exanthema of Swine Virus*; WV, *Walrus Calicivirus*; BEC, *Bovine Enteric Calicivirus*; RHDV, *Rabbit Hemorrhagic Disease Virus*; EBHSV, *European Brown Hare Syndrome Virus*. (MacLachlan ve Dubovi, 2011).

2.2.2. Virusun Özellikleri

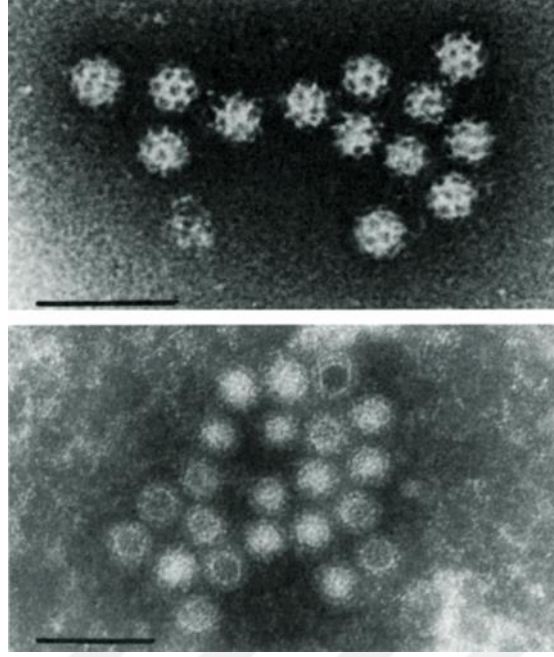
Feline Calicivirus (FCV); kupa şekilli çöküntülerle döşenmiş, küresel kapsidli, zarfsız, tek iplikli bir RNA virusudur. “Calici” kelimesi “kupa” anlamına gelmektedir (Şekil 2.2.2.1.) (Sykes, 2013).

Feline Calicivirus zarfsız yapıda bir RNA virusudur (Tian ve ark., 2016). Boyutu yaklaşık 7.7 kb (kilobaz) uzunluğundadır. Beşinci uçta yapısal olmayan proteinleri ve üçüncü uçta tek bir büyük kapsid proteinini kodlar. Tek ipliklidir, pozitif-duyarlıdır belirgin yüzey detayları yoktur (Şekil 2.2.2.2.) (Masubuchi ve ark., 2010).

Diğer RNA virusları gibi, FCV genomu da hızla mutasyona uğrar. FCV izolatları arasında kayda değer miktarda antijenik çeşitlilik olmasına rağmen, aralarındaki antijenik çapraz reaktivite derecesi, tek bir serotip olarak sınıflandırılması için yeterlidir. Nükleotit sekans analizleri sonucunda dünya çapındaki izolatların tek ama çok çeşitli bir grup olduğunu göstermektedir. FCV suşlarının genetik bileşimi ile hastalığın klinik belirtileri veya coğrafi konumu arasında bir ilişki bulunamamıştır (Sykes, 2013).



Şekil 2.2.2.1. *Calicivirus* kapsid yapısı, cryo-electron mikroskopisi ve bilgisayar analizleri ile oluşturulmuştur. Kapsid yüzeyinden protein alt üniteleri ve karakteristik kupa şekli görülmekte (Murphy ve ark., 1999).



Şekil 2.2.2.2. *Caliciviridae*. Bu virusların çoğunun karakteristik özelliği olan; yüzey detaylarının olmadığını gösteren enterik bir *calicivirus* dışkı örneği (Üstte). Negatif boyama elektron mikroskobu görünümü. Bars: 100 nm. (Murphy ve ark., 1999).

2.2.3. Epidemiyoloji

FCV etkenleri direk ve indirekt olarak yayılabilmektedir. Hastalık etkenini bulunduran kedilerin oronazal akıntıları neticesinde direkt bulaşabilmektedir. Hastalık, enfekte kafesler, temizlik araçları, mama kapları ve ilgili bakıcılar tarafından indirekt olarak bulaştırılabilir (Gaskell ve ark., 2004; Norsworthy, 2011; Radford ve ark., 2009). Hastalık etkenlerinin kedi piresi olarak bilinen *Ctenocephalides felis* tarafından bulaştırılabileceği bildirilmektedir (Mencke ve ark., 2009). FCV etkenleri dış ortamda uzun süre yaşayamadığı için indirekt bulaşma için uzun süreli bir enfeksiyon kaynağı değildir (Gaskell ve ark., 2004).

Daha önce enfekte olan ve iyileşen kedilerde kalıcı bir orafarengial enfeksiyon meydana gelerek taşıyıcı duruma dönüşebilirler ve bu diğer duyarlı olan kediler için enfeksiyon sebebi olabilir. Hastalığı geçirmiş iyileşen kedilerde virus saçılımı haftalar ya da aylar sonra bitebilir ya da ömür boyu devam edebilir. Bu kronik olarak hastalık etkenlerinin yayma durumu (taşıyıcılık), sağlıklı kedilerde bile oldukça yüksektir (Gerriets, 2012).

Köpeklerin FCV benzeri suşlar tarafından doğal enfeksiyon geçirdiği rapor edilmiştir (Sykes, 2013).

2.2.4. Patogenez

Hastalık etkeni viruslar; kedilere oral, nazal ve konjonktival yollarla bulaşmaktadır (Lister, 2015). FCV suşları arasında doku uyumu ve etkenin patojenitesi bakımından küçük çeşitlilikler olabilir. Etkenlerin replikasyonu ağız ve solunum sisteminde meydana gelmektedir. FCV'nin bazı suşları akciğerlere affinite gösterirken bazıları ise eklemlere ait sinoviyal zarların içinde bulunan makrofajları seçer. FCV etkenleri visseral doku, dışkı ve bazen de idrarda bulunabilirler (Gaskell ve ark., 2004; Gaskell ve ark., 2012; Radford ve ark., 2007).

Enfeksiyonu takiben 3 ile 4 gün içinde viremi meydana gelerek birçok dokuda virusun belirlenebilmesi mümkün olur (Radford ve ark., 2009).

Feline Calicivirus'un meydana getirdiği ağız ülserleri ve üst solunum yoluna ait belirtiler en önemli patolojik özelliğidir. Ülserlerin dilin kenarından başlaması tipik olup, diğer kısımlarda vezikül şeklinde başlamaktadır. Veziküller ilerleyen süreçte üstteki epitel dokunun nekrozu ve bölgeye nötrofil infiltrasyonu sonucu yırtılarak ülser halini alırlar. Oluşan ülserler ortalama 2-3 hafta içinde iyileşir (Şekil 2.2.4.1.) (Radford ve ark., 2007; Radford ve ark., 2009).

Pulmoner lezyonlara daha nadir rastlanmaktadır ve bu lezyonlar, akut eksudatif pnömoni alanlarına ve daha sonra proliferatif interstisyel pnömoni gelişimine yol açan fokal alveolitis sebebi ile oluşur (Gaskell ve ark., 2012; Gerriets ve ark., 2012; Masubuchi, 2010; Povey, 1974).

Feline Calicivirus ile enfekte olan kedilerin eklemlerinde synoviyal sıvı miktarında artış ve synoviyal membranda kalınlaşma oluşur ve akut synovitis tablosu meydana gelir (Gaskell ve ark., 2004; Gaskell ve ark., 2012; Radford ve ark., 2007; Radford ve ark., 2009). Meydana gelen bu durum topallığa sebep olabilmesine karşın patogenezi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (Şekil 2.2.4.2.) (Radford ve ark., 2009).



Şekil 2.2.4.1. FCV ile enfekte kedide dil üzerinde ülserler (Gaskell ve ark., 2004).



Şekil 2.2.4.2. FCV kaynaklı virulent sistemik hastalığın patogenezi yukarıda gösterilen resimden büyük ölçüde farklılık gösterebilir. Bu suşlar, yaygın vaskülitis, topallık, çoklu organ yetmezliği ve hasta kedilerin üçte ikisinin ölümüne sebep olabilir (Radford, 2007).

2.2.5. Klinik Belirtiler

FCV birçok suşu sahip bir virus olması sebebiyle bu virus ile enfekte kediler arasında farklı klinik bulgularla karşılaşılabilir. Bu suşların bir çoğu ateş, ağızda ülser, solunum ve konjontivitis ile seyreden üst solunum sistemi enfeksiyonuna sebep olur. Bazı suşlar patojen olmadığı gibi bazılarında ağır seyreden enfeksiyonlara sebep olabileceği bildirilmiştir (Battilani ve ark., 2013; Dawson ve ark., 2004; Gaskell ve ark., 2004; Gaskell ve ark., 2012; Wang ve ark., 2017). Enfekte olmuş kediler belirgin klinik belirtileri olmadan kalıcı, bir aydan uzun süren bir orafarengial enfeksiyon geçirebilirler (Sykes, 2013).

Hastalığın seyrini ve şiddetini etkileyen bir çok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler etkenin virölansı ve konağın hastalığa yanıtıdır. Etken, hastalığa karşı bağışıklık şekillenen kedilerde enfeksiyon oluşturmazken, enfeksiyona karşı bağışıklığı olmayan kedilerde hastalık oluşabilmektedir. Bu sebeptir ki yavru kediler yetişkin kedilere oranla daha fazla etkilenmektedir (Cohn, 2011).

3-12 haftalık yaşta olan kedi yavruları hastalığın meydana getirdiği yaygın pnömoni sebebiyle şiddetli ve ölümcül olabilen bir hastalığa maruz kalabilirler. Bu süreçte meydana gelen ölümlerin sebebinin maternal bağışıklıkta meydana gelen azalma kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (Johnson ve Povey, 1983).

Feline Calicivirus enfeksiyonlarında klinik bulgular yaklaşık 2-3 hafta sürmektedir (Gaskell ve Gaskell, 2004). Hastalığın klinik bulgularında hafif üst solunum sistemi ve konjontivitis bulguları olan veya olmayan, ağız bölgesinde ülserlerle karakterizedir. Bu hastalıkla ilgili üst solunum yolu enfeksiyonu, topallık, kronik stomatitis ve virulent sistemik hastalık (VSD) tiplerinin olduğu tespit edilmiştir (Hanzel ve ark., 2012; Radford ve ark., 2009; Sherding, 2006).

Virus, enfekte olmuş kedilerin dil, konjontiva, pulmoner alveollerde bulunan pnömositlerde ve üst solunum yolu epitel hücrelerinde çoğalırlar (Norsworthy, 2011). Enfekte olmuş kedilerde oral ülserlerin yanında ateş, şiddetli konjontivitis, durgunluk, seröz göz ve burun akıntısına sebep olur (Şekil 2.2.5.1.) (Ağaoğlu ve Akgül, 1998). Ülserler genellikle dil üzerinde olup bazen dudak ve burun gibi yerlerde

de şekillenebilir (Gaskell ve ark., 2012). Oral ülserler vezikül halde başlayıp daha sonra veziküllerin yırtılmasıyla ülserleşirler. Bunun sonucu olarak hastada hipersalivasyon ve iştahsızlık meydana gelir (Şekil 2.2.5.4.) (Sherding, 2006; Radford ve ark., 2009). Yetişkin kedilerde hastalığın seyri pnömoni ve ciddi solunum yolu problemleri olanlar dışında ölümcül değildir (Newsham, 2011). Ancak yavru kedilerde hastalık ölümcül olabilir (Coyne ve ark., 2006; Newsham, 2011; Radford ve ark., 2007; Rodriguez ve ark., 2014).

FCV'nin kedilerde “topallık sendromu” olarak adlandırılan ve şiddetli bir ateşinde bulunduğu akut geçici artritlere neden olduğu bilinmektedir (Dawson ve ark., 2004; Hou ve ark., 2016). FCV ile enfekte kedilerin idrar yollarında etken izole edilmiştir (Sherding, 2006). Bunlara ek olarak enfekte gebe kedilerde nadiren abortuslar bildirilmiştir (Gaskell ve ark., 2004). ABD ve bazı Avrupa ülkelerinden izole edilen suşların VSD (Ventriküler Septal Defekt) formunda bildirilmiştir (Battilani ve ark., 2013; Meli ve ark., 2018). VSD, yaygın damar içi pıhtılaşma, organ yetmezlikleri ve ölüm gibi belirtilerle karakterize edilen bir sistemik yangısal cevap sendromudur (Radford ve ark., 2009). VSD'ye sahip kedilerde, tipik üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının yanı sıra febris, anoreksi, ikterus, deri ödemi ve ülseratif dermatit gibi belirtiler de görülebilir (Şekil 2.2.5.3) (Cohn, 2011; Norsworthy, 2011; Radford ve ark., 2007). Hatta bazen meydana gelen derin vaskülitis sonucunda kulak, ayak parmakları ve kuyruk ucunda nekroz görülebilir (Şekil 2.2.5.2) (Cohn, 2011). VSD, genellikle yavru kedilerde daha az görülürken, yetişkin kedilerde etkisi daha fazladır ve klinik belirtilerin başlamasından itibaren 24 saat içerisinde ölüme sebep olabilir (Norsworthy, 2011). Mortalite oranının yüksekliği, vaskülit, intravasküler pıhtılaşma, hepatoselüler nekroz ve birçok komplikasyonlarla bağdaştırılmaktadır (Cohn, 2011; Norsworthy, 2011; Radford ve ark., 2007).



Şekil 2.2.5.1. 4 aylık kedi yavrusunda FCV'nin sebep olduğu şiddetli konjonktivitis. Virus konjonktivadan izole edilmiştir (Gelatt, 2014).



Şekil 2.2.5.2. Virulent sistemik *calicivirus* hastalığı, patide soyulmalar. DIC (Dissemine Intravaskuler Coagulation) kaynaklı tromboembolizm, koagulopati, peteşi, ekimoz, epistaksis veya kanamalı yüzeyler görülebilir (Radford, 2017).



Şekil 2.2.5.3. Burun, dudaklar, göz çevresi ve kulaklarda; kabuklu lezyonlar, ülserler ve alopesi görülebilir (Radford, 2017).



Şekil 2.2.5.4. Anoreksi, oral lezyonlarla (genelde dil üzerinde bulunan) birlikte seyreden hipersalivasyon genellikle rhinitis bulgularından daha belirgindir (Radford, 2017).

2.2.6. Tanı

Hastalığın tanısı için anamnez ve klinik semptomların tek başına yetersizliğinden dolayı kesin bir tanı için virus izolasyonu, serolojik testler (virus nötralizasyonu) ve nükleik asit amplifikasyonu temelinde çalışan PCR gibi yöntemlere başvurulabilir. Virus izolasyonu yöntemi zaman alıcı, maliyetlidir. Virus nötralizasyonu ise uygulamaları nedeniyle güvenilir sonuçlar vermeyebilir. Bu nedenle, PCR en yaygın olarak kullanılan ve kesin tanı için tercih edilen bir yöntemdir (Chender ve ark., 2007; Lister, 2015; Norsworthy, 2011; Radford ve ark., 2009).

Feline Herpesvirus-1 ile enfekte kedilerde konjonktivitis, stromal keratitis, korneal ülserler, keratokonjonktivitis sikka ve korneal sekresyon görülürken FCV enfeksiyonunda konjonktival semptomlara daha nadir karşılaşılmaktadır (Kang ve ark., 2008). FHV ve FCV, ayırıcı tanısında kullanılabilecek klinik semptomlar tabloda verilmiştir (Tablo 2.2.6.1.)

Tablo 2.2.6.1. FHV-1 ile FCV'nin klinik bulgularına ait ayırıcı tanı

	FHV	FCV
Durgunluk	+++	+
Hapşırık	+++	+
Tükürük artışı	++	+
Konjonktivitis	++	+
Epifora	+++	+
Nazal akıntı	+++	+
Ağız ülserleri	(+)	+++
Keratitis	(+)	-
Pnömoni	(+)	(+)
Topallama	-	+

2.2.7. Sağaltım

Enfekte kedilerde, destekleyici ve semptomatik sağaltımın yanı sıra antibakteriyel ve antiviral tedaviler de uygulanabilir (Dawson ve ark., 2004).

2.2.7.1. Destekleyici ve Semptomatik Sağaltım

Enfeksiyonun şiddetli olduğu kedilerde iyi bakım ve beslemeye ek olarak destekleyici sağaltım oldukça önem arz etmektedir. Oral ülserler, ateş ve burun tıkanıklığı sonucu meydana gelen koku alamama hastanın gıda alamamasına neden olmaktadır. Bu hastalara hoş aromalı, ısıtılmış ve ezilmiş gıdalar verilerek yemesi teşvik edilmelidir. İştahsızlığın şiddetli olduğu olgularda kriptoheptadin ve diazepam gibi iştah açıcı gıdalar verilerek yemesi sağlanabilir (Radford ve ark., 2007; Radford ve ark., 2009; Sherding, 2006). Anoreksi meydana gelen kedilerde damar içi yoldan sıvı sağaltımı ve özofagostomi ya da gastrostomi tüpü ile besleme yapılmalıdır (Dawson ve ark., 2004; Gaskell ve ark., 2004). Meydana gelebilecek gözyaşı ve burun akıntısı, günde birkaç kez fizyolojik tuzlu su çözeltisi kullanılarak temizlenmelidir. (Gaskell ve ark., 2012; Radford ve ark., 2009). Burun ile göz akıntılarının yoğunlaşmasını engellemek için dehidrasyon durumunda intravenöz (IV) veya subcutan (SC) yolla dengeli elektrolit solüsyonları uygulanmalıdır (Norsworthy, 2011). C vitamini, hastaların bağışıklık sisteminde olumlu etki sağlayacağından kullanılabilir. (Ağaoğlu ve Akgül, 1998).

2.2.7.2. Antiviral Sağaltım

FCV gibi bir RNA virusunun, DNA sentezini inhibe eden ilaçlara duyarlı olmaması nedeniyle enfekte kedilerin tedavisi zordur (Stiles, 2014). Antiviral ilaçların birçoğu yalnızca DNA viruslarını ya da retrovirusları etkilediği bilinmektedir. FCV'ye karşı etkili ve güvenilir bir antiviral ilacın olmadığı bilinmektedir. Ribavirinin, *in vitro* ortamda RNA viruslarını inhibe edebildiği rapor edilmiş olsa da, kedilerdeki toksisitesi ve yan etkileri nedeniyle sistemik kullanımı tercih edilmemektedir (Norsworthy, 2011; Radford ve ark., 2009). Antiviral sağaltımda, kedi interferon-omega ve insan interferon- α 'nın etkili olabileceği bildirilmektedir (Cohn, 2011; Sherding, 2006).

2.2.7.3. Antibakteriyel Sağaltım

Feline Calicivirus enfeksiyonu olan hastalarda, sekonder bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi için geniş spektruma sahip antibiyotik tedavisi

uygulanabilir. Bu amaçla, amoksisilin (12,5 mg/kg, 12 saatte bir, oral yolla) ya da amoksisilin+klavulanik asit (15 mg/kg, 12 saatte bir, oral yolla), azitromisin (10 mg/kg, 24 saatte bir, oral yolla, 10 gün süreyle), ampisilin (10-20 mg/kg) + enrofloksasin (2 mg/kg, deri altı yolla) ve klavulanik asit/amoksisilin + florokinolon kombinasyonları önerilebilir (Norsworthy, 2011).

2.2.8. Koruma

Aşırı stres ve kalabalık ortamlar kedilerin enfeksiyona yakalanma oranını artırmakta olup, FCV enfeksiyonuna barınaklarda oldukça sık rastlanılmaktadır. Hastalığın bulaş riskini minimum seviyeye getirmek amacıyla genel koruma ve kontrol tedbirleri alınarak aşılama yapılması gereklidir (Gaskell ve ark., 2004).

Barınaklarda bulunan kediler aynı aileden olmadığı sürece mümkün oldukça aynı ortamda barındırılmamalıdır (Radford ve ark., 2009). Barındırılan kedilerin arasında doğrudan temas olmayacak biçimde bireysel barındırma bölümlerine yerleştirilmelidir. Çapraz bulaşı engellemek amacıyla bakıcı ve ekipmanlar yoluyla sıkı hijyenik önlemler alınmalıdır. Barınaklar ve kafeslerin temizliğinden sonra mutlaka dezenfekte edilmelidir. FCV, diğer zarfsız virus tipleri gibi (örneğin, parvovirus gibi) inaktivasyonu zor olan bir virustur ve klorheksidin, kuaternaryum amonyum ve diğer birçok dezenfektanlara karşı dirençlidir (Cohn, 2011). Dezenfeksiyon amacıyla potasyum peroksimonosülfat veya sodyum hipoklorid ve klor gibi dezenfektanlar kullanılmalıdır (Aytuğ, 2012; Bilal, 2013; Radford ve ark., 2009).

Barındırılacak olan sağlıklı kediler barınağa alındığı en kısa sürede aşılanmalıdır (Radford ve ark., 2009). Yaklaşık kırk yıldır FCV'ye karşı aşılar uygulanmaktadır (Hou ve ark., 2016). FCV aşılarının, genellikle klasik hastalığa ait belirtilerin azaltılması ve önlenmesinde güvenli ve etkili oldukları, ancak enfeksiyona veya taşıyıcı olarak kalma durumunun engellenmesine karşı etkili olmadığı belirtilmektedir (Coyne ve ark., 2006; Radford ve ark., 2007). FCV virusunun sıklıkla mutasyona uğraması sonucu çok sayıda suşu bulunmaktadır ve bu yüzden aşıya karşı dirençlidir (Norsworthy, 2011).

Günümüzde FCV'ye karşı kullanılan çeşitli aşılar bulunmakta olup, bunlar damar içi veya burun içi kullanılmaya uygun olarak hazırlanmış canlı virus aşıları ve parenteral inaktif aşılardır (Aytuğ, 2012; Gaskell ve ark. 2012). Canlı aşılar için FCV-F9 antijeni kullanılırken, inaktive aşılarda ise FCV-225 veya FCV-431 ile FCV-G1'in antijen kombinasyonları kullanılmaktadır (Hou ve ark., 2016). Ticari olarak kullanılan FCV suşlarının (örneğin FCV F9 ve 255 gibi) uzun süredir sadece birkaç suşun kullanılması sebebiyle aşının farklı FCV izolatları üzerine koruma potansiyeli tartışmalıdır. Daha geniş çapraz reaktivite özelliğine sahip yeni aşı suşlarının tanımlanması, bivalan ya da polivalan aşılarda geliştirilmesi ve yerel FCV izolatlarının dahil edilmesi için çalışmalar sürdürülmektedir (Berger ve ark., 2015).

Kedilerde rutin aşılama genellikle 9 ve 12 haftalıkken, aralarında 3-4 hafta bulunan iki aşılamayla gerçekleştirilir (Sherding, 2006). Barınaklarda ise yavru kedilerin 4-6 haftalıkken başlayıp 2-3 haftada bir aşılanması önerilirken, yetişkin kedilerin barınağa ilk girişte veya öncesinde aşılanması tavsiye edilir. Aşı tercihinde modifiye canlı aşılar önerilir (Lister, 2015). İlk yıl tam aşı takvimini tamamlayan kedilere 1 yıl sonra yeniden aşı yapılması, daha sonraki yıllarda ise 3 yılda bir aşılanmaları gerekmektedir (Lister, 2015; Shering, 2006). İntranazal aşılar, parenteral aşılara nazaran lokal mukozal bağışıklığı daha hızlı uyardığı belirtilmekle birlikte, klinik semptomlarda azalma göstermediği veya taşıyıcılığı engelleyemediği bildirilmiştir. Aşının uygulanmasıyla birlikte virusun çoğalmasını takiben bazı hayvanların birkaç gün sonra hapşırmasıyla karşılaşılabilir. (Norsworthy, 2011; Radford ve ark., 2007). Genellikle gebe kedilerde tercih edilen inaktif virusla hazırlanan aşılar, aşılama sonrasında komplikasyonlara sebep olmamaktadır (Bilal, 2013).

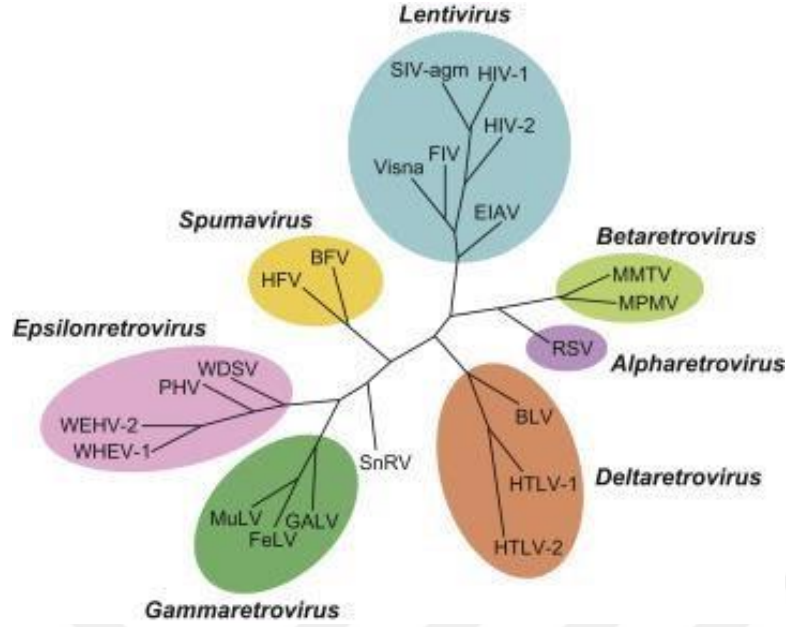
Sonuç olarak, kedi popülasyonlarında virus yüksek oranda virolojik prevalansa sahiptir ve aşılanmış ya da aşılanmamış önemsiz olmakla beraber kediler sürekli enfekte olmuş taşıyıcılar haline gelebilmektedirler. (Coyne ve ark., 2006).

2.3. FELINE İMMUNODEFİCİENCY VİRUS

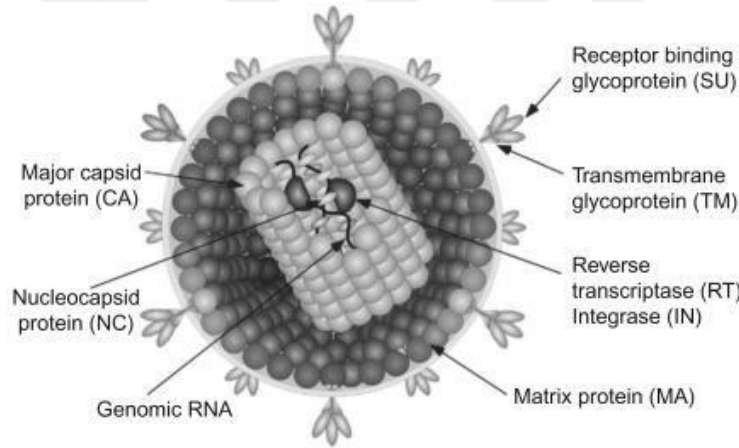
Bir *retrovirus* olan *Feline Immunodeficiency Virus* (FIV), tüm evcil kedi popülasyonlarında endemik olarak bulunur. Hastalık tipik olarak ısırma yaraları ile bulaşır, bu nedenle evde yaşamayan kedilerin enfekte olma olasılığı daha yüksektir. 4-6 yaşından küçük hayvanlarda hastalık gelişmez. Virus yaygın olarak konjonktivit ve ön üveite neden olmaktadır. Görülebilecek diğer okuler belirtiler (glakom, lens luksasyonu ve siliyer cisim ve retina arasındaki bağlantının yangısı olarak bilinen pars planitis) genellikle sekonder olarak başka bir etkenden kaynaklıdır (English ve ark., 1990). Prognoz, immun yetmezliğin aşamasına ve hastalığın belirtilerine bağlı olarak değişebilmektedir (Hosie ve ark., 2009).

2.3.1. Sınıflandırma

Retroviridae ailesi 2 alt aileye (*Orthoretrovirinae* ve *spumaretrovirinae*), 7 genusa ayrılmaktadır. Bu genuslar; *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Lentivirus* ve *Spumavirus*'lardır (Coffin ve ark., 1997). *Feline Immunodeficiency Virus* (FIV) ise *Orthoretrovirinae* alt ailesinde, *Lentivirus* genusu içerisinde yer alan (Coffin ve ark., 1997) (Şekil 2.3.1.1.), evcil ve evcil olmayan kedilerde enfeksiyon oluşturan bir etkendir (Aslan ve ark., 2018). *Feline Immunodeficiency Virus*; zarflı, kübik simetrlili, 120 nm çapında, pozitif polariteli tek iplikçikli linear yapıya sahip RNA genomu bulundurmaktadır (Kenyon ve Lever, 2011) (Şekil 2.3.1.2.). FIV genomunun büyüklüğü; suşlar arasında farklılık gösterir. FIV genom yapısında; diğer retroviruslara benzer şekilde gag, pro/pol, env genlerini barındırır. Buna ek olarak virus kendine özgü olan aksesuar genlere de sahiptir ve bu aksesuar genler, virusun sahip olduğu antijenik özelliklerde artışı sağlamaktadır (Miyazawa ve ark., 1994).



Şekil 2.3.1.1. Retrovirusların filogenetik analiz şeması (Cann, 2005).



Şekil 2.3.1.2. Retrovirus parçacık yapılarının şematik çizimi (ölçeksiz) (Felsenstein, 1995).

2.3.2. Virusun Özellikleri

Feline Immunodeficiency Virus, hem evcil hem de vahşi kedi türlerinde sıklıkla karşılaşılan immunsupresif viral etkenlerdendir. İnsanlarda bulunan *Acquired Immunodeficiency Virus* (AIDS) hastalığı etkeni olan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)’a benzerliğinden dolayı ve zoonoz karakterde olmaması sebebi ile HIV enfeksiyonunun patogenezini çözümlemek için yapılan araştırmalarda FIV “prototip”

virus olarak tercih edilmektedir. FIV'un yapısı moleküler olarak araştırıldığında tipik *lentivirus* yapısıyla karşılaşılmaktadır (Kenyon ve Lever, 2011). *Lentivirusların* yüksek mutasyon oranlarının yüksek olması, aşı geliştirmede büyük bir engel oluşturmaktadır.

Tıpkı (HIV) gibi, FIV'da da birkaç farklı genetik alt türler (A-E) bildirilmiştir (Kakinuma ve ark., 1995; Pecoraro ve ark., 1996; Sodora ve ark., 1994).

2.3.3. Epidemiyoloji

Retroviruslar; hem insan hem de hayvan sağlığı açısından oldukça önem arz eden enfeksiyöz ajanlar arasında yer alırlar (Pedersen ve ark., 1987). FIV' in izolasyonu ilk kez Pedersen tarafından 1986' da Amerika' da gerçekleştirilmiştir (Pedersen ve ark., 1987). FIV'un, uzun süren virus-konakçı ilişkisi nedeniyle günümüzde vahşi kedilerde asemptomatik veya hafif klinik bulgularla seyrettiği belirlenmiştir. Ancak bu durumun bahsedilen ilişkinin sonucunda ortaya çıkıp çıkmadığı veya başka etkenlerin etkisinin olup olmadığı hala kesinleştirilmemiş araştırma konularıdır (Pecon-Slaterry ve ark., 2008; Troyer ve ark., 2008). Virus, kedilerde T-lenfositlere yüksek affiniteli olup özellikle bu hücreleri etkilemektedir. Bu nedenle virusa "Feline T-Lenfotropik Virus" adı verilmiştir. Fakat zamanla moleküler yapısı ve patogenezi açısından HIV'ye benzerlikleri tespit edilmiş ve FIV olarak adlandırılmıştır. Kedigillerde meydana getirdiği hastalığa Feline Acquired Immunodeficiency Syndrome (FAIDS) adı verilmiştir (Kenyon ve Lever, 2011).

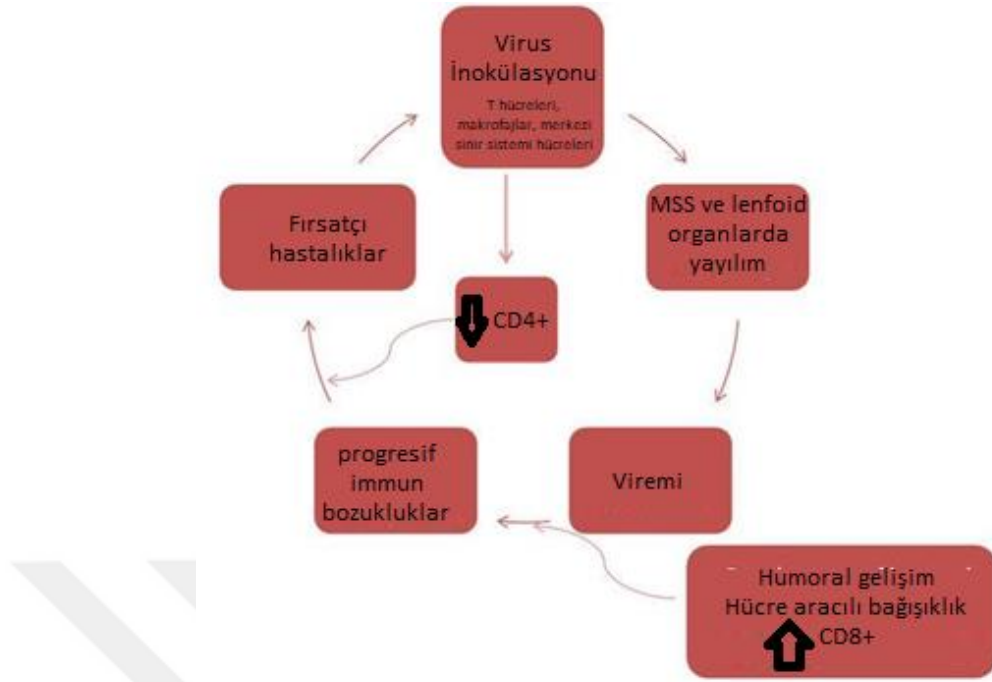
Feline Immunodeficiency Virus, kedigiller arasında hem horizontal hem de vertikal yolla bulaşabilir. Kedilerin toplu yaşam alanlarını paylaşmaları nedeniyle horizontal bulaşma, vertikal bulaşmaya göre daha yaygın olarak görülür. Horizontal bulaşmada özellikle enfekte yetişkin erkek kediler önemli bir rol oynar. Hiyerarşi kurma amacıyla ortaya çıkan kavgalarda, ısırma ve tırmalama sonucu enfekte salgıların taşıyıcılara yayılmasıyla gerçekleşir. Ayrıca, FIV'in alt tiplerinin vertikal bulaşma yoluyla geçebileceği belirtilmektedir. İlk kez 1995 yılında deneysel olarak vertikal bulaşma saptanmış ve daha sonra pumalarda ve kedilerde doğal bulaşma tespit edilmiştir (Burkhard ve Dean, 2003; O'neil ve ark., 1995).

Aseptomatik ev kedilerinde virolojik prevalans genellikle %1'in altındadır fakat hasta ev kedilerinde %30'a kadar çıkabilmektedir. Enfeksiyon insidansı bazı bölgelerde çok daha yüksektir. Kedilerin yaklaşık % 25'inde kronik solunum hastalığı ve daha az oranlarda kronik enterit, idrar yolu enfeksiyonu, dermatit ve nörolojik belirtiler görülmektedir (MacLachlan ve Dubovi, 2011).

2.3.4. Patogenez

Feline Immunodeficiency Virus, organizmaya en çok kan ve mukoza yoluyla girer. Etkenin organizmaya girişi genellikle kavga veya doğum sonrası açılan portantreler ve vajinal/oral/rektal mukozalar vasıtası ile olmaktadır. Oluşan yaralanmalar sonucu virus direkt yolla sağlıklı hayvana bulaşır, birincil yangı periferall lenflerde meydana gelir. İatrojenik bulaşma (kan nakli, enfekte enjektörlerin kullanımı ya da uygun koşullarda yapılmayan cerrahi operasyonlar) hastalığın yayılmasında en önemli yollardan birini oluşturmaktadır (Eckstrand ve ark., 2017).

Feline Immunodeficiency Virus, deneysel olarak yapılan patogenezi çalışmalarında birden fazla dokuyu enfekte eder. Özellikle vücuda giriş yaptığı bölgedeki yakın lenf nodülleri, FIV'nin ilk hedefidir (Şekil 2.3.4.1.). Burada replike olan virus; kemik iliği, bölgesel dalak, bölgesel lenf nodülleri, kemik iliği, timus, peyer plakları , bağırsak lamina propria ve karaciğerde bulunan Kupffer hücreleri gibi birçok lenfoid dokuyu ve organı enfekte eder (Beckowzki ve ark., 2014; Rogers ve ark., 2002; Willett ve Hosie, 2013).



Şekil 2.3.4.1. FIV patogenezinin aşamalarını gösteren diyagram (Sellon ve Hartmann, 2006).

Bazı FIV suşları nörolojik bir patogenezi izlerken bazıları ise farklı bir patogenezi gösterir. Bunun nedeni hayvanın immün sistemi, virusun yapısı/titresi ve viruslar arasındaki ilişkinin devamlı farklılık göstermesidir. Fakat bazı viruslar nörolojik hücrelere karşı yüksek affinite göstererek astrosit ve mikrogliaları enfekte edebilmektedir. Buna sebep olan viruslar genellikle replikasyon kompetent provirusu oluşturan FIV suşlarıdır (Beckowzki ve ark., 2014; Rogers ve ark., 2002; Willett ve Hosie, 2013).

FIV ile ilişkili hastalık tablosu 3 evrede ortaya çıkar. Bu evreler; lenfadenopati ve ateş ile kendini belli eden akut evre, uzun bir subklinik evre ve ilerleyici immün fonksiyon kaybı, fırsatçı enfeksiyonlar ve bazen neoplaziler ile belirginleşen terminal evredir. Terminal evrede, fırsatçı bakteri ve mantar enfeksiyonları özellikle ağızda; periodontal doku, yanaklar ve dilde yaygındır.

Terminal evrede hastalık tablosu ileri evredeki insan AIDS'ine benzeyebilir (MacLachlan ve Dubovi, 2011).

2.3.5. Klinik Belirtiler

Klinik bulgular sıklıkla *Feline Leukamia Virus* (FeLV) ile enfekte kedilerinki ile benzerdir. Sebebi belirlenemeyen, sinisi ve tekrarlayan ateş, lenfadenopati, lökopeni, anemi, kilo kaybı ve non-spesifik davranış değişiklikleri en sık görülen bulgulardır. FIV ile enfekte kedilerde; mukozalarda yıkımlanma, oral kavite, dişeti ve nazal mukozada kanamalar, gingivitis, stomatitis sıklıkla bildirilmektedir (Şekil 2.3.5.1.) (MacLachlan ve Dubovi, 2011). Nörotropizma sebebiyle denge bozukluğu, kasılma ve titreme ile karşılaşılmaktadır. Ayrıca yapılan araştırmalarda alt tipler ile klinik belirtilerin ilişkisi olduğu belirlenmiştir (Vahlenkamp ve ark., 1999).

Feline Immunodeficiency Virus ile enfekte kedilerde okuler bulgular; doğrudan viral hasardan veya fırsatçı enfeksiyonlardan kaynaklanır. Tipik okuler belirti; lenfositik/plazmositik inflamasyon ile karakterize, hafif ila orta derecede kronik ön üveittir. Diğer okuler klinik bulgular ise; sekonder glokom, pars planit (ön vitrözde hücresel infiltrat) ve daha az yaygın olarak koroid tutulumudur (Colitz, 2005).



Şekil 2.3.5.1. FIV ile enfekte kedide stomatitis ve gingivitis (Gunn-Moore ve Reed, 2011).

2.3.6. Tanı

Moleküler (PCR, Real-Time PCR) ile serolojik (ELISA) teknikler *Feline Immunodeficiency Virus* enfeksiyonunun tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Her iki

test metodu da hastalığın tanısında %95'in üzerinde güvenilirlik sağlamaktadır. Hızlı test kitleri (SNAP), uygulamasının kolay ve hızlı olması nedeniyle FIV tansında yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu test kitleri çoğunlukla ikili şekilde üretilmektedir (FIV, FeLV combo SNAP kit) (Westman ve ark., 2016).

Tüm FIV pozitif sonuç veren ELISA testleri daha spesifik bir test kullanılarak doğrulanmalıdır (immunofluorescent antikor testi, virus izolasyonu...) (Hosie ve ark., 2009).

Feline Immunodeficiency Virus'un sahip olduğu geniş genetik varyasyon, PCR bazlı yöntemlerle etkili bir şekilde saptanabilmektedir (Hosie ve ark., 2002; Leutenegger ve ark., 1999). Ayrıca, piyasada bulunan ilk FIV aşısının ortaya çıkmasıyla birlikte aşılanmış kedileri hastalardan ayırt etmek için PCR testleri daha da önem kazanacaktır (Uhl ve ark., 2002).

2.3.7. Sağaltım

Feline Immunodeficiency Virus enfeksiyonu kediler arasında yaygın olarak görülmesine rağmen, mortalite oranı yüksek değildir. FIV enfeksiyonuna sahip kedilerde, bakım şartlarının iyiliğine ve düzenli bir yaşama bağlı olarak yıllarca asemptomatik veya subklinik enfeksiyon seyredebilir. Bu nedenle immun sistemi baskılayabilecek durumlardan uzak durulmalıdır. Avrupa Kedi Hastalıkları Danışma Kurulu tarafından belirtildiği gibi, FIV açısından pozitif kediler genellikle ev ortamında yaşamalı ve iyi bakım ve besleme koşulları sağlanmalıdır. Günümüzde immun sistemi desteklemek için immunmodülatörler de uygulanabilmektedir. Özellikle *Parapox Ovis*' e sahip preparatlar, enfekte kedilerin birçoğu üzerinde başarıyla uygulanmış ve prognozu iyileştirmiştir (Hofmann-Lehmann ve ark., 2015) (Tablo 2.3.7.1.).

Kediler pozitif test sonucuna göre ötenazi yapılmamalıdır, çünkü bireyler tanıdan sonraki aşamada yıllar boyunca asemptomatik kalabilirler. Belirtiler tıbbi olarak kontrol altına alınabiliyor ve ağrı yönetimi sağlanabiliyor ise; FIV ile enfekte hayvanlar klinik belirti gösterse bile ötenazi tavsiye edilmez. Bununla beraber glakomun eşlik ettiği şiddetli üveit varsa ve ilaç tedavisine yanıt vermiyorsa

enüklasyon yapılabilir. Hasta sahipleri, FIV pozitif kedilerin enfeksiyon geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu ve bağışıklık aracılı hastalıklara ve neoplaziye eğilimli olabileceğinin farkında olmalıdırlar (Hosie ve ark., 2009).

Tablo 2.3.7.1. Tedavide kullanılan terapötik ajanlar (Domenech ve ark., 2011).

FIV	Destekleyici tedavi, <i>feline</i> interferon <i>b</i> , <i>Parapox ovis</i> (Immunmodulator)
FeLV	Destekleyici tedavi, <i>feline</i> interferon <i>b</i> , human rekombinant interferon <i>b</i> , bazı olgularda kemoterapi
FCoV	Destekleyici tedavi, sistemik glukokortikoidler, siklofosfamid, polifenil immunositumilant

2.3.8. Koruma

Günümüzde FIV'a karşı kullanılan iki adet ticari inaktif aşı bulunmaktadır. Bu aşılardan biri dünya genelinde en yaygın kullanılanıdır. Bu aşının %80 oranında etkili olduğu ve bu etkinin çoğunlukla A alt tipine karşı bağışıklık oluşturduğu görülmüştür. Bir diğer aşının etkinliğine dair henüz net bir bilgi bulunmamaktadır.

Feline Immunodeficiency Virus ve HIV'a karşı aşı çalışmaları birlikte sürdürülmektedir. Hastalığa karşı savunma amaçlı çeşitli tek alt tip homolog aşılardan ve az da olsa heterolog virus aşılardan üretilmiş fakat diğer uzak suşlara karşı koruma sağlanamamıştır (Elyar ve ark., 1997). Bu aşı USDA (United States Department of Agriculture) tarafından onaylanmıştır ancak, etkinliği hala saha koşullarında araştırılmaya devam etmektedir (Bęczkowski ve ark., 2015). Aşı, oldukça farklı virus varyantlarının ortaya çıkmasıyla başarısızlığa uğrayabileceği için, tüm bölgelerde dolaşan FIV alan suşlarının oranı ve varsa varyantların varlığı belirlenmelidir (Pistello ve ark., 1997).

Predispoze kedilerin, sokak kedilerinden izole bir şekilde yaşaması önerilmektedir, böylece sirküle olan suşlarla karşılaşma riski azaltılmış olur. Ayrıca, belirli bir süre boyunca immunomodulator kullanımı ve kaliteli bakım ve besleme uygulamaları, FIV ile enfekte kedilerin yaşam süresi ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu

etkiler sağlayabilmektedir (Beckowzki, 2013; Little ve ark., 2011; Westman ve ark., 2016).

2.4. FELINE LEUKEMIA VIRUS

Feline Leukemia Virus; çeşitli hastalık sendromlarına ve bazı neoplazilere sebebiyet verebilen, bağışıklık hücreleri ve immun sistem üzerine değişik etkilerde bulunabilen bir *retrovirustur*. FeLV vertikal veya horizontal yolla bulaşabilir. FeLV onkojenik potansiyele sahiptir ve immunosupresif bir karakterdedir (Willis, 2000).

Okuler ve sistemik hastalıklara sebep olan FeLV'un lenfoid doku veya kemik iliği üzerine doğrudan etkileri vardır (Hardy, 1981). FeLV'un, sebep olduğu hastalıklar dünya çapında tüm kedilerde görülür. Ancak son yıllarda yapılan taramalar hastalığın prevalansının Amerika ve çeşitli ülkelerde azaldığını göstermektedir (MacLachlan ve Dubovi, 2011).

2.4.1. Sınıflandırma

Retroviruslar, *Retroviridae* familyasına aittir. 7 adet genusa ayrılırlar, bunlar; *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Lentivirus* ve *Spumavirus* genuslarıdır (Lefkowitz ve ark., 2017). *Feline Leukemia Virus* (FeLV), *Retroviridae* familyasının *Orthoretrovirinae* alt familyasında bulunan *Gammaretrovirus* genusunda yer almaktadır (Lefkowitz ve ark., 2017).

Feline Leukemia Virus, FIV'dan farklı daha basit bir genom yapısına sahiptir. Genellikle *retroviruslardaki* gibi zarflı, kübik simetrlili, pozitif polariteli, linear, diploid, tek iplikçikli 8.4 kb. büyüklüğünde RNA genomuna sahiptir (Anai ve ark., 2012; Hartmann, 2012; Krunic ve ark., 2015).

2.4.2. Virusun Özellikleri

Retroviruslar, keşfedildiği günden bu yana yapıları, genetik kompozisyonları, replikasyon özellikleri ve birçok memeli türünü etkileyebilme yetenekleri açısından

diğer virus ailelerinden farklılık gösteren bir virustur (Lefkowitz ve ark., 2017). Bu özel yapıları, *retrovirus*lara farklı bir replikasyon stratejisi kullanma imkanı sağlamaktadır. Ayrıca, FeLV, tümör oluşumuna neden olan "*Oncovirus*" ailesine de dahil edilmektedir (Levy ve Burling, 2017).

FIV'e kıyasla, FeLV'ların aksesuar proteinlere sahip olmaması nedeniyle hücre içi ve sistemik immün yanıt açısından etkilerinin daha kolay ortadan kaldırılabilirdiği belirtilmektedir. Ancak FeLV, evrimsel süreçte eşey hücrelerine entegre olan ve nesilden nesile aktarılan endojen varyantı (enFeLV) içermesi nedeniyle aşılama sonrasında farklı etkilerin ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (Anai ve ark., 2012; Hartmann, 2012; Krunic ve ark., 2015). Diğer pozitif iplikçikli RNA virusları, mRNA'yı kalıp olarak kullanarak doğrudan transkripsiyon ve translasyon gerçekleştirebilir. Ancak retroviral RNA, içerdikleri Reverse Transkriptaz (RT) enzimi sayesinde önce çift iplikçikli DNA'ya dönüştürülür ve oluşan viral DNA, virus yapısındaki Integraz (IN) enzimi aracılığıyla konakçı genomuna entegre olur (Pedersen, 1987).

Feline Leukemia Virus (FeLV), dört temel alt tipten oluşmaktadır. Bu alt tipler FeLV-A, FeLV-B, FeLV-C ve FeLV-T'dir. Dünya genelinde en yaygın olan alt tip FeLV-A'dır. Çoğunlukla asemptomatik seyredip en bulaşıcı alt tip olma özelliğine sahiptir. FeLV-B, neoplastik oluşumlara ve tümör gelişimine sebep olabilir. FeLV-C, kan hücrelerinin bütününe enfekte edip anemiye sebep olmaktadır. FeLV-T enfeksiyonu, yalnızca T lenfositleri enfekte etmektedir (Levy ve Burling, 2017). Ayrıca son yıllarda kedilerde endojen retroviruslarla yakından ilişkili olan yeni bir alt tip olan FeLV-D tespit edilmiştir (Anai ve ark., 2012; Miyake ve ark., 2016).

2.4.3. Epidemiyoloji

Kedileri enfekte eden *retrovirus*lardan *Feline Leukemia Virus* ilk kez 1964 yılında tespit edilmiştir (Jarrett ve ark., 1964). FeLV, FIV'e benzer olarak toplu yaşam alanlarında yaygın olarak görülmektedir. Virusun nakli, enfekte olan kedilerin akıntıları, kavgaya ya da çiftleşme ile sağlanabilmektedir. Vertikal yolla bulaşma sebep olabilmektedir. Ancak vertikal bulaşma takiben enfeksiyonun oluşup oluşmayacağı ya

da ne durumda ortaya çıkabileceği tartışılmaktadır. Özellikle endojen *Feline Leukemia Virus* (enFeLV) ile ekzojen *Feline Leukemia Virus* (exFeLV) etkileşimde bulunduğundan dolayı mı, yoksa farklı mekanizmalarla mı tümörögenesis olduğu araştırılmaktadır (Krunic ve ark., 2015).

Feline Leukemia Virus ile enfekte kediler bakım, su veya yiyecek kaselerinin ortak kullanılması yoluyla enfekte olabilir, ancak çoğunlukla tükürük yoluyla ısırik yaralarına bulaşması ile etkeni almaktadırlar (La Croix, 2004; Levy ve ark., 2008).

Daha önceki çalışmalarda hasta hayvanların üçte ikisinin enfeksiyonu tamamen vücuttan atabileceği düşünülüyorken, yapılan son araştırmalar, virusa maruz kalan aşılanmamış kedilerin ömür boyu enfekte kaldıklarını göstermektedir. Çoğu persiste enfekte kedinin %70-90'ı klinik belirtilerin ortaya çıkmasından 1.5 ila 3 yıl içerisinde tekrar sistemik enfeksiyon belirtileri göstermektedir (Pepin ve ark., 2007).

2.4.4. Patogenez

Patogenez genel olarak iki aşamaya sahiptir. İlk aşamada birinci viremi meydana gelir ve bağışıklık sisteminin yanıtına bağlı olarak enfeksiyon ortadan kalkabilir. Birinci viremide bağışıklık sisteminin yetersiz yanıt oluşturması durumunda primer lenfoid dokulara giden virus hücrelerde (çoğunlukla olgunlaşmamış CD4+ T lenfosit hücreleri) "provirus" olarak kalıcı hale gelmektedir.

Bağışıklık sisteminin yanıtının durumuna bağlı olarak farklı enfeksiyon tipleri ortaya çıkar. Günümüzde hala immun sistem ve FeLV arasındaki etkileşimin nasıl olduğu araştırılmaktadır. Kesin olan şey, kedilerin bireysel bağışıklık sisteminin düzeyidir. Bağışıklık sisteminin faaliyetine, hastalığın patogenez ve klinik durumuna bağlı olarak FeLV enfeksiyonları farklı şekillerde adlandırılmıştır (Hartmann, 2012). Bunlar; abortif, regresif, progresif ve fokal enfeksiyonlardır. Bunlar arasında en az görülen enfeksiyonlar abortif ve fokal enfeksiyonlardır.

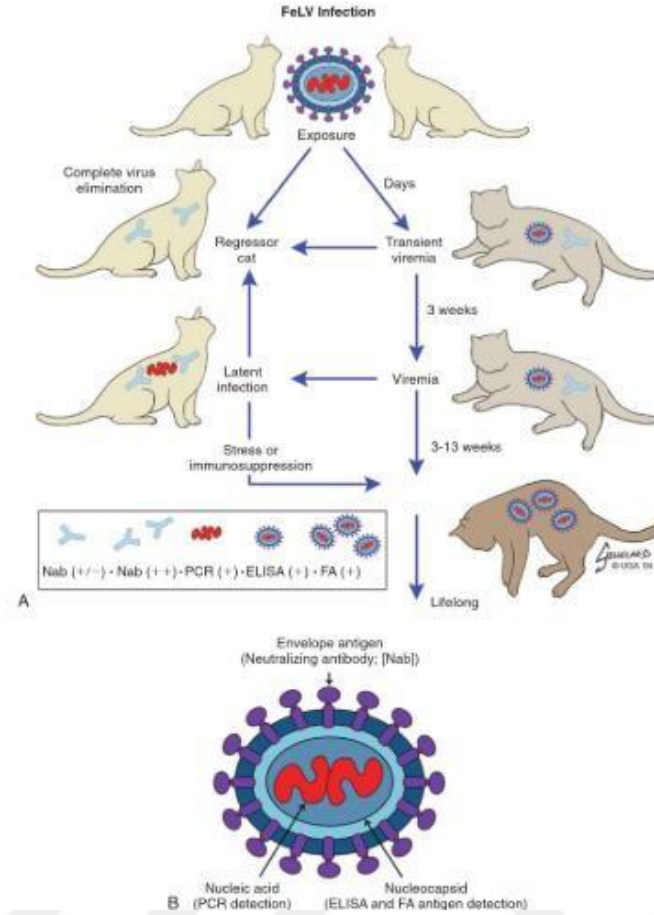
Abortif enfeksiyon durumunda, lokal lenfoid dokulara giren virus, güçlü humoral ve hücrel yanıt nedeniyle viremi aşamasına geçemez ve hastalık gelişmez. Kan parametreleri değişmeyebilir veya sadece hafif değişiklikler gösterebilir. FeLV

antijeni veya proviral DNA'sını tespit etmek neredeyse imkansızdır. Bu tür enfeksiyonlar oldukça nadirdir (Levy ve ark., 2008).

Fokal enfeksiyon ise, yalnızca tek bir dokuda meydana gelen bir tiptir. Semptomlar, göz, idrar kesesi veya meme bezlerinde ortaya çıkabilmektedir. Tanı için serolojik ve moleküler teknikler kullanılmalıdır.

Regressif enfeksiyon durumunda, virus viremiye uğrar ve başlangıçta kemik iliği ve diğer lenfoid dokularda "provirus" olarak latent hale gelir (Şekil 2.4.4.1.). Bu tip enfeksiyonda, geçici viremi, ilk üç haftalık dönemi kapsamaktadır. Bu dönemde iştahsızlık, ateş, halsizlik gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Lenfoid dokularda latent hale gelmesinin ardından hastalık gelişmez, proviral DNA'dan protein sentezi oluşmaz. Ancak bazı immunsupresyon dönemlerinde provirus yeniden aktive olabilir ve hastalık ile tümörogenesis meydana gelebilir. Hastalığın tespiti zordur; doku biyopsileri ve kan örneklerine moleküler ve serolojik testler uygulanmalıdır (Levy ve ark., 2008).

Progressif enfeksiyon durumunda, enfekte hayvanda lenfoid dokular ile kan hücrelerinde persiste eden bir enfeksiyon meydana gelir. İlk viremi döneminden sonra yaklaşık bir yıl boyunca herhangi bir belirti görülmezken, daha sonra onkolojik belirtiler ortaya çıkar. Lenfadenopatiler, lenfoma ve sarkom oluşumlarına neden olabilir. Bu durum kısa bir süre içinde ölümle sonuçlanabilir. Teşhis diğer formlara göre daha kolaydır. Moleküler olarak provirus tespit edilebilirken, serolojik olarak antikor tespiti yapılabilir. Kedilerde virusa karşı yetersiz bağışıklık yanıtı nedeniyle ilerleyici enfeksiyon gelişebilir. Bu kediler klinik hastalık semptomları geliştirir, sistemik etkiler genellikle birkaç yıl içinde ölümcül olabilmektedir (Levy ve ark., 2008). Bu sebeple yalnızca FeLV ile enfekte olan kedilere göre komplike enfekte hayvanlarda klinik belirtiler daha genç yaşlarda ortaya çıkabilmektedir (La Croix, 2004).



Şekil 2.4.4.1. A. FeLV enfeksiyonu oluşumunun zaman periyodu. B. FeLV komponentleri. ELISA, FA, FeLV, PCR (Sykes, 2013).

2.4.5. Klinik Belirtiler

Feline Leukemia Virus ile enfekte olan kedilerde gingivitis, stomatitis, dişeti bulgularına ek olarak halsizlik, ateş, ishal, anisocoria (göz bebeklerinde bozukluk), tekrar eden bakteriyel/viral enfeksiyonlar, deri ve kıl döküntüleri gibi belirtilerle karşılaşılabilir (Hartmann, 2012).

Okuler bulgular genellikle üveal lenfoma, iritis, hipopyon, keratik çökelti ve koroidistir. FeLV'ye bağlı üveit; iridosiklit, hipopyon, sekonder glakom, korioretinit, retina dekolmanı veya korioretinal kitleler şeklinde ortaya çıkabilir. Buna ek olarak diğer üveit belirtileri; orbital kitleler, göz kapağı kitleleri, subkonjonktival ve niktitatif membran kitleleri, ön kamara ve anterior üveal tümörler (örn., iridal nodüller ve ön

kamarada bulunan veya ön irise yapışmış beyaz-pembe kitleler) şeklinde de görülebilmektedir (Colitz, 2005; Rankin ve ark., 2002).

2.4.6. Tanı

ELISA, PCR ve immunfloresans teknikleri, tanıda sıklıkla tercih edilmektedir. ELISA ve immunfloresans için önem arz eden gen bölgesi p27'dir. Bu gen bölgesinin teşhisi FeLV için ayırt edicidir. FeLV'nin teşhisi periferel kandan alınan ELISA testi ile yapılır. İlk tanıdan 3-4 ay sonra IFAT ya da ELISA antijen testi tekrarlanır. FeLV enfeksiyonu geriler ve viremi sonlanır ise, tekrarlanan ELISA testi sonucu negatif olacaktır (Willis, 2000).

Kediler, hiçbir antijenin kanda tespit edilemediği bir aviremik duruma geri dönebilir (regresif enfeksiyon), ancak FeLV'nin proviral DNA'sı PCR yöntemi ile tespit edilebilmektedir (Levy ve ark., 2008).

Feline Immunodeficiency Virus tanısında da olduğu gibi kombo SNAP kitleri çok yaygın olarak tercih edilmektedir. Teşhiste hayvanın bağışıklığının yanıtının düzeyi, yaşı ve test sonucu karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmelidir. Bütün bu etkenler değerlendirilerek, Avrupa Kedi Hastalıkları Danışma Kurulunun hazırlamış olduğu kılavuzun takibi tavsiye edilmektedir (Tablo 2.4.6.1.) (Hofmann-Lehmann ve ark., 2015).

Tablo 2.4.6.1. *Feline Leukemia Virus* için tanıda ABCD (European Advisory Board on Cat Diseases)'in hazırlanan kılavuza göre tanısal diagram (Hofmann-Lehmann ve ark., 2015).

Yaş	İlk test sonucu	Yaşam Stili/Durumu	Değerlendirme	Sonuç
<12 haftalık	Negatif	Toplu yaşam Tekil yaşam	Test tekrarı 4-6 hafta sonra Enfekte değil	Son test sonucu kesinlik gösterir.
	Pozitif	Anne ile (kolostral yolla enfeksiyon)	FeLV ile Enfektedir.	İzole edilip her 6 ayda bir muayeneye tabii tutulur.
>12 haftalık	Negatif	FeLV enfeksiyonun görüldüğü hayvan popülasyonunda yaşama	Test tekrarı 6-8 hafta sonra	Test sonucu kesinlik gösterir.
	Pozitif	Semptom gösteren kedi Değişken klinik görünüm	Enfekte değil FeLV ile Enfektedir. Test tekrarı 6-8 hafta sonra	Son test sonucu kesinlik gösterir.

2.4.7. Sağaltım

Eğer kedi FeLV ile enfekte olmuş ise, sekonder durumların hızlı ve doğru tanısı, erken teropatik müdahale ve başarılı tedavi için çok önemlidir. Bu nedenle hastalığın erken dönemlerinde daha yoğun testler yapılmalıdır.

Feline Leukemia Virus enfeksiyonu olan birçok kedi uygun ve doğru kullanılan ilaçlara iyi yanıt verir, ancak *retrovirus* negatif kedilere göre daha uzun veya daha agresif bir tedavi süreci (örn., antibiyotikler) gerekebilir (Brenn ve ark., 2008; Mooney ve ark., 1987; Teske ve ark., 2002; Vail ve ark., 1998).

Feline Leukemia Virus ile ilişkili maligniteler veya immun mediatör hastalıklar olmadığı sürece, kortikosteroidlerden ve diğer bağışıklık ve kemik iliği baskılayıcı ilaçlardan kaçınılmalıdır. Kronik gingivostomatit varsa glukokortikoidler kullanılmamalıdır. Glukokortikoidlerin kullanımı yerine tam ağız ekstraksiyonu tercih edilmelidir. Lenfomalar için, kemoterapötik ilaçlara dayanan tedavi prensipleri olumlu etkiler gösterir. Aynı tedavi protokolleri FeLV ile enfekte kedilerde meydana gelen

lenfomalar içinde uygulanmalıdır. Olumsuz prognoz ile seyreden FeLV hastaları ve lenfoma hastalarının, hastalığın gerilemesi ve sağkalım süreleri bakımından tedaviye verdikleri yanıt aynı değildir (Brenn ve ark., 2008; Mooney ve ark., 1987; Teske ve ark., 2002; Vail ve ark., 1998).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada; her iki gruba da anti-tümör kemoterapi uygulandığında, lenfomaya sahip FeLV antijen negatif kedilerin (472 gün), FeLV antijen pozitif kedilere (25 gün) göre çok daha uzun sürede gerileme gösterdiği belirtilmiştir (Meichner ve ark., 2012). Bununla beraber FeLV enfeksiyonunun neden olduğu immunosupresyon kemoterapi ile ağırlaşır ve açık klinik belirtilere neden olabilecek ve yaşam kalitesini bozabilecek ikincil enfeksiyonlara yol açabilmektedir (Valli ve ark., 2000).

Immun modölatörlerinin FeLV ile enfekte olmuş kedilerin sağlığı veya yaşam süresi üzerindeki etkinliğini destekleyen kontrollü çalışmalara dair henüz çok az kanıt bulunmaktadır. Yalnızca bu ajanların bazılarının, bağışıklık fonksiyonunu destekleyerek, hayvanın hastalıkla başa çıkabilmesine ve iyileşmesine yardım edebileceği öne sürülmüştür (Hartmann ve ark., 1998).

Antiviral ilaçların ise etkinliği sınırlıdır ve birçoğu ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Sadece birkaç kontrollü çalışma FeLV ile enfekte olmuş kedilerdeki birkaç ilacın bazı etkilerini göstermektedir (Tablo 2.4.7.1) (Hartmann, 2006).

Tablo 2.4.7.1. FeLV ile enfekte kediler için önerilen tedavi şekilleri (Hartmann, 2012; Hartmann, 2015).

Klinik belirti göstermiyor ise

Tedavi yapılmaz

Kediler kesinlikle kapalı mekanda tutulmalıdır.

Klinik belirti gösteriyor ise

Her zaman altta yatan bir hastalık araştırılır (FeLV her zaman klinik semptomlardan kendi başına sorumlu olmayabilir).

Örneğin sekonder enfeksiyonlar mevcut olabilir.

Altta yatan sebep tedavi edilir.

FeLV ile enfekte lenfomalı kedilerin tedavisi

Kemoterapik ilaç prosedürü uygulanır (Örn, siklofosfamid, vincristine ve prednison). Prognozun gidişatı ile ilgili hasta sahibi uyarılmalıdır.

FeLV ile enfekte anemili kedilerin tedavisi

Anemi şiddetli ise kan transfüzyonu yapılır.

Darbepoetin uygulaması denir. HCV seviyesi normale dönene kadar haftada 0,25-0.5 µg/kg SC uygulanır. Etki görülmezse glukokortikoid uygulaması denir (çünkü FeLV ile enfekte kedilerin anemisi immun mediatör orijinlidir ve bazı kediler tedaviye yanıt verir).

FeLV ile enfekte nörolojik belirti gösteren kedilerin tedavisi

Nörolojik belirtilerin altında yatan sebep araştırılır (örn, lenfoma, *toxoplasmosis*)

Altta yatan sebep tedavi edilir

Eğer altta yatan başka bir hastalık yoksa (nörolojik belirtilerin FeLV'den kaynaklandığından emin olunmuş ise) zidovudine ile tedavi uygulanır (5 mg/kg oral yolla 12 saatte bir)

FeLV ile enfekte, tekrarlayan enfeksiyon gösteren kedilerde tedavi

Tekrarlayan enfeksiyonlara karşı agresif tedavi uygulanır. (örn, uzun periyotlarda bakteriyosidal antibiyotik uygulamaları)

Kedi interferon-omega ile tedavi düşünülür. (10⁶ IU/kg SC 5 gün boyunca 24 saatte bir)

Kedilere pozitif bir test sonucuna göre ötenazi uygulanmamalıdır, çünkü bireyler tanıdan sonraki yıllar boyunca asemptomatik kalabilir. Tüm pozitif ELISA sonuçları daha spesifik bir test kullanılarak doğrulanmalıdır.

Hasta sahipleri, FeLV pozitif kedilerin enfeksiyon geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu ve bağışıklık aracılı hastalıklara ve neoplaziye eğilimli olabileceğinin farkında olmalıdır (Lutz ve ark., 2009).

2.4.8. Koruma

Birkaç deneysel aşı tanımlandıktan sonra (Jarrett ve ark., 1975; Pedersen ve ark., 1979) veterinerlik uygulamasında kullanılan ilk FeLV aşısı 1984'te ABD'de tanıtılmıştır. Bu aşı FeLV antijenlerine dayanmaktadır ve kedileri viremiden korumuştur (Lewis ve ark., 1981).

Avrupa'da birçok FeLV aşısı mevcuttur. Bazılarında, viral zarf glikoproteininin yanı sıra rekombinant DNA teknolojisi ile *E. coli*'den eksprese edilen transmembran proteininin bir parçası kullanılmıştır (Marciani ve ark., 1991). Bu genetik olarak tasarlanmış ilk küçük hayvan aşısıdır (Lehmann ve ark., 1995). Başka bir rekombinant aşı ise, zarf glikoproteini ve kapsid proteini için genleri taşıyan bir *Canarypox* virusunu vektör olarak kullanılmaktadır (Tartaglia ve ark., 1993). Diğer kedi aşılarının aksine, bu aşı uygulamalarından sonra nötralize edici antikorlar gelişmez. Koruyucu etki, hücresel bağışıklığı uyatarak elde edilir; nötralize edici antikorlar sadece aşılanmış kediler sokak virusu ile karşılaşırsa gelişir (Lehmann ve ark., 2006).

Aşılama korunma açısından çok önemlidir. Yapılan bir çalışmada FeLV'ye karşı ülkemizde de kullanılan ticari aşının etkinliği; %85 olarak belirtilmiştir. FeLV aşısı; Türkiye'de birçok özel veteriner kliniklerinde ve hastanelerinde aşı programına alınmıştır. Aşı, enfeksiyona maruz kalma riski olan tüm kedilerde yapılmalıdır. Yavruların diğer aşılarla birlikte 8 veya 9 haftalık ve 12 haftalıkken aşılama önerilmektedir (Brunner ve ark., 2006).

Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre FeLV aşısının ilk dozu yapıldıktan itibaren, aşının en az 2 yıl süresince bağışıklık sağladığı belirtilmiştir (Jirjis ve ark.,

2010). Ayrıca aşılama öncesinde hastalığın teşhis edilmesine yönelik testlerin yapılması çok önemlidir. Aksi geliştiği durumlarda hastalığın ağırlaşmasına neden olarak, aşının koruyucu özelliğinden faydalanılamamaktadır (Hartmann, 2012; Levy ve Burling, 2017).

2.5. FELİNE İNFEKSİYÖZ PERİTONİTİS VIRUS

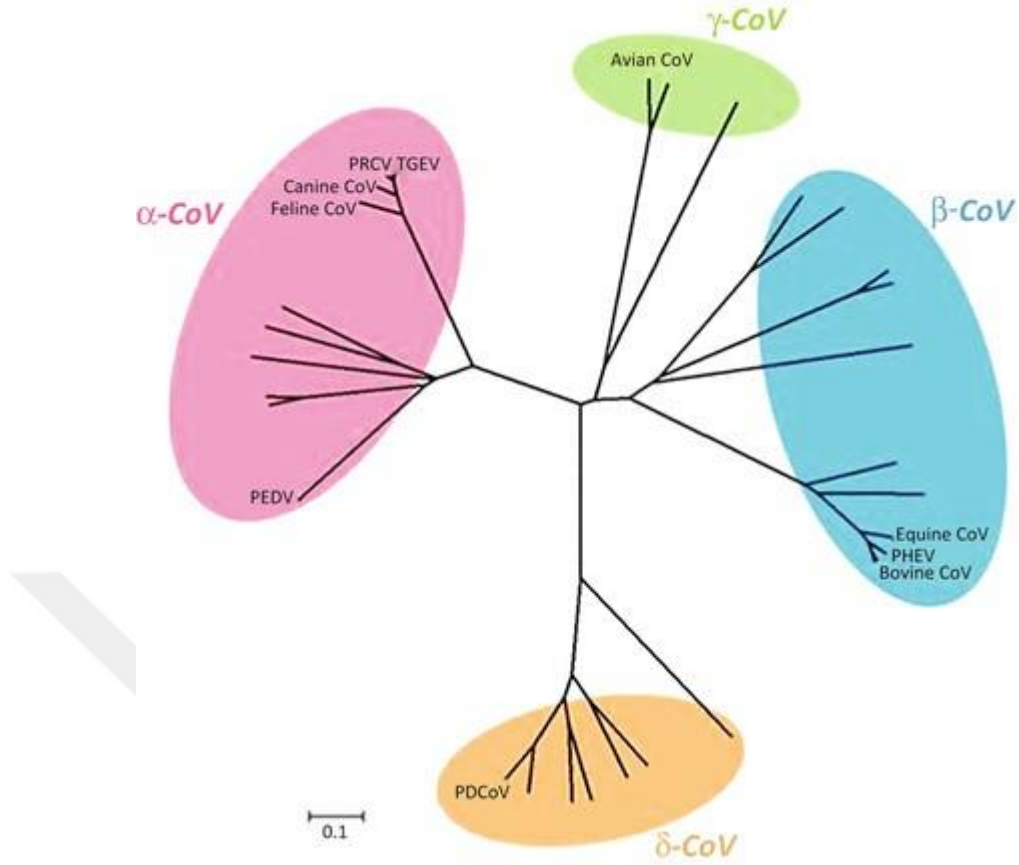
Feline infeksiyöz peritonitis (FIP) *Feline Coronavirus*ların (FCoV) virulent ve mutant bir formu tarafından oluşturulmuş, immun sistemi zayıf hayvanları enfekte ederek etki gösteren bir hastalıktır.

FIP, genç kedilerin ölümünde rol oynayan en önemli hastalıklardan birisi olduğu bilinmektedir (Benetka ve ark., 2004; La Croix, 2004).

2.5.1. Sınıflandırma

Feline Coronavirus, *Coronaviridae* familyasının, *Coronavirinae* alt familyasının *Alphacoronavirus-1* cinsi içerisinde yer almaktadır (Şekil 2.5.1.1.) (Murphy, 1994). Bu alt ailenin sahip olduğu tüm üyeler küre şeklindedir ve elektron mikroskopisinde yaklaşık 60-220 nm büyüklüğe sahiptirler.

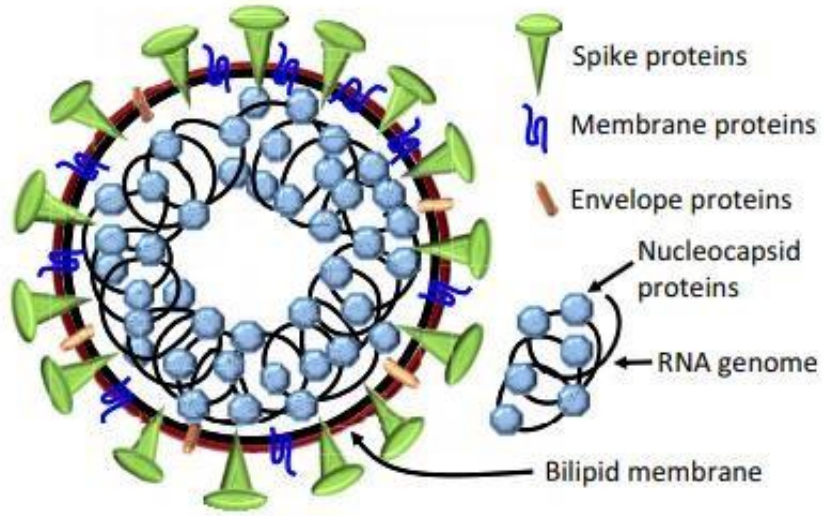
Coronavirus genomu linear, pozitif iplikçikli, kepli ve poliadenil RNA içermektedir. Şu ana kadar tespit edilmiş en büyük RNA virusları bu alt aileye aittir (Thiel, 2007).



Şekil 2.5.1.1. Tüm genom dizileri baz alınarak oluşturulmuş filogenetik ağaç (Wang ve Zhang, 2016).

2.5.2. Virusun Özellikleri

Yapılan araştırmalara göre *coronavirus* soylarının doğal konaklarının yarasalar olduğu belirtilmektedir (Christian ve Scotti, 1994). *Coronavirinae* alt ailesinde yer alan bütün viruslar ısı, yağ çözücü, non-iyonik deterjan, formaldehit, oksitleyici ajanlar ve UV'ye duyarlıdır. Bu viruslar spesifik intrasellüler membrandan tomurcuklanma sonucu edinilen lipoprotein yapıda bir zarla çevrilidir (Şekil 2.5.2.1.) (Thiel, 2007).



Şekil 2.5.2.1. *Feline Coronavirus* virionunun şeması (viral partikül). Nükleokapsid proteinleri RNA'yı genomunu kaplar. Spike, membran ve zarf proteinleri hücre kökenli bilipid membrana tutturulur (Drechsler ve ark., 2011).

Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bulgulara göre, FCoV'ların çeşitli serotipleri (serotip 1 ve 2) ve biyotipleri/patotipleri (FIPV ve FECV) olduğu belirlenmiştir. Serotip ayrımı, nötralizasyon testi ve S proteini amino asit dizisi analizleri gibi yöntemlerle yapılmıştır (Motokawa ve ark., 1995). FCoV serotip 1 ve *Canine Coronavirus*ların rekombinasyonu sonucunda serotip 2'nin; ortaya çıktığı bildirilmiştir (Herrewegh ve ark., 1998). Bunlar *Feline Infectious Peritonitis Virus* (FIPV) ve *Feline Enteric Corona Virus* (FECV)'dur (Pedersen ve ark., 1984). Bazı yabani kedilere ait FCoV suşları kanatlı suşlarına yakın bulunmuştur ve Grup 3 içerisinde klasifiye edilmiştir. Bunun türler arası evrimi gösterdiği belirtilmiştir (Woo ve ark., 2009). Serotiplerin hücre kültüründe üreme özellikleri ve *Canine Coronavirus*'a antijenik yönden yakınlıkları farklıdır. Serotiplerin affinite duydukları hücre reseptörleri farklı olmasına rağmen (Hohdatsu ve ark., 1998; Tresnan ve ark., 1996), iki serotipte de hastalık patogeneze göre 2 biyotip ya da 15 patotip bulunur (Pedersen ve ark., 1984).

*Feline Coronavirus*lar bimodal bir patojenite dağılımı gösterirler. Makrofajları enfekte edebilme yeteneği FCoV'ların en önemli virulans faktörüdür (Rottier ve ark., 2005). Düşük virülanslı suşlar (*Feline Enteric Coronavirus*) hafif ishale neden

olurken, yüksek virölanslı suşlar (*Feline Infectious Peritonitis Virus*) ise letal FIP'e yol açabilirler ve bu suşların FECV'nin mutasyonları olduğu düşünülmektedir (Addie ve ark., 1995; Foley ve ark., 1997).

2.5.3. Epidemiyoloji

Feline Infectious Peritonitis; ilk kez Holzworth tarafından 1963 yılında 'kedilerin önemli bir hastalığı' olarak tanımlanmıştır (Holzworth, 1963). Etken, 1971 yılında Hardy ve ark. tarafından elektron mikroskopisi ile tespit edilmiş "virus benzeri partikül" olarak tanımlanmıştır. Montali ve Strandberg ise 1972 yılında hastalığın kuru ve ıslak olmak üzere iki formu olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan araştırmalar sonucunda, FIPV'nun FECV'tan mutasyonla oluştuğu teorisi "internal mutasyon teorisi" olarak anılmakta ve bilim camiasında kabul görmektedir. Mutasyona uğrayan virusun diğer kedilere bulaşması konusunda farklı görüşler bulunmaktadır (Vennema ve ark., 1998).

Feline Infectious Peritonitis virusuyla enfekte kedilerin FIP virusunu ve FECV aynı anda saçabildiklerini, FECV'un ise duyarlı kedilerde enfeksiyon oluşturarak, (Addie ve ark., 1996) FIP enfeksiyonunun predispozisyon oluşturabileceğini, ancak FIP virusunun sağlıklı kedilere enfeksiyon yapmadığını ve dolayısıyla "FIP virusu kediden kediye bulaşmaz" görüşünü dile getirirler de, duyarlı hayvanlarda FIP virusunun enfeksiyona neden olabileceğini bildirmektedirler.

Maalesef FIP'in oluşumunun hangi faktörlerden kaynaklandığı henüz bilinmemektedir. Bir teoriye göre çoğu kedi, patojenitesi çok düşük olan suşlarla enfekte olmakta, virus replike oldukça da oluşan mutasyonlar virusun daha patojen hale gelmesine yol açmaktadır (Addie ve ark., 2004; Cav ve ark., 2004). FIP'e neden olan patojenik mutasyonlar genel olarak viral replikasyon hızı çok yüksek seviyelere ulaştığında ortaya çıkar. Bu nedenle FIP viral replikasyonun arttığı immunsupresif kedilerde daha sık görülmektedir. Örneğin çok genç ya da çok yaşlı kediler, immunsupresif hastalıklar veya operasyon, aşırı kalabalık gibi stres faktörlerine maruz kalanlar, diğerlerine oranla daha fazla risk altındadırlar (Cav ve ark., 2004).

FIP'in oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Özellikle İran, Birman, Burmese ve Bengal gibi bazı kedi ırkları ile belirli aileler, diğerlerine göre FIP'e daha yatkın olabilirler (Foley ve ark., 1997). Safkan kedilerin enfeksiyona karşı daha duyarlı oldukları bildirilmektedir (Pesteanu-Somogyi ve ark., 2006).

Feline Coronavirus evcil kedilerin yanı sıra aslan, çita, leopar, jaguar, vaşak gibi vahşi kedilerin de içinde bulunduğu *felidae* ailesinin çoğu üyesinde enfeksiyon meydana getirebilmekte, ayrıca gelinciklerde de benzer bir hastalık tablosu şekillendirebilmektedir (Evermann ve ark., 1989).

Enfekte kedilerden virus saçılımı 2 ay boyunca devam eder. İdrar ve dışkı kaplarının, enterik enfeksiyonun bulaşmasında etkisi olduğu düşünülmektedir. Çok sayıda kedinin bulunduğu ortamlara giren hemen hemen bütün kediler FCoV ile enfekte olurlar (Addie ve ark., 2001). FCoV ile enfekte kediler yaşam boyu semptom göstermeden kalabilirler bununla birlikte, FCoV ile enfekte 10 kедiden birisinde özellikle de ilk bulaşma sonrası, FIP geliştiği bildirilmektedir. FIPV taşıyan tüm kediler aynı zamanda FECV de taşır, fakat FECV taşıyan tüm kedilerde FIP gelişmez (Addie ve ark., 2004).

Feline Coronavirus seropozitif kediler üzerinde yapılan çalışmada (De Groot-Mijnes ve ark., 2005), 12-24 haftalık kedi yavruları incelenmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Diğer kedilerle birlikte tutulan yavruarda hastalığın görülme oranı %52 olarak belirlenmiştir. Annesiyle birlikte bırakılan ve diğer kedilerden ayrılan yavruarda ise hastalık görülme oranı %30 olarak tespit edilmiştir. Evde beslenen ve tüm erişkinlerden izole edilen 16 haftalık yavruarda ise seronegatiflik saptanmıştır. Hastalığın doğumdan sonra yavruara, annelerinden ziyade diğer bireylerden horizontal yolla bulaştığını göstermiştir. İyi beslenme, sağlık durumunun iyi olması ve sanitasyonun sağlanması FCoV'un kontrolü için önemlidir (De Groot-Mijnes ve ark., 2005; Fehr ve ark., 1997; Postorino Reeves, 1995).

Seropozitif kedilerin yaklaşık% 5 ila% 13'ü klinik FIP belirtileri geliştirir; 1 yaşından küçük kediler en yüksek risk grubundadır (Benetka ve ark., 2004). FeLV ve FIV'ten farklı olarak, FCoV seroprevalansı, yapılan deneysel bir çalışmada daha

önceki üveitli kedilerde yapılan araştırmalara göre %34.7'lik yüzde ile daha yüksek olarak raporlanmıştır (Lappin ve ark.,1992).

2.5.4. Patogenez

Feline Coronavirus ile enfeksiyonu takiben hastalığın 4 farklı gelişimi olasılığı söz konusudur. Bunlar:

1. Kedilerin bazılarında (yaklaşık %10'unda) virus mutasyona uğrar ve FIP'e sebep olan farklı bir virusa dönüşür. Bu kedilerin kimisinde hücre ilişkili immün yanıt oluşmaz ve kedide ıslak FIP şekillenir. Kedilerin bazılarında koruyucu bir hücrel bağışıklık gelişir ve oluşan mutant virus, kuru FIP'e neden olur. Bazı kedilerde ise tam anlamıyla bir hücrel yanıt gelişir ve bu yanıt, enfeksiyonu hücrel immün yanıt herhangi bir nedenle baskılanana dek engeller (yaşlılık, FeLV, FIV, kemoterapi).
2. Kediler FCoV ile geçici olarak enfekte olur, virusu 2–3 ay süresince yayar, serolojik olarak pozitif duruma gelir, virus saçılımı durur ve seronegatif olur. Bu kediler reenfeksiyona duyarlıdır.
3. Yaşam boyu taşıyıcı durumdadırlar fakat sağlıklıdırlar (%13)
4. Çok az oranlarda da olsa doğuştan dirençlilik görülebilir (Meli ve ark., 2004; Scherk, 2007).

2.5.4.1. Feline Enterik Coronavirus Enfeksiyonu

Enterik *Coronavirus* duyarlı hayvanlara genellikle fekal ya da oral bulaşma yoluyla nakledilir. Genç hayvanlarda 3-4 gün süren ishal ile karakterizedir, daha yaşlı hayvanlarda ise genellikle asemptomatik olarak seyreder. Etkenin affinite duyduğu bölgeler genellikle; kalın bağırsak, ileum ve rektum epitelidir (Herrewegh ve ark., 1997) ve bu bölgelerde 18 aya kadar persiste kalarak saçılabilir (Pedersen ve ark., 1981b). Enterik *coronaviruslar* zayıf virulansa sahiptirler. Buna rağmen intestinal kanaldaki epitel hücrelerinde primer replikasyonlarını gerçekleştirebilmektedirler (Rottier ve ark., 2005). Enterik *coronaviruslara* kan dolaşımında ve lenf nodüllerinde rastlanmaktadır. Buna rağmen enfeksiyonun patogenezi sadece sindirim sistemi

semptomları ile sınırlı kalmaktadır (Meli ve ark., 2004; Vogel ve ark., 2010). Etkene kan dolaşımında rastlanabilmesi; etken saçılımının enfekte epitel hücresinin apikal değil basolateral yüzeyinden, yani kan dolaşımına daha yakın bölgeden oluşundan kaynaklanmaktadır (Rottier, 1999).

Kedilerin etkeni hayatları boyunca sürekli, dönemsel ya da sadece enfeksiyon boyunca saçabildiği bildirilmektedir (Pedersen ve ark., 2008). Bu saçılım karakterinin oluşumu enfekte kedinin immun durumu, oluşan antikorların titresi ve hayvanın yaşı gibi faktörlere bağlı olsa da, bu fenomende rol oynayan bütün sebepler tam olarak anlaşılamamıştır (Pedersen ve ark., 2008). Buna ek olarak; FECV ile persiste enfekte kedilerde, virusun immun sistemden kaçabilmesinin, virusun S proteininde oluşan mutasyonlardan kaynaklandığı bildirilmiştir (Herrewegh ve ark., 1997).

Bir suş ile enfekte olan kedi, yaşamı süresince başka bir suş ile de enfekte olabilmektedir. Oluşan reenfeksiyon virus saçılımı üzerinde etkilidir (Addie ve ark., 2003). Kronik FECV enfeksiyonlarında virus, intestinal kanalın dışında diğer organ ve dokularda da immunohistokimyasal ve hatta moleküler yöntemlerle tespit edilebilmektedir (Herrewegh ve ark., 1997; Meli ve ark., 2004). Fakat replikasyonu gösteren mRNA'lar sadece virusun persiste kaldığı yerde bulunmaktadır. FECV da tıpkı FIPV gibi kanda monosit ve makrofajlarda bulunabilmektedir

2.5.4.2 Feline Infeksiyöz Peritonitis Virus Enfeksiyonu

Feline Infeksiyöz Peritonitis Virusu'nun; enterik *coronavirus*ların mutasyona uğrayarak makrofaj tropizmi kazanması sonucu oluştuğu görüşü birçok araştırmacı tarafından kabul görmektedir (Rottier ve ark., 2005; Vennema ve ark., 1998;).

Hayvanın yaşı, ırkı (bazı kedi ırklarında yatkınlık), FCoV enfeksiyonlarına karşı immun durumu/antikor titresi, FIV, FeLV gibi immunsupresif etkenlerle birlikte enfeksiyonu, yaşadığı ortam (çoklu/tekli), hayvanın bulunduğu ortamdaki enterik *corona* suşu/ yeni suşun girişi, cerrahi girişimler, gebelik gibi stres faktörleri ve mevsim bu mutasyonların sebepleri arasında sayılmaktadır.

Hayvanın immun sisteminin düzeyi, enfeksiyonun kuru (non-efüsiv/paranşimatoz) veya ıslak (efüsiv/nonparanşimatoz) formda görülmesini

belirlemektedir (Murphy, 1999). FIP'te inkubasyon süresi deneysel araştırmaların sonucuna göre 2-14 gün arasında olsa da (Pedersen ve ark., 1981) doğal enfeksiyonlarda bu süre bilinmemektedir.

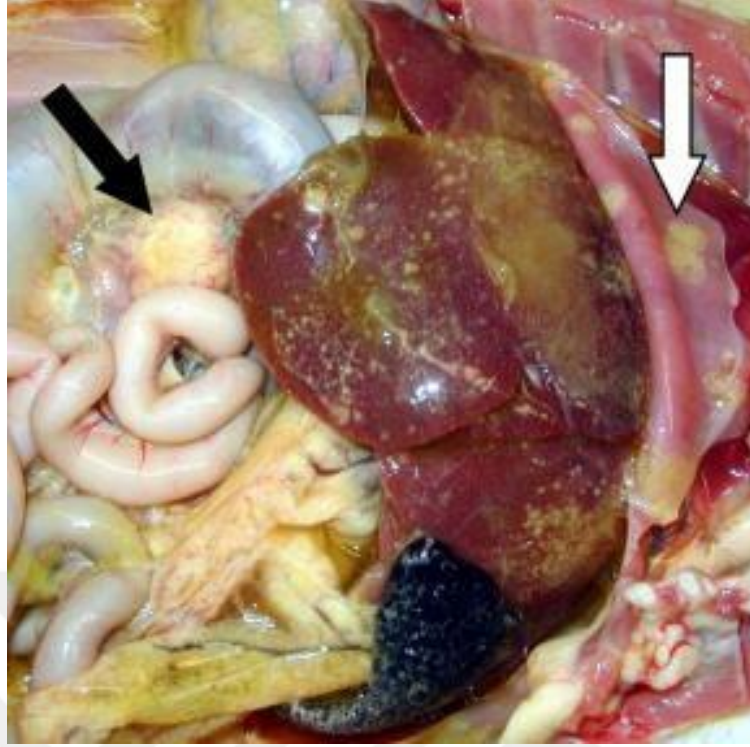
Hastalığın ilk belirtileri; dalgalı ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve durgunluktur. FIP'e ile ilişkili semptomlar etkenin hangi dokuları etkilediğı ve hastalığın hangi formda görüldüğü ile ilişkilidir. Genellikle böbrek disfonksiyonunu takiben şekillenen peritonitis, enfeksiyona ismini veren klinik forma sebep olmaktadır (Pedersen, 2009).

FIP; antikor ile bağlantılı aşırı duyarlılık reaksiyonu ve antikor bağımlı patojenite artışına (Stoddart ve Scott, 1989; Weiss ve Scott, 1981) sebep olabilen ender viruslardan biri olarak tanımlanmaktadır. Antikor ile ilişkili olan hipersensitivite reaksiyonunda, antikor yanıtı, hücresel immünite yeterli yanıtı oluşturmamadan gelişir. FIP'in ıslak formu ile enfekte kedilerde bu tipte bir yanıt gerçekleşir. Genellikle 2 yaş altı kedilerde görülen ıslak form; peritoneal ve pleural boşluklarda sıvı toplanması şeklinde görülmektedir. Antijen-antikor yapısının yoğun olarak kılcal damarlarda toplanmasının ve bu sebeple bölgede trombositlerin yığılması ile şekillenen Dissemine Intravasküler Koagülasyon (DIC) bu sıvı birikiminin en önemli nedenidir (Weiss ve Scott, 1981).

Yavru kedilerde ölüm genellikle; pleuritis, hepatitis ve bronşitis sonucu meydana gelmektedir. Enfekte hayvanlarda antijen-antikor kompleksinin eklemlerde de birikim yapması sonucu synovitis ve topallık görülebilmektedir (Pedersen, 2009). Genellikle 10 yaş ve üzeri kedilerde görülen kuru form, çeşitli organlarda pyogranülatöz lezyonlarla karakterizedir. Parañşimatöz form olarak da adlandırılan bu form, ismini, pleural veya peritoneal dokulardan parañşime doğru ilerleyen lezyonlar ile karakterize olmasından almaktadır. Bu formun görülmesinde de yine immün sistem etkilidir. Enfekte hücrelerin kedinin hücresel yanıt düzeyine bağı olarak yangı hücreleri tarafından çevrenmesinin sebebi, dokulardaki enfekte makrofajlardan salınan kemotaktik faktörlerden kaynaklanmaktadır (Takano ve ark., 2009). Bu reaksiyon perivasküler bölgelerde yoğunlaşır. Lokal doku nekrozu ve fonksiyonel yetersizlik, biriken bu yangı hücreleri sonucu oluşur. Bu bölgeler zamanla kronik pyogranülatomatoz lezyonlara dönüşür, yerleştiğı organın fonksiyonunun

bozulmasına ve organ yetmezliğine sebep olmaktadır. Sekum ve kolonun etkilenmesi sonucu seko-kolik lenfadenopati oluşabilir. Bu sebepten ortaya çıkan ülseratif kolitis kuru FIP'in spesifik bir bulgusudur. Parañşimatöz lezyonların ilerlemesi sonucu pleura ve akciğerler etkilenir ve perikardın etkilenmesi sonucu kalp krizi şekillenebilmektedir.

FIP'in insidansının 5-10 yaş arası kedilerde düşük olması, bu yaş aralığındaki kedilerde hücresel immun yanıtın iyi düzeyde olmasından kaynaklıdır. FCoV partikülleri ağız yolu ile alındıktan sonra 24 saat içinde tonsiller ve ince barsaklarda bulunabilir. Bu kediler yaklaşık 1 hafta içinde serolojik olarak pozitiflik gösterirler. 14 gün içinde de sekum, kolon, mezenterik lenf nodülleri ve karaciğer enfekte olur, 2-4 hafta içinde FCoV'a karşı antikor oluşmaya başlar (Şekil 2.5.4.2.1.). Enfekte kediler, 2 gün içerisinde dışkıları ile etkeni yaymaya başlarlar. Moleküler araştırma teknikleri sonucu dışkı ile virus yayılımının 10 aya kadar olan süre zarfında devam ettiği bildirilmiştir (De Groot-Mijnes ve ark., 2005; Lutz ve ark., 2002).



Şekil 2.5.4.2.1. FCoV'li kedinin periton boşluğu. Bağırsak, karaciğer, lenf nodu, dalak ve diyafram. Pariyetal ve viseral periton yüzeylerini kaplayan beyazdan sarıya değişebilen plaklar (beyaz ok). Kalın bağırsağa bağlı lenf düğümleri büyümüş ve sarı renkte görülmekte (siyah ok) (Drechsler ve ark., 2011).

2.5.5. Klinik Belirtiler

Feline Infeksiyöz Peritonitis iki formda görülmektedir. Efüsiv form (ıslak form); peritonitis, pleuritis ya da her ikisinin birlikte görülmesi ile karakterizedir (Şekil 2.5.5.1.). Pleurada sıvı birikiminden kaynaklı nefes alma güçlüğü, hırıltılı solunum, peritonda sıvı birikiminden kaynaklı erkek hayvanlarda skrotumda büyüme belirtileri klinik semptomlar arasında yer almaktadır. Peritonda sıvı birikimi palpasyonda ağrısız ve fluktuandır. Perküsyonda sıvının hareketi belirgin olarak hissedilebilmektedir. Altın sarısı, berrak veya müsinöz olan sıvı, bulanık karakterde olabilmektedir (Holliday, 1971; Marioni-Henry ve ark., 2004; Timmann ve ark., 2008).



Şekil 2.5.5.1. Islak (efüsiv) FIP formu görülen kedide peritoneal efüzyona bağlı abdominal gerginlik. Görülen tablo genellikle erken evrelerde belirgin değildir ve görüntüleme teknikleri ile doğrulanmasını gerektirebilir (Drechsler ve ark., 2011).

Lenf nodülleri, böbrekler, gözler ve merkezi sinir sistemi gibi organlarda granülamatoz lezyonlar ise non-efüsiv ya da kuru formda görülür (Addie ve Jarrett, 1992). FCoV tanısında kullanılan testler, bazı kedi aşıları ya da FIP aşısı uygulanmışsa hatalı pozitif sonuçlar verebilir (Addie ve ark., 2004; Foley ve ark., 1997; Ishid ve ark., 2004).

Merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları 2 yaş altı kedilerde kuru form ile seyreden FIP'te daha sık görülmektedir (Marioni-Henry ve ark., 2004). Omuriliğin etkilenme düzeyine bağlı olarak ön ayaklarda hissizlik, inkoordinasyon, aşırı duyarlılık, ataksi ve tremorlar, brachial, trigeminal, fasiyal ve siyatik sinirlerde iletim bozuklukları görülebilir. Nistagmus, cerebellar-vestibular lezyonlar sonucu oluşur. Kafanın yana yatması, kendi etrafında dönme gibi bulgular bundan kaynaklı gerçekleşebilmektedir (Holliday, 1971; Marioni-Henry ve ark., 2004; Timmann ve ark., 2008).

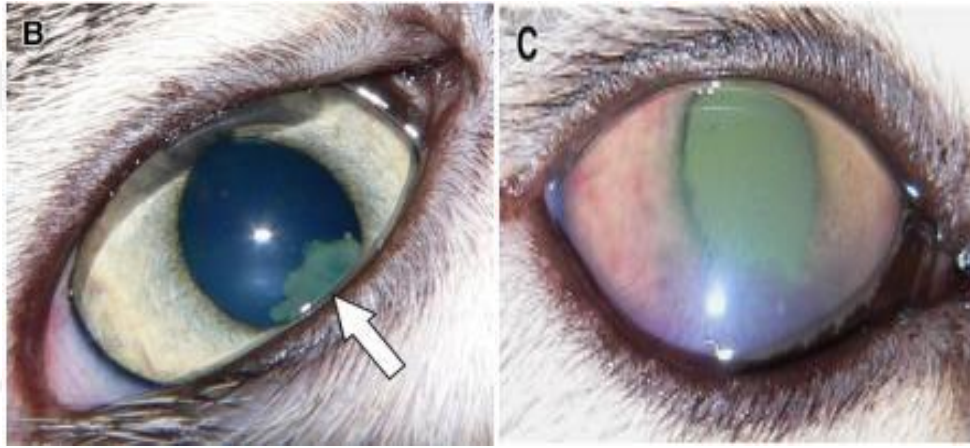
Kuru form ile seyreden FIP'li kedilerde zaman zaman ateş ve iştahsızlık haftalarca devam edebilmektedir. Hastalığın bu formu ile enfekte kedilerde, gözlerde üveitis ve koroiditisi takiben irisin renk değiştirmesi, enfeksiyonun erken bulguları

arasında bulunmaktadır (Slauson ve Finn, 1972). Klinik muayenede anterior üveitis, koroiditis, böbreklerde düzensizlik ya da mesenterik lenf nodüllerinde büyüme ve karaciğerin etkilenmesi halinde sarılık saptanabilmektedir (Addie ve ark., 2004; Foley ve ark., 1997).

Hastalığın okuler belirtileri arasında ön kamarada fibrin birikimi ile birlikte panüveit, granulomatöz koroidit, retinal vaskülit (beyaz kan hücrelerinin perivasküler infiltrasyonu), retina yırtılması ve optik nevrit bulunmaktadır (Benetka ve ark., 2004; Colitz, 2005; Townsend, 2008). Keratik birikimler fibrin, makrofaj ve diğer yangısal hücrelerden kaynaklanır ve korneanın arka yüzünde yoğunlaşarak, FIP için karakteristik bir tablo oluşturur. İristeki granülamatöz lezyonlar ise pupillada farklı şekiller oluşmasına sebebiyet verebilmektedir (Şekil 2.5.5.2.) (Pedersen, 2009).

Pupilla, üst göz kapağı, fasial ter bezleri ve fasial damarlara giden sempatik liflerde oluşan lezyonlar olarak tanımlanan ve anhidrozis, miyozis, enoftalmus, pitozis ve heterokromi (iki göz renginin farklı olması) oluşumuna sebep olan “Horner sendromu” (Negrin ve ark., 2010) FIP ile enfekte hayvanlarda görülen önemli bir bulgudur. Bu hastalıkta tersiyer göz kapağının kapanması tipiktir (Pedersen, 2009).

Enfekte kedilerde kilo kaybı, iştahsızlık, ateş, antibiyotiklere cevap vermeme gibi klinik bulgular vardır. Sıklıkla sarılık ve membranlarda solgunlaşma görülebilir. Bazı hastalarda retinada hemoraji görülebilmektedir, bu bulguların gözleendiği vakalarda ayırıcı tanı olarak FIP mutlaka düşünölmelidir (Pedersen, 1995).



Şekil 2.5.5.2. (A) Anterior üveit, ön kamarada hafif iridal neovaskülarizasyon (rubeosis iridis) ve hifema görülmektedir. (B) Fibrin oluşumu, hipopyon ve hafif diapedefz bulguları hafif ön üveit ile ilişkili kan-okuler bariyer bozulması. (C) Şiddetli iritis, ile rubeosis iridis, sulu parlama, hipopyon ve keratit çökeltileri (Drechsler ve ark., 2011).

2.5.6. Tanı

Kedi hastalıkları içinde FIP tanısı en zor olan enfeksiyondur. Diğer hastalıklarda uygulanan tanı yöntemleri (PCR, seroloji), FCoV açısından hala tartışmalıdır ve çelişkilere neden olmaktadır. Bunun FCoV enfeksiyonunun patogenezinin anlaşılamamış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Addie ve Jarrett, 1992; Postorino-Reeves, 1995; Scherk, 2007).

Bu virusun, mutantı olduğu *coronavirus*ler (FCoV), genel olarak patojenite göstermezler ya da bazı olgularda sadece hafif ishale neden olabilmektedirler. Bu

suşlar, birbirlerinden morfolojik veya antijenik olarak ayrılmazlar. Bu nedenle FCoV'un tanısı oldukça zordur. Olası tanı, klinik bulgular ve bazı kan parametrelerindeki karakteristik değişikliklerin değerlendirilmesi sonucunda koyulmaktadır. Teşhisi kesinleştirmek tek bir test ile mümkün değildir. Klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve seroloji birlikte bir bütün olarak değerlendirilmelidir (Benetka ve ark., 2004; La Croix, 2004).

Feline Infeksiyöz Peritonitis'in ıslak (efüsv) formunun tanısı, kuru formdan daha kolaydır. Bir kez pleural veya peritoneal efüzyon geliştiği durumlarda sıvının makroskobik ya da mikroskobik muayenesi, klinik tanı için yeterli olmaktadır. Klinik tablonun belirsizliği sebebiyle kuru formun tanısı daha zor olmaktadır (Bell ve ark., 2006; Kass ve Dent, 1995; Lutz ve ark., 2002).

Diğer destekleyici sıvı analizi bulguları ile birlikte abdominal / pleural / perikardial sıvıda FCoV pozitif makrofajların saptanması, FIP için %100 spesifiktir (Pedersen, 1995). FCoV'un virulent suşlarının antijenik ve genetik olarak diğer kedi *coronavirus*lerinden ayırt edilememesi, tanısal testlerin yapılmasını enfeksiyonun tanısını güçleştirir. Bu sebeple FIP için oluşturulan tanısal testler, virusun biyolojik davranışlarına dayalı olmalıdır. Mutant FCoV'un en spesifik özelliği, makrofajlarda/monositlerde hızlı bir şekilde replike olmasıdır (Addie ve Jarrett, 2001; Addie ve ark., 2004; Cav ve ark., 2004; Foley ve ark., 1997).

Feline Coronavirus'un antikor titresini ölçümü evcil hayvan hekimliğinde en fazla yanılgıya neden olan testtir. FIPV tanısı için hatasız olduğu düşünülen ilk test 1976 yılında geliştirilmiştir. Kısa zaman içinde pek çok sağlıklı kedinin FIPV'na karşı pozitif sonuçlar vermesi, buna ek olarak yüksek titreler tespit edilmesi sonucunda test sorgulanmaya başlamıştır. İlk başlarda hayvanların daha önce etkene maruz kalmış olma olasılığı araştırılmış ancak hemen sonrasında suşların antijenik olarak benzediği ve serolojik olarak ayırt edilemediği anlaşılmıştır (Pedersen ve ark., 1995).

Feline Coronavirus antikor titrelerinin araştırılmasında günümüzde en güvenilir test IFAT'dır. Kullanılan IFAT yöntemi laboratuvarlar arasında değişebilmekte, bu yöntem farklılıkları da sonucu etkileyebilmektedir (Tablo 2.5.6.1.) (Hartmann ve ark., 2003).

Az miktarda viral nükleoproteini saptayan duyarlı ve spesifik bir test olan PCR, spesifik bir virusa sahip olan nükleoprotein sekanslarını saptar. Testin FCoV açısından değerlendirilmesinin tartışmalı olmasının sebebi FIPV'na spesifik nükleoprotein sekanslarının olmamasıdır çünkü her virus farklıdır. Ayrıca bazı FCoV'lar barsaklardan invazyon göstererek sistemik enfeksiyon oluştururlar, bu sebeple serumda koronaviral protein sekanslarının saptanması patojenik *coronavirus*larla oluşan enfeksiyon varlığını kesinleştirmez (Gunn-Moore ve ark., 1998).

Coronavirus RNA'larının dışkıda saptanmasında en etkin yöntem RT-PCR'dır. Çünkü virus izolasyonu klinik açıdan pratik değildir. Ancak bu test de FIPV (*Feline Infectious Peritonitis Virus*) ile FECV'ü birbirinden ayıramaz. Beş ay süresince *coronavirus* antikorları ve dışkı *coronavirus* RNA'sı negatif olan kediler, *coronavirus* negatif olarak değerlendirilmektedir (Simons ve ark., 2005).

Tablo 2.5.6.1. Kedi üveitisinde etkene spesifik tanı yöntemleri (Shukla ve Pinard, 2012).

AJAN	TAM KAN	SEROLOJİ	DİĞER	YORUM
FIV	PCR, VI	▪ ELISA(antikor), ▪ Immunoblotlama, ▪ Immunokromatografi	PCR (doku, aköz sıvı)	▪ Seroloji PCR'a göre üstündür (PCR'ın hassasiyet/ spesivitesi kullanılan lab.'a göre değişir. ▪ VI nadiren kullanılır ▪ Immunoblotlama altın standarttır.
FeLV	PCR, VI	▪ ELISA(antijen), ▪ Immunokromatografi	IFAT, PCR(RNA[tükürük, dışkı])	▪ Regresif enfeksiyonu olan kedilerde IFAT ile yapılan test sonucu negatif çıkabilir ▪ Çelişkili sonuçlar elde edilen kediler (örneğin negatif IFA, pozitif p27 antijen tespiti) 60 gün sonra p27 antijeni açısından tekrar test edilmelidir ▪ VI nadiren kullanılır
FCoV	PCR	▪ IFAT	Etkilenmiş dokuların histolojisi	▪ Histoloji en iyi yöntemdir ▪ Testler FIP ile FECV arasında ayırım yapmaz

2.5.7. Sağaltım

Feline Infeksiyöz Peritonitis için uygulanan etkin bir tedavi ya da korunma yöntemi henüz bulunmamaktadır. Pratikte kortikosteroidler ve siklofosfamid kullanılarak klinik bulgular en aza indirilebilmektedir. Kedi interferonu ile glukokortikoidlerin kombine uygulanması umut veren bir yeniliktir. Bu yaklaşım FIP'li kedilerin IFN-gamma üretememeleri temeline dayanmaktadır (Rand ve ark., 1994; Herrewegh ve ark., 1995; Ishid ve ark., 2004).

Feline İnfeksiyöz Peritonitis'in tedavisi amacı ile ilk kez Ishida tarafından kullanılan Rekombinant feline interferon omega (IFN omega) başlangıçta 1 MU/kg dozda günaşırı uygulanır. Daha sonra hastalıkta bir gerileme görülürse haftada 1'e düşürülebilir. İlaveten 1 mg/kg dozda dexamethasone, intratorasik ya da intraperitoneal yolla 1 kez uygulanır. Aynı zamanda oral prednisolon 2 mg/kg dozda günde 2 kez verilir. İyileşme belirtileri görüldüğünde doz 48 saatte 1 kez 0.5 mg/kg'a çekilir. Ishida'nın çalışmasında toplam 12 kedinin 4'  tamamen iyileşmiş, 2'si de 4- 5 ay yaşamışlardır (Ishida ve ark., 2004).

Ef ziv ve kuru FIP'in tedavisi için  onerilen protokol 10-15 mg/kg po pentoxifyline, 12 saatte bir +prednisolon 1.1 mg/kg po 24 saatte bir +150 ünite interferon alfa po 24 saatte birdir. Pentoxifyline mikrovasküler kan akımının baskılandığı vasküler ve serebrovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Pentoxifyline'in FIP'in tedavisindeki etkilerini daha net olarak ortaya koymak için daha fazla çalışma yapılması gereklidir (Pedersen, 1995; Pedersen ve ark., 1995; Rand ve ark., 1994).

Son zamanlarda,    kedi üzerinde yapılan bir çalışmada polifrenil immunostim lanın kuru formulu FIP tedavisinde yeni bir yöntem olarak etkileri incelenmiştir. Sonuçlar umut verici olmasına rağmen, etkinliğı değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Legendre ve Bartges, 2009).

2.5.8. Koruma

Feline İnfeksiyöz Peritonitis'in kontrolü kolay değildir. Kedilerin barınakta veya evde yaşaması fark etmeksizin virusun tüm çevreden elimine edilmesi gerekmektedir. Bu da yüksek düzeyde hijyen, sıkı karantina ve immunoproflaktik önlemler ile mümkündür. Ayrıca yavru kediler enfeksiyonu annelerinden alabildikleri için virus yayılımını önlemek için erken dönemde sütten kesme programları da uygulanmıştır. Güvenli ve oldukça etkili bir aşının geliştirilmesi oldukça zordur (MacLachlan ve Dubovi, 2011).

Feline Coronavirus'un, üst solunum yollarında düşük ısıda replike olabilen ancak ısıya duyarlı olduğu için sistematik sıcaklıklarda üremeyen farklı bir suşu

geliştirilmiştir. Intranazal olarak uygulandığında IgA artışı sağlayarak lokal immunitiyi güçlendirdiği görülmüştür. Aşı virusunun orijinal virustan daha zayıf ve etkisiz olduğu üzerinde düşünülmektedir (Fehr ve ark., 1997). Aşılama, enfekte seropozitif yetişkin kediler etkili değildir (MacLachlan ve Dubovi, 2011).

Mevcut aşı 16 haftalıktan büyük kedilere uygulanabilmektedir. Günümüzde devam eden çelişki, 4-6. haftalarda maternal antikorların giderek azalması sebebiyle aşılama sonrasında FCoV negatif olan yavrularda hatalı (+) sonuç alınabilmesidir (Pedersen ve ark., 1995; Postorino-Reeves, 1995).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Örnekler

Burdur, Isparta ve Antalya illerinde bulunan özel veteriner kliniklerinden ve/veya muayenehanelerden, MAKÜ hayvan hastanesine getirilen klinik olarak konjonktivitis, hiperemi (kızarıklık), blepharospazm (göz kapağı spazmı), şemozis (ödem), üveitis ve oküler akıntı (epifora) gibi oküler semptomlar gösteren toplam 100 adet aşısız kedilerden oküler ve orofaringeal swap / kan örnekleri toplanmıştır. Örnekler test edilinceye kadar – 80°C derin dondurucuda saklanmıştır. Örneklemeye çalışmaları, her yaş aralığından, cinsiyetten ve ırktan oluşan kedilerden yapılmıştır. (Tablo 3.1.1.1.) Örnekler test edilinceye kadar -80°C derin dondurucuda saklanmıştır. Çalışma için etik kurul belgesi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 21.10.2020 tarih ve 680 sayılı kararınca alınmıştır.

Tablo 3.1.1.1. Örneklenen kedilerin ırklara göre dağılımı

İrk	Cinsiyet	Yaş (Ay)	Adet (%)
Melez	Dişi	(0-48)	36 (%36)
Melez	Erkek	(3-48)	14 (%14)
Ankara	Dişi	(3-36)	9 (%9)
Ankara	Erkek	(4-48)	7 (%7)
Scottish cat	Dişi	(2-24)	4 (%4)
Scottish cat	Erkek	(5-36)	6 (%6)
British cat	Erkek	(3-24)	10 (%10)
British cat	Dişi	(7-24)	6 (%6)
Van	Dişi	(3-36)	6 (%6)
Van	Erkek	(2-18)	2 (%2)

3.1.2. PCR Materyalleri

3.1.2.1. Viral DNA Ekstraksiyonu

Bu amaçla WizPrep™ Viral DNA/RNA Mini Kiti (V2) (Wizbiosolutions, cat no: W73052-300; Güney Kore) izolasyon kiti kullanıldı. Kitin içeriğinde; Poly A, Binding Buffer, Removal Buffer, Wash Buffer, Elution Buffer bulunmaktadır.

3.1.2.2. Viral RNA Ekstraksiyonu

Total RNA izolasyonu için ticari trizol solüsyonuna (GeneAll® RiboEx™, Güney Kore) ek olarak kloroform (Sigma, ABD), izopropil alkol (Sigma, ABD) ve etanol (Sigma, ABD) gibi saf kimyasallar kullanıldı. Ticari firmanın önerdiği RNA ekstraksiyon prosedürleri soğutmalı santrifüj (Hettich, Almanya) ile yürütülmüştür.

3.1.2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR/RT-PCR)

Bu amaçla A.B.T.™ 2X PCR MasterMix (with BlueDye) (A.B.T. Laboratory Industry, cat no: P01-02-05; Türkiye) kullanılmıştır. Kitin içeriğinde; solüsyonlar sırasıyla 5X Green Go Taq Flexi Buffer, MgCl₂ (25mM), dNTP (10mM), Go Taq Flexi DNA Polymerase bulunmaktadır. PCR mixi test prosedürüne göre hazırlanmıştır.

3.1.2.4. Primerler

Klinik olarak konjonktivitis, hiperemi (kızarıklık), blepharospazm (göz kapağı spazmı), şemozis (ödem), üveitis ve okuler akıntı (epifora) gibi okuler semptomlar gösteren aşısız kedilerden toplanan okuler/ orafarengial swap / kan örnekleri de FHV-1, FCV, FIV, FeLV, FCoV varlığının PCR / RT-PCR yöntemi ile belirlenmesinde sırası ile her virus için kullanılan primerlerin dizilimleri, seçildikleri gen bölgesi ve PCR ürünlerinin band büyüklükleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 3.1.2.4.1.).

Tablo 3.1.2.4.1. PCR/ RT-PCR çalışmalarında kullanılan primerler.

Hedef Virus	Primer	Sekans	Ürün Fragment Büyüklüğü	Kaynak
FCoV (1.Round)	P205 (Forward) P211 (Reverse)	5'- GGCAACCCGATGTTTAAACTG G-3' 5'- CACTAGATCCAGACGTTAGCTC -3'	223 bp	Herrewegh ve ark. (1995)
FCoV (2.Round)	P276 (Forward) P204 (Reverse)	5'- CCGAGGAATTACTGGTCATCGC G-3' 5'- GCTCTTCCATTGTTGGCTCGTC- 3'	177bp	Herrewegh ve ark. (1995)
FHV	HerpF (Forward) HerpR (Reverse)	5'-GACGTGGTGAATTATCAGC-3' 5'-CAACTAGATTTCCACCAGGA- 3'	292bp	Sykes ve ark. (2001)
FCV	FCV Capfor (Forward) FCV Caprev (Reverse)	5'-TTCGGCCGTTTGTCTTCC-3' 5'- TTGTGAATTAAAGACATCAATA GACCT-3'	679bp	Henzel ve ark (2012)
FeLV	(Forward) (Reverse)	5'-ACTAACCAATCCCCACGC-3' 5'-ATGGCTGTCCCACTAGAG-3'	450bp	Finoketti (2011)
FIV	MB1 (Forward) MB2 (Reverse)	5'- ATACCAAAATGTGGATGGTG-3' 5'-CAAGACCAATTTCAGCAAT- 3'	550bp	Bachmann ve ark. (1997)
GAPDH (RNA)	(Forward) (Reverse)	5'-CCATGGAGAAGGCTGGGG-3' 5'-CAAAGTTGTCATGGATGACC- 3'	≈200bp	Simons (2005)
GAPDH (DNA)	(Forward) (Reverse)	5'-GGTGATGCTGGTGCTGAGTA- 3' 5'-CCCTGTTGCTGTAGCCAAAT- 3'	709bp	Oliveira (2013)

3.1.2.5. Kontrol Viruslar

FHV-1 PCR ve FCV RT-PCR için kontrol virusu olarak canlı attenüe liyofilize Felocell CVR-C (Pfizer Animal Health, ABD) aşısı suşları kullanılmıştır. FCoV, FeLV ve FIV PCR testleri için pozitif kontroller hedef gen fragmentleri Innopenta Biyoteknoloji firmasına (Ankara) sentetik olarak sentez ettirilmiştir ve bu sentetik fragmentler testlerde pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Swap Örneklerinin Hazırlanması

Numuneler, steril ticari sürüntü çubukları kullanılarak içerisinde antibiyotikli PBS bulunan tüpler içerisine toplanmıştır. Karıştırıcı kullanılarak iyice homojenleştirildi ve ardından tüm sıvı, steril 2 ml'lik mikrotüplere aktarılmıştır. Santrifüj işlemi, +4 °C'de 3000 devirde 20 dakika süresince gerçekleştirilmiştir. Elde edilen supernatanlar, nükleik asit ekstraksiyonu yapılana kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

3.2.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması

Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere alınan kan örnekleri, 2000 devir/saniye hızında 10 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Lökosit tabakası ayrıldı ve steril 2 ml'lik tüplere, içerisinde Biochrom marka Phosphate-Buffered Saline (PBS) bulunan mikrotüplere aktarılmıştır. Sonra, 4 °C'de 10 dakika süreyle 2000 devir/saniye hızında tekrar santrifüj edildi. Dipte biriken lökositler tekrar toplanmış ve üzerlerine PBS eklenerek 2000 devir/saniye hızında 10 dakika süreyle 4 °C'de yeniden santrifüj edilmiştir. Bu işlem bir kez daha tekrarlandı ve dipte kalan lökositlerin üzerine 1 ml antibiyotikli PBS ilave edilmiştir. Lökosit örnekleri nükleik asit ekstraksiyonu yapılınca kadar -80 °C'de stoklanmıştır.

3.2.3. Viral Nükleik Asit İzolasyonu

3.2.3.1. DNA İzolasyonu

Viral nükleik asit izolasyonu WizPrep™ Viral DNA/RNA Mini Kiti (V2) (Wizbiosolutions, Güney Kore) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu kit ile silika membran teknolojisi kullanılarak inokulumlardan viral nükleik asit ekstrakte edilmiştir. Bu amaçla -80°C’ de saklanan inokulumlar çıkarılmış ve çözünmesi için oda ısısında bekletilmiştir. Kit prosedürüne göre DNA ekstraksiyonu yapılmıştır. Buna göre;

1. Her bir inokulumdan 100µl inokulum steril ependorflara alındı.
2. Ependorflara 350µl VL2 Buffer eklendi ve vortexlendi.
3. Ependorflar oda ısısında 10 dk bekletildi. İnkubasyon esnasında 2-3 kez alt üst edildi.
4. Ependorflara 350µl %70’lik etanol eklendi ve vortexlendi.
5. Ependorflardaki karışımlar Spin Column’lara yüklenerek 1dk 13.000 rpm’de santrifüj edildi.
6. Santrifüj sonrası Spin Column’un altındaki sıvı atıldı.
7. Spin Column’lara 700µl W1 Buffer ilave edildi ve 1dk 13.000 rpm’ de santrifüj edildi.
8. Santrifüj sonrası Spin Column’un altındaki sıvı atıldı.
9. Spin Column’lara 500µl W2 Buffer ilave edildi ve 1dk 13.000 rpm’de santrifüj edildi.
10. Santrifüj sonrası Spin Column’un altındaki sıvı atıldı.
11. Spin Column’lara 500µl W2 Buffer ilave edildi ve 1dk 13.000 rpm’de santrifüj edildi.
12. Santrifüj sonrası Spin Column’un altındaki sıvı atıldı ve Spin Column 2dk 13.000 rpm’de santrifüj edildi.
13. Spin Column’lar 1,5 ml’lik ependorflara alındı.
14. Spin Column’lara 35µl RNase-free su eklendi ve oda ısısında 1 dk inkübe edildi.
15. Spin Column’lar 13.000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.

16. Viral nükleik asit ekstraktları testin yapılacağı zamana kadar -80°C’de saklanmıştır.

3.2.3.2. RNA İzolasyonu

Viral nükleik asit izolasyonu Riboex Total RNA isolation solution (GeneAll®, cat no: 301-001; Güney Kore) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu solüsyon ile inokulumlardan viral RNA ekstrakte edilmiştir. Bu amaçla -80°C’ de saklanan inokulumlar çıkarılmış ve çözünmesi için oda ısısında bekletilmiştir. Kit prosedürüne göre RNA ekstaksiyonu yapılmıştır. Buna göre;

1. Her bir inokulumdan 250µl alınarak steril ependorflara alındı.
2. Ependorflara 750µl trizol solusyonu eklendi.
3. Ependorftaki karışımlar 5 dk oda ısısında inkübe edildi ve -80°C’de donduruldu.
4. Dondurulmuş karışımlar oda ısısında çözündürüldü.
5. Ependorflara 200µl chloro
6. form ilave edildi ve 15sn çalkalandıktan sonra 2dk oda ısısında inkübe edildi.
7. Ependorflar +4°C’de 12.000 x g’de 15 dk sanrifüj edildi.
8. Akuatik faz temiz ependorflara alındı.
9. Ependorfların üzerine 500µl isopropanol eklendi ve 10dk oda ısısında inkübe edildi.
10. Ependorflar +4°C’de 12.000 x g’de 10 dk sanrifüj edildi.
11. Supernatantlar atıldı.
12. Peletlerin üzerine 1000µl %75’lik etanol eklendi ve vortexlendi.
13. Ependorflar +4°C’de 7500 x g’de 5 dk sanrifüj edildi.
14. Supernatantlar atıldı.
15. Ependorflar +4°C’de 7500 x g’de 5 dk sanrifüj edildi.
16. Supernatantlar atıldı.
17. Peletler 5-10 dk kurumaya bırakıldı.
18. Ependorflara 30µl RNase-free su ilave edildi ve blok ısıtıcıda 58°C’de çözündürüldü.

19. Viral nükleik asit ekstraktları testin yapılacağı zamana kadar -80°C’de saklanmıştır.

3.2.4. Polymerase Chain Reaction Tekniği

3.2.4.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Bu amaçla A.B.T.TM 2X PCR MasterMix (with BlueDye) (A.B.T. Laboratory Industry; Türkiye) kullanılmıştır.

3.2.4.2. One Step RT-PCR Reaksiyonu

Bu amaçla One-Step RT-PCR PreMix Kit (iNTRON Biotechnology, Inc.; Güney Kore). Kitin içeriğinde ONE-STEP RT-PCR Premix bulunmaktadır. Bu premix’in içeriği de Tablo 3.2.4.2.1. de belirtilmiştir.

Tablo 3.2.4.2.1. Premix içeriği

OptiScript TM RT System
RT-PCR buffer (10x)
DNTPs
i-Startaq TM DNA polymerase
Stabilizing buffer

3.2.4.3. Nested Polymerase Chain Reaction Tekniği

FIP varlığının belirlenmesi amacıyla Nested PCR tekniğinin birinci aşamasında trizol ile ekstrakte edilmiş viral RNA’lar için one-step RT-PCR yöntemi uygulanmıştır. İkinci aşaması için Nested PCR’ın birinci aşasından alınan PCR ürünleri kullanılarak PCR tekniği uygulanmıştır.

3.2.4.3.1. Nested PCR Birinci Aşama (FCoV için)

Her bir örnek için 5µl RNA'nın üzerine, Tablo 3.2.4.3.1.1.'de belirtilen şekilde hazırlanan One-Step RT-PCR reaksiyon karışımından 15µl ilave edilmiştir. One step RT-PCR için tablo 3.2.4.3.1.2.' de belirtilen sıcaklık, zaman ve siklus sayısı uygulanmıştır.

Tablo. 3.2.4.3.1.1. One step RT-PCR Mix karışımı

Master Miks (Her bir örnek için)	Miktar
ONE-STEP RT-PCR PreMix	8µl
RNA	5µl
Primer F (10pmol)	1µl
Primer R (10pmol)	1µl
RNase-free su	5µl
Toplam	20µl

Tablo 3.2.4.3.1.2. Isı döngüleri

Sıcaklık (°C)	Zaman (dk)	Siklus
45	30	1
94	5	1
94	1	40
55	1	40
72	1	40
72	5	5

3.2.4.3.2. Nested PCR İkinci Aşama (FCoV için)

Nested PCR İkinci Aşama FCoV için; Nested PCR'ın birinci aşasından alınan PCR ürünleri ile Nested PCR'ın ikinci aşaması için Tablo 3.2.4.3.1.1.'de belirtilen karışım hazırlanmış ve Tablo 3.2.4.3.2.1'de belirtilen sıcaklık, zaman ve siklus sayısı uygulanmıştır.

Tablo 3.2.4.3.2.1. Nested PCR Mixi

Master Miks (Her bir örnek için)	Miktar
A.B.T. TM 2X PCR MasterMix	10µl
Primer F (10pmol)	1µl
Primer R (10pmol)	1µl
Birinci aşama Nested PCR ürünü	5µl
RNase-free su	3µl
Toplam	20µl

Tablo 3.2.4.3.2.2. PCR testi sıcaklık döngüleri

Sıcaklık (°C)	Zaman (dk)	Siklus
95	5	1
95	1	40
55	1	40
72	1	40
72	5	1

3.2.4.3.3. PCR Reaksiyonu (FeLV ve FIV için)

FeLV ve FIV için PCR testi bölüm 3.2.4.3.2. de verilen protokole göre yapılmıştır.

3.2.5. PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezi

PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezi için %1.5 oranında agaroz jel hazırlanmıştır. Jel hazırlanmasında TBE (Tris Brot EDTA) tamponu kullanılmıştır. Agaroz (Genall, Güney Kore), TAE solüsyonunda çözülerek mikrodalga fırında ısıtılmış ve ardından soğutulmuştur. Soğuyan jel taraklı tanka dökülerek jelin doması beklenmiştir. PCR ürünleri ve 100 bp'lik marker yüklenerek 30-45 dakika boyunca tankta yürütülmüştür. Oluşan DNA bantlar, UV ışığı altında görüntülenmiştir.

3.2.6. İstatistiki Analiz

Çalışmanın sonuçları ki kare (χ^2) testi kullanılarak değerlendirilmiştir (Minitab 14.1 version). $P < 0,05$ değeri istatistiki açıdan önemli kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

PCR Bulguları:

Nested PCR, RT-PCR ve PCR ile toplam 100 adet kedinin konjonktival ve orafarengial swap ve kan örneklerinin 28'inde (%28) FCoV, 11'inde FHV-1 (%11), 10'nunda FeLV (%10), 7'sinde FCV (%7) ve 3'ünde FIV tespit edilmiştir. Toplam 59 (%59) kedinin incelenen beş virüs yönün en az biri ile enfekte olduğu bulunmuştur. Mono enfeksiyonların oranı (%33), mix enfeksiyonların oranından (%26) yüksek olduğu gözlenmiştir. Göz lezyonlarına sahip kedilerde FCoV prevalansı diğer dört virusdan yüksek bulunmuştur. (Tablo 4.1.) Kedilerin 4'ünde FCoV+FHV-1, 5'inde FCoV+FeLV, 2'inde FeLV+FIV+FCV ve 1 kedide FCoV+ FCV enfeksiyonlarının mix olarak seyrettiği tespit edilmiştir. Enfeksiyonların yüzdesi ve vaka sayıları Tablo 4.1. ayrıntılı olarak verilmiştir. FCoV, FHV-1, FeLV, FCV ve FIV pozitif örneklerin agar jel elektroforez görüntüleri Şekil 4.1., 4.2., 4.3. ,4.4., 4.5.,4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.1. 100 kedide nested PCR, RT-PCR ve PCR ile belirlenen FCoV, FHV-1, FeLV, FCV ve FIV enfeksiyonlarının prevalansı.

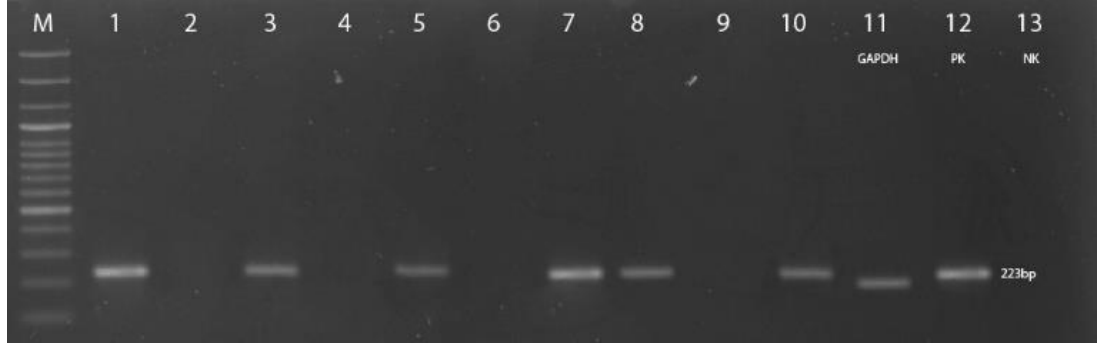
	Pozitif vakaların sayısı	Prevalans oranı (%)
Toplam	59	59
FCoV	28	28
FHV-1	11	11
FeLV	10	10
FCV	7	7
FIV	3	3
Tekli Viral Enfeksiyonlar	55	
FCoV	18	18
FHV-1	7	7
FeLV	3	3
FCV	4	4
FIV	1	1
Mix Enfeksiyonlar	26	26
FCoV	10	10
FHV-1	4	4
FeLV	7	7
FCV	3	3
FIV	2	2

Çalışmada kullanılan 100 adet kediden toplanan 300 örnekte (her kediden 100 OS+100 Ora.S + 100 kan) PCR tekniğiyle yapılan araştırmada 90 adet örnekte incelenen etkenlerin viral nükleik asitleri saptanmıştır. 100 olguya ait 59 adet (%59) konjunktival, 21 adet (%21) oral sürüntü ve 10 adet (%10) kan örneğinde viral nükleik asit saptanmıştır (Tablo 4.2.). FCoV; 2 kedinin her üç örneğinde (OS+Ora.S+kan), 10 kedinin OS+Ora.S örneğinde; FHV-1; bir kedinin OS+Ora.S örneğinde, FeLV; 2 kedinin OS+Ora.S, 5 kedinin OS+kan örneklerinde, FCV; 7 kedinin hem OS hem de Ora.S örneklerinde, FIV; bir kedinin her üç örneğinde (KS+OS+Kan), 2 kedinin hem OS hem de kan örneklerinde viral genom varlığı eş zamanlı tespit edilmiştir

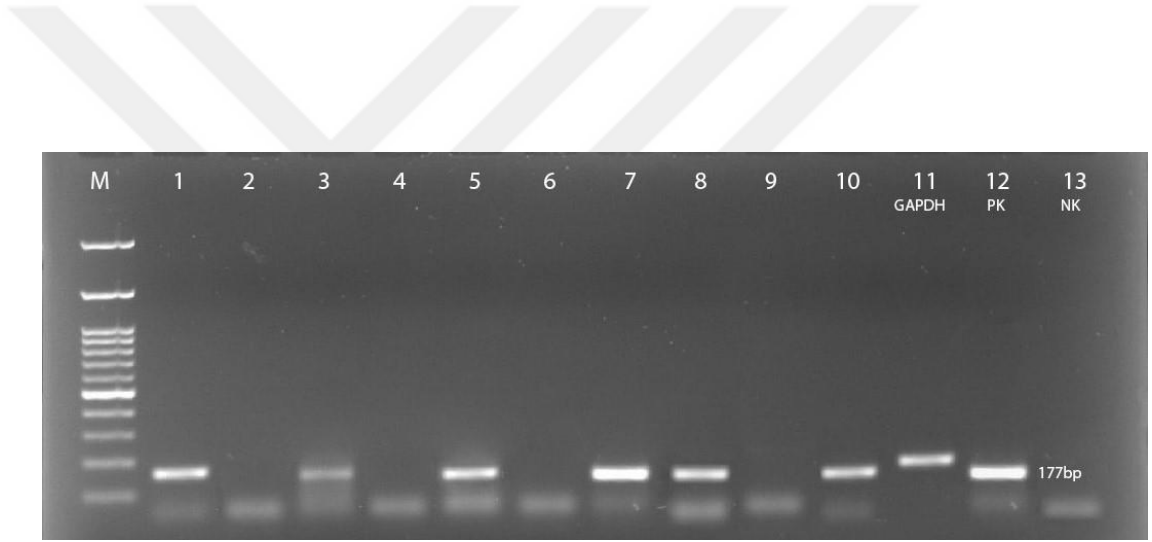
Tablo 4.2. PCR sonuçlarının örnek türlerine göre dağılımı

	FCoV Nested			FHV-1 PCR			FeLV PCR			FCV RT-PCR			FIV PCR		
	OS	Ora.S	K	OS	Ora.S	K	OS	Ora.S	K	OS	Ora.S	K	OS	Ora.S	K
Pozitif Vaka sayısı	28	10	2	11	1	-	10	2	5	7	7	-	3	1	3
Toplam		40			12			17			14			7	

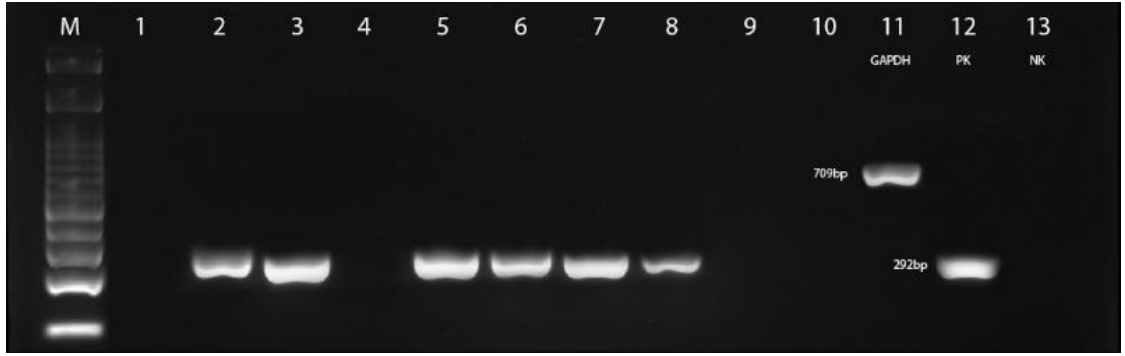
OS: Okuler swap, Ora.S: Ora-Farengial swap, K: Kan



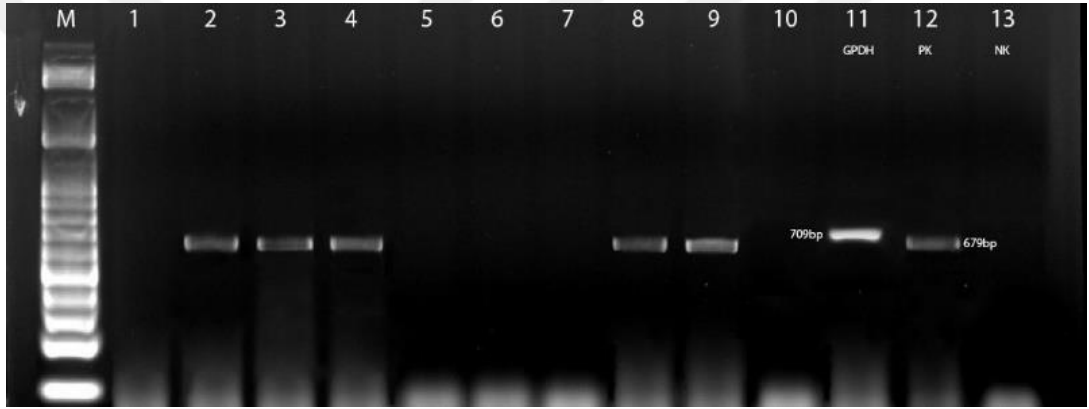
Şekil 4.1. FCoV birinci round pozitif örneklerin elektroforez görüntüsü. Pozitif Örnekler: Lane 1,3,5,7,8,10; Negatif Örnekler: Lane 2,4,6,9; GAPDH: Lane 11; Pozitif Kontrol: Lane 12; Negatif Kontrol: Lane 13



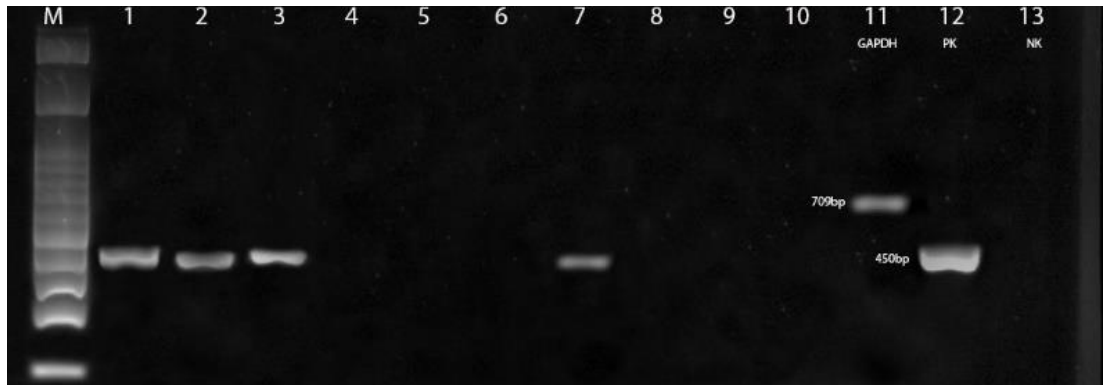
Şekil 4.2. FCoV ikinci round pozitif örneklerin elektroforez görüntüsü. Pozitif Örnekler: Lane 1,3,5,7,8,10; Negatif Örnekler: Lane 2,4,6,9; GAPDH: Lane 11; Pozitif Kontrol: Lane 12; Negatif Kontrol: Lane 13



Şekil 4.3. FHV-1 pozitif örneklerin elektroforez görüntüsü. Pozitif örnekler: Lane 2,3,5,6,7,8; Negatif örnekler: Lane 1,4,9,10; GAPDH: Lane 11; Pozitif Kontrol: Lane 12; Negatif Kontrol: Lane 13



Şekil 4.4. FCV pozitif örneklerin elektroforez görüntüsü. Pozitif örnekler: Lane 2,3,4,8,9; Negatif örnekler: Lane 1,5,6,7,10; GPDH: Lane 11; PK: Lane 12; NK: Lane 13



Şekil 4.5. FeLV pozitif örneklerin elektroforez görüntüsü. Pozitif örnekler: Lane 1,2,3,7; Negatif örnekler: Lane 4,5,6,8,9,10; GAPDH: Lane 11; Pozitif kontrol: Lane 12; Negatif kontrol: Lane 13



Şekil 4.6. FIV pozitif örneklerin elektroforez görüntüsü. Pozitif Örnekler: Lane 1,2,4; Negatif Örnekler: Lane 3,5,6,7,8,9,10; GAPDH: Lane 11; Pozitif Kontrol: Lane 12; Negatif Kontrol: Lane 13

FCoV, FHV-1, FeLV, FCV, ve FIV PCR test sonuçları pozitif çıkan bazı kedilerin resimleri Şekil 4.7., Şekil 4.8., Şekil 4.9. ve Şekil 4.10.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.7. FCoV pozitif tespit edilen olgu.



Şekil 4.8. FHV-1 pozitif tespit edilen kedinin klinik görünümü.



Şekil 4.9. FCV pozitif tespit edilen kedinin klinik görünümü.



Şekil 4.10. FeLV-FIV mix enfeksiyon olgusu.

4.1. İstatistiksel Analizler

PCR sonuçları ile örneklenen kedilerin cinsiyetleri, ırkları ve yaşları arasındaki ilişki ki kare (χ^2) testi metodu ile istatistiki olarak incelenmiş ve Tablo 4.1.1. 'deki sonuçlar elde edilmiştir;

Tablo 4.1.1. PCR Sonuçlarının cinsiyet, yaş, ırk ve illere göre dağılımı.

	FCoV	FHV-1	FeLV	FCV	FIV
Cinsiyet					
Erkek (56)	17	9	8	6	2
Dişi (44)	11	2	2	1	1
p-value	.55368	.067467	.107039	.100528	.705501
Yaş (Ay)					
0-6 (32)	11	7	3	4	-
7-12 (45)	7	3	2	2	-

13-48 (23)	10	1	5	1	3
p-value	.032792	.055899	.078912	.335059	.128699
Irk					
Melez	12	14	5	1	1
(50)					
Ankara	6	3	2	2	1
(16)					
Scottish	5	2	2	2	-
(10)					
British	4	1	1	1	-
(16)					
Van	1	1	1	1	1
(8)					
p-value	.337984	.408951	.860977	.227261	.63993
Numune					
Alınan İl					
Burdur (24)	8	4	3	1	1
Isparta (62)	17	6	7	5	2
Antalya (14)	3	1	1	1	-
p-değeri	.722932	.573863	.872297	.816965	.795078

Sonuçlara göre 0-6 aylık ve 13-48 aylık olan kedilerde daha fazla FCoV pozitiflik bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer enfeksiyonlar yönünden PCR sonuçlarıyla yaş, ırk, cinsiyet bakımından herhangi bir ilişki tespit edilememiştir ($p > 0.05$).

5. TARTIŞMA

Kediler yaklaşık 9500 yıl önce insanlar tarafından evcilleştirilerek aynı yaşamı paylaşmaya başlamışlardır. Gün geçtikçe evcil hayvan sayısı artmış ve Covid-19 pandemisi ile en yüksek seviyelere ulaşmıştır. Gıda kontrol müdürlüğünün verilerine göre 2021 yılında 74.698, 2022 yılında 1.354.177, 2023 yılının ilk yarısında ise 523.685 evcil hayvana cip uygulaması yapılarak kayıt altına alınmıştır (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2023). Bu verilere sokak hayvanlarının sayısı da eklenince bu sayının çok daha fazla olduğu düşünülmektedir. Artan pet hayvanı bakımı ve yaşam birlikteliği, hayvan sağlığı ile ilgili konuları gündeme getirmiştir. Bu durum veteriner hekimlerin özellikle kedilerde hastalık oluşturan viral hastalıklar konusuna eğilimlerinin artmasına yol açmıştır. Kedi sağlığını en fazla tehdit eden viral enfeksiyonlar arasında FHV-1, FCV, FeLV, FIV ve FCoV enfeksiyonları bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki bu viral ajanlar kedilerde ciddi göz hastalıklarına neden olmaktadır. Bu göz hastalıkları kedilerde konjunktivitis, keratitis, üveitis, rhinitis gibi semptomlar ile kendini göstermektedir (Gelatt, 2014).

Türkiye’de ve dünyada kedilerin göz hastalıklarının da FHV-1, FCV, FeLV, FIV ve Feline Infectious Peritonitis (FIP)’e sebep olan FCoV varlığının araştırıldığı fazla çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda ise göz bulguları sergileyen değil, solunum, sindirim, idrar yolu problemleri sergileyen hasta ve sağlıklı kedilerden toplanan örneklerde beş virusun yaygınlığı/varlığı araştırılmıştır (Caihong ve ark., 2020; Najafi ve ark., 2014; Oğuzoğlu ve ark, 2010; Oğuzoğlu ve ark, 2013).Literatürdeki bu boşluğu doldurmak amacı ile, yapılan tez çalışmasında batı Akdeniz bölgesinde bulunan üç şehirde (Burdur, Isparta, Antalya) göz semptomları

bulunan toplam 100 kediden okuler/orafarengial swap ve tam kan örnekleri toplanmış ve bu örneklerde PCR tekniği ile 5 virusun genom varlığı araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, konjunktivitis, keratitis, uveitis gibi göz bozuklukları sergileyen kedilerden toplanan örneklerde FCoV, FHV-1, FeLV, FCV, ve FIV prevalans oranları sırasıyla %28, %11, %10, %7 ve %3 olarak tespit edilmiş bulunmaktadır. Bununla birlikte elde edilen sonuçlar, göz hastalıkları sergileyen kedilerin % 59'u (59/100) beş virustan en az biri ile enfekte olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde kedilerde göz haslıklarına yol açan viral ajanların özellikle araştırıldığı sadece bir çalışma bulunmaktadır (Koç ve Akkartal, 2021). Bahsedilen bu çalışmada, araştırmacılar okuler bozukluklar sergileyen toplam 45 kediye ait okuler swap, kan ve biyopsi örneklerinde Felis catus gammaherpesvirus-1 (FcaGHV-1), Feline calicivirus (FCV), Feline herpesvirus -1 (FHV-1), Feline immunodeficiency virus (FIV), Feline infectious peritonitis virus (FIPV), Feline leukemia virus (FeLV), Feline panleukopenia virus (FPV) genom varlığını moleküler yöntemlerle araştırdılar. Moleküler teknikler kullanılarak yapılan analizlerde, iki kedinin (2/45 ;%4,4) FcaGHV-1 ve FIV genom varlığı yönünden pozitif olduğu bulunmuştur. Diğer enfeksiyonlar yönünden (FCV, FHV, FIPV, FeLV, and FPV) herhangi bir pozitiflik bildirilmemiştir. Kedilerde FcaGHV-1 varlığını moleküler olarak ilk defa ortaya koyan araştırmacılar, okuler bozukluklarla FcaGHV-1 arasında net bir ilişki tespit edememişlerdir. Elde edilen veriler doğrultusunda araştırmacılar, FcaGHV-1'in kedi sağlığındaki yeri ve önemini daha iyi anlamak için daha fazla çalışma yapılmasını önermektedirler. Koç ve Akkartal (2021) tarafından yapılan araştırmanın aksine bu çalışmada, örneklenen kedilerin 59 tanesinin de (%59) incelenen

viruslardan en az birisi için pozitiflik elde edilmiştir. Okuler swap örneklerinde en yüksek prevalans FCoV (%28), en düşük FIV (%3) için tespit edilmiştir. Örneklemenin daha fazla kedide yapılması, moleküler çalışmaların farklı gen bölgelerinden yapılması, toplanan örneklerin laboratuvara taşınma süreleri iki çalışma arasında farklı sonuçların alınmasına yol açmış olabileceği düşünülmektedir.

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada, Ankara’da bulunan toplam 200 evcil kedide viral enfeksiyonların yaygınlığı araştırıldı (Oğuzoğlu ve ark, 2013). Kedilerin tamam örnekleri PCR protokolleri kullanılarak Feline Coronavirus (FCoV), Feline Leukaemia Virus (FeLV), Feline Immunodeficiency Virus (FIV) ve Feline Parvovirus (FPV) genom varlığı yönünden incelenmiştir. Kedilerin 138’inde klinik kronik gastrointestinal, idrar yolu ve solunum semptomları gözlenirken, 62’si görünüşte sağlıklıydı. Oğuzoğlu ve ark.’rının yaptığı araştırma sonuçlarına göre, kedilerin %73.0’ü en az bir virüs için pozitif çıkmış ve bu pozitif kedilerin %41.8’i çoğunlukla FPV, FeLV ve/veya FIV ile birlikte mix olarak enfekte oluşmuştur. Çalışmada ayrıca kedilerde en yaygın virusun FCoV (%45.5) olduğu tespit edilmiştir. FPV, FeLV ve FIV prevalansları ise sırası ile %39.0, %20.5, %9.5 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada yaş, yaşam tarzı ve sağlık durumu gibi faktörlerin virüs pozitifliği riski ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirildiği görülmüştür. Belirli gruptaki kedilerin daha yüksek enfeksiyon riski taşıdığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada da Oğuzoğlu ve ark.(2013) gibi kedilerde en yaygın virusun FCoV (% 28) olduğu tespit edilmiştir. Pozitif tespit edilen kediler (%59) arasında Mix enfeksiyonların oranı (%44,06) Oğuzoğlu ve ark.’larının (2013) bulduğu orandan (%41,8) biraz yüksek bulunmuştur. FeLV ve FIV prevalansları (%10 ve %3) ise

Oğuzoğlu ve ark.'larının (2013) tespit ettiği oranlardan düşük saptanmıştır. Bu çalışma, örnekleme sayısı, örneklenen hayvanların sağlık durumları ve örnek türleri ve araştırılan ortak viral etkenlerin (FCoV, FeLV, FIV) teşhisi farklı gen bölgelerinin kullanılması yönünden Oğuzoğlu ve ark.'rının (2013) çalışmasından ayrılmaktadır. Bu çalışma sadece okuler bozukluk gösteren 100 adet aşısız kediye ait toplam 300 örnekte (100 okuler/ 100 orafarengial/100 kan) yürütülmüştür. Oğuzoğlu ve ark.'rının çalışması solunum semptomlu/sağlıklı ve aşıli kedileri de içermekte idi. Ayrıca bu çalışmada kedi ırkları /yaşları/ cinsiyetleri arasında sadece FCoV pozitifliği arasında risk yönünden bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ve Oğuzoğlu ve ark.'larının (2013) yaptıkları çalışmada FCoV en yüksek orana sahip olmasının sebebi, henüz FCoV etkenine yönelik herhangi etkin bir aşının bulunmaması ve bu virolojik etkene yönelik profilaksinin yeterince sağlanamaması olarak düşünülmektedir.

Ülkemizde, kedilerde FHV-1 enfeksiyonlarının araştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Yıldırım ve ark. (2022) tarafından yapılan bir çalışmada klinik semptom göstermeyen ve solunum sistemi enfeksiyonu semptomları gösteren, 6 ay-8 yaş arasında, sahipli veya sahipsiz, farklı ırklara ait 55 dişi, 57 erkek olmak üzere toplam 112 kediden alınan kan örneklerinde PCR tekniği ile FHV-1 nükleik asit varlığı araştırılmıştır. Yapılan PCR testi sonucunda örneklerin %33,93'ünde FHV-1 nükleik asidi tespit edilmiştir. Klinik semptom bulunmayan kedilerde pozitiflik oranı %20,83 iken, klinik semptom gösterenlerde %37.50 olarak bildirilmiştir. Şimşek ve ark. (2021) kedilerin üst solunum yolu enfeksiyonunda FHV-1'in rolünün belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, herhangi bir tedavi uygulanmamış 20 kediden orafarengial ve konjonktival swap örnekleri

toplamlışlardır. Toplanan rneklerde FHV-1 genom varlığını PCR testi ile araştırmışlar ve 13 kedide (%65) pozitiflik elde etmişlerdir. Bizim alışmamızda 11 kedide (%11) FHV-1 pozitifliği tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada pozitiflik oranı Yıldırım ve ark.(2022) ve şimşek ve ark.'nın (2021) bildirdiği orandan daha düşük bulunmuştur. şimşek ve ark. (2021) %65 gibi yüksek bir FHV-1 pozitifliğini sadece 13/20 kediden elde etmişlerdir. Bahsedilen çalışmaların her birinde farklı gen bölgelerinden FHV-1 varlığı araştırılmıştır. Yıldırım ve ark.'nın (2022) alışmasında sadece kan örnekleri, şimşek ve ark.'nın (2021) alışmasında orafarengial/ konjonktival swap örnekleri, bizim çalışmamızda ise bu örnek türlerinin hepsi (konjonktival/orafarengial/kan) kullanılmıştır. Yıldırım ve ark.'nın (2022) alışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda kullanılan kan örneklerinde FHV-1 genom varlığı tespit edilememiştir. şimsek ve ark. (2021) 9 orafarengial, 8 konjonktival, 4 kedinin ise hem orafarengial hem de konjonktival swap örneklerinde eş zamanlı FHV-1 pozitifliği elde etmişlerdir. Bizim alışmamızda ise şimşek ve ark.'nın (2021) aksine sadece konjonktival swap örneklerinde pozitiflik tespit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalar kedilerde FeLV enfeksiyonlarının varlığını ortaya koymaktadır. Bu konuda yapılan bir araştırmada, 977 kediye ait serum rneğinde .ELISA testi ile FIV ve FeLV antikor/ FeLV p27 antijen varlığı ve 1008 kediye ait tam kan rneğinde PCR testi ile FIV proviral DNA ve FeLV DNA genom varlığı araştırılmıştır. FIV antikor pozitifliği %25,5 (249/977), FeLV antikoru pozitifliği ise %45,2 olarak bulunmuştur PCR testi ile FIV proviral DNA'sı için %25,2 (254/1008), FeLV için %69,7 (703/1008) proviral DNA pozitifliği tespit edilmiştir. Kedilerin %22,3'nde (n = 225) her iki virüs yönünden, %80,36'sında (n = 810) en

az bir virüs (FIV ve/veya FeLV) yönünden pozitiflik tespit edilmiştir. Araştırmacılar aynı zamanda bu kedilerde Leishmania ve Toxoplasma etkenlerinin FIV ve FeLV enfeksiyonları ile bağlantısını araştırmışlardır. FIV ve FeLV ile enfekte kedilerde, bu iki patojenin bulunma oranının yüksek olduğunu bildirmişlerdir (%53.2). Bu çalışmalardan FeLV ve FIV enfeksiyonlarının, kedilerin sağlığını son derece olumsuz etkilediği ve diğer patojenlere karşı duyarlılığı artırabileceği sonucuna varılabilir (Muz ve arkadaşları 2021).

Oğuzoğlu ve ark.'ları (2010) tarafından yapılan başka bir araştırmada, Türkiye'nin farklı illerinden klinik bulgu göstermeyen 53 kedinin kan örneklerinde FCoV antikor ve FeLV antikor/antijen varlığının ELISA metodu ile tespit edilmesi amaçlanmıştır. Kedilerin 37'sinde FCoV antikorları ve 2'sinde (%3.8) FeLV antijeni tespit edilmiş, ayrıca 4 kedide (%7.5) FeLV antikorları saptanmıştır. Ayrıca, FeLV antijen pozitif olan kedilerin tamamında ve FeLV antikor pozitif olan kedilerin %75'inde FCoV antikorları eş zamanlı olarak yönünden pozitif tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, 10 kedide (%10) FeLV ve 28 kedide (%28) FCoV genom varlığı bulunmuştur. FeLV 5 kedinin, FCoV ise 2 kedinin kan örneğinde pozitif olarak belirlenmiştir. Yaptığımız çalışmada bu iki viral ajan en fazla kedilerin okuler swap örneklerinde tespit edilmiş;. ayrıca, FeLV ve FCoV ile 3 kedide, FCoV/FHV-1 ile 4 kedide, FeLV /FCV/FIV ile 2 kedide, FeLV ve FCV ile 1, FIV ve FCoV 'le 1 kedide eş zamanlı enfeksiyon tespit edilmiş bulunmaktadır. Bu çalışmada FeLV pozitiflik oranı (%10) Oğuzoğlu ve ark.'nın bulduğu orandan biraz yüksek bulunmuştur. Her iki çalışmada farklı teşhis metodlarının kullanılması bu farklılığı açıklayabilir.

Erol ve Paşa (2013) Aydın ve İzmir illerindeki özel veteriner kliniklerine getirilen ev ve sokak kedilerinden toplanan kan örneklerinde FeLV ve FIV enfeksiyonlarının varlığını ELISA ile araştırmışlardır. 210 kedinin kan örnekleri FeLV antijeni ve FIV'e özgü antikor varlığı yönünden test edilirken, 172 kedinin örnekleri ise FeLV antikor varlığı yönünden test edilmiştir. Araştırmacılar, FeLV antijen, FeLV antikor ve FIV antikor varlığı yönünden pozitiflik oranlarını sırasıyla %7,6 (16/210), %58,1 (100/172) ve %19,5 (41/210) olarak bulmuşlardır. Bu konuda şimdiye kadar yapılan çalışmalarda (Gleich ve ark., 2009; Levy ve ark., 2006; Norris ve ark., 2007) ve bizim çalışmamızda FeLV enfeksiyonları en fazla erkek hayvanlarda tespit edilmiştir. Bu durumun nedeni olarak, erkek hayvanların üstünlük kavgaları ve çiftleşme sırasında meydana gelen yaralar gösterilmektedir. Erol ve Paşa'nın (2013) çalışmasında bunun aksine FeLV pozitiflik oranı erkek ve dişi hayvanlarda çok yakın olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bu veri, Erol ve Paşa'nın (2023) çalışmasındaki ev ortamında yaşayan hayvanların, bizim çalışmamızdakilerden fazla olmasından kaynaklanabilmektedir. Bununla birlikte her iki çalışmanın sonuçları, en fazla 2 yaş grubunda FeLV pozitifliğinin tespit edilmesi yönünden paralellik göstermektedir.

Tüm dünyada kedilerde FeLV enfeksiyonunun oldukça değişken virolojik prevalansları (%1-%12,2) bildirilmiştir (Bande ve ark., 2012; Chang ve ark., 2010; Dorny ve ark., 2002; Gates ve ark., 2017; Malik ve ark., 1997). Yapılan çalışmalar, FeLV prevalansının aynı ülkenin farklı eyaletlerinde bile değişiklik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Çin'de 16 farklı eyalette yapılan bir araştırmaya göre prevalans oranları güney eyaletlerde ortalama %92,5, kuzey eyaletlerde ise %51,8 olarak tespit edilmiştir (Chang ve ark., 2010). Çin'de yapılan bu çalışma yukarıda belirtilen

farklı lokasyonlara göre FeLV prevalansın değişebileceği görüşünü destekler niteliktedir. Ülkemizde Ege Bölgesinin iki ayrı ilinde Erol ve Paşa (2013) tarafından yürütülen çalışmada FeLV prevalansı %7.6 olarak bulunurken, bizim çalışmamızda Batı Akdeniz bölgesinde bu oran %10 olarak bulunmuştur. İki araştırma arasındaki bu farklılık, FeLV prevalans oranlarının bölgelere göre değişebileceği gerçeğini bir kez daha göstermektedir.

Feline calicivirus enfeksiyonları (FCV) kedilerde yüksek mortaliteye neden olmaktadır (Binns ve ark., 2000). Dolayısı ile bu enfeksiyon kediler için klinik olarak oldukça önem arz etmektedir. Ülkemizde Abaylı ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada aşıllı/aşısız, sağlıklı ve hastalık semptomları gösteren (üst solunum yolu enf, topallık) kedilerde risk faktörlerine bağlı FCV prevalans oranları değerlendirilmiş ve bu viral etkenin tespitinde sıklıkla kullanılan ELISA/ semi-nested RT-PCR yöntemlerinin sensitivite ve spesifitesinin karşılaştırması amaçlanmıştır. Bu amaç ile toplam 93 kediden konjonktival, oral ve nasal swap örnekleri toplanmıştır. Toplanan bu örneklerde FCV varlığı, ELISA ve semi-nested-RT PCR yöntemi ile analiz edilmiştir. Test edilen örneklerin 10 tanesi ELISA yöntemi ile, 18 tanesi semi-nested RT-PCR yöntemi ile pozitif bulunmuştur. Değerlendirme sonucunda araştırmacılar, semi-nested RT-PCR yönteminin FCV'un tespitinde daha duyarlı bir teknik olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise toplam 100 kediden almış olduğumuz numunlerden 7 tanesinde tek aşamalı RT-PCR yöntemi ile pozitiflik tespit edilmiştir. Çalışmamızda FCV pozitifliği oranı yukarıda bahsedilen çalışmadan daha düşük bulunmuştur. Bu durum kullanılan PCR tekniklerinin duyarlılıklarının farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Baksi ve ark'ları (2021) tarafından yapılan bir çalışmada,

klirik semptom göstermeyen aşısız 10 sağlıklı kedi ve hastalığa ait semptomlar gösteren (oral lezyonlar, aşırı salivasyon, nazal akıntı, dispne, öksürük ve göz yaşı akıntısı) aşısız 20 hasta kediden alınan oral/konjonktival/kan numuneleri PCR yöntemi ile analiz edilmiş ve % 5 oranında FCV pozitifliği tespit edilmiştir.

Yapılan bu çalışmada FCV prevalansı (% 7) Baksi ve ark'ları (2021) tarafından bildirilen orandan (% 5) nispeten biraz daha yüksek bulunmuştur. Baksi ve ark. (2021) çalışması ve bizim yaptığımız çalışmanın sonuçları, kedilerin oral ve konjonktival swap örneklerinin PCR tekniği ile analiz edilmesinden dolayı paralellik göstermektedir.

Feline immunodeficiency virus dünya çapında yaygın bir etkindir. FIV prevalans oranları Kuzey Amerika ve Asya'da sırası ile %2,5, %5,4-%31,1' olarak bildirilmiştir (Bande ve ark., 2012; Eckstrand ve ark., 2017; Levyve ve ark, 2006; Nakamura ve ark., 2010; Phillips ve ark., 1992). Muz ve ark.'nın (2021) yaptığı bir çalışmada, çeşitli klinik belirti gösteren 1008 dişi sokak kedisinden kan örnekleri toplanmıştır. PCR tekniği ile analiz edilen numunelerden, FIV için %25,2 (254/1008), FeLV için %69,7 (703/1008) proviral DNA pozitifliği tespit edildi. Kedilerin %22,3'ü (n = 225) her iki virüs için de pozitiflik; %80,36'sında (n = 810) en az bir virüs (FIV ve/veya FeLV) yönünden pozitiflik tespit edildi. Yaptığımız çalışmada bu oranların daha düşük bulunmasının, analiz edilen numune sayılarının farklı olması, diğer çalışmada toplanan numune örneklerinin tek cinsiyete ait hayvanlardan toplanmış olması, numune örneklerinin çeşitliliği gibi faktörlerden kaynaklandığı düşünölmektedir. Bayraktar E. (2006) tarafından, kedilerde *Feline immunodeficiency virus* (FIV), ve *Feline leukaemia virus* (FeLV) enfeksiyonlarının Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve ELISA ile

saptanarak *Feline herpes virus* ve diğer risk faktörlerinin araştırılması amacı ile yapılmış olan çalışmada, İstanbul'un farklı semtlerindeki veteriner klinik ve hastanelerine getirilen 30 ev ve 30 sokak kedisinin klinik muayeneleri yapılmış kan örnekleri ve gözden swaplar alınmıştır. Kan örneklerinde ELISA ile FIV ve FeLV antijenleri araştırılmış, PCR ile de FIV ve FeLV DNA'ları taranmıştır. Kan serumu örneklerinden ELISA ile yapılan FIV varlığını saptamaya yönelik çalışmanın sonucunda 60 kediden 4'ünde ve FeLV varlığını saptamaya yönelik çalışmanın sonucunda da 6'sında pozitiflik saptanmıştır. Kan örneklerinden PCR ile yapılan DNA izolasyon çalışmaları sonucunda 60 kediden 6'sında (%10) FIV ve 11'inde FeLV (%18.3) DNA'sı saptanmış olup, bizim çalışmamızda bu oranlar, %10 (FeLV) ve %3 (FIV) olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz değerlerin diğer çalışmadan düşük bulunmasının , farklı coğrafyalarda bulunan illerden örnekleme yapılması, alınan numunelerin çeşitliliğinin farklı olması, ev kedilerinden alınan numunelerden aşılama ya bağlı yanlış pozitifliklerin elde edilmesi ihtimali gibi durumlar olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizin İzmir ve Balıkesir bölgelerinde yapılan bir çalışmada, (Akdeniz N., 2022) sağlıklı ve hasta toplam 210 kediden alınan tam kan örnekleri PCR ve RT-PCR yöntemleri ile FIV, FeLV ve FCoV genom varlığı yönünden analiz edilmiştir. İncelenen örneklerin 11 (%5.2)'inde FIV, 94 (%44.7)'ünde FeLV ve 9 (%4,2)'unda FCoV nükleik asiti pozitif olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda FIV (% 3) ve FeLV (% 10) için elde edilen oranlar yukarda bahsedilen çalışma sonuçlarından düşük bulunurken; FCoV oranı (% 28) yüksek bulunmuştur.

Yapılan çalışmada ayrıca 13-48 aylık yaş grubundan 23 (%23) vaka incelenmiştir. Bu yaş grubundaki kedilerden alınan örneklerde pozitiflik oranı FCoV, FHV-1,

FeLV, FCV, ve FIV enfeksiyonları için sırasıyla 10 (%50), 1 (%5), 5 (%25), 1(%5) ve 3(%15) olarak tespit edilmiştir. Bu yaş grubundaki vakalarda FeLV ‘un prevalansı diğer aylara göre yüksek bulunmuştur. Maternal bağışıklığın azalması bu yaş grubunda FeLV enfeksiyonları riskini artırmış olabilir.

Tüm dünyada, kedilerde önemli kayıplara yol açan bu beş viral enfeksiyonun prevalanslarının tespit edildiği, özellikle göz hastalıklarındaki rollerinin araştırıldığı sadece birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda da, bu virusların kedilerin üst solunum yolu enfeksiyonlarındaki etiyolojik rolleri ve prevalansları araştırılmış bulunmaktadır. Çinde yapılan bir çalışmada, kedilerin üst solunum yolu enfeksiyonlarında FHV-1, FCV, FIV, FeLV ve FCoV’ün prevalansları sırası ile %16.3, %14.2, %1.5, %59.6 and %0.5 olarak bulunmuştur. Kedilerde bu enfeksiyonların kış aylarında görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (Caihong ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda ise en yüksek pozitiflik Çin’de yapılan çalışmanın aksine FCoV enfeksiyonları için bulunmuştur. İranda yapılan başka bir çalışma da ise, kedilerin üst solunum yolu enfeksiyonlarında FHV-1, FCV, FIV, FeLV’ün prevalansları sırası ile %43, %100, %87, %93 olarak bulunmuştur. Araştırmada korneal ülserlerin başlıca etiyolojik ajanı olarak FHV-1 bulunmuş fakat, hasta kedilerin %50’ sinde FCV’nin tek başına korneal ülserlerin nedeni olduğu gösterilmiştir. Bu durum, FCV’ün yeni varyantlarının sirküle olduğu ve korneayı hedef doku olarak seçtikleri şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca araştırmada FIV ve FeLV’nin tespit edildiği kedilerde FHV-1 ve FCV prevalanslarının arttığı sonucuna varılmıştır (Najafi ve ark., 2014). Yapılan çalışma sonuçları bu bulguyu doğrular

niteliktedir. Çalışmamızda FeLV ve FIV tespit edilen kedilerde eş zamanlı FCV varlığı tespit edilmiş bulunmaktadır.

Çalışmada, FCoV, FHV-1, FeLV, FCV, ve FIV enfeksiyonları en fazla erkek kedilerde tespit edilmiş bulunmaktadır. Bu sayılar sırasıyla FCoV için 17/56, FHV-1 9/56, FeLV 8/56, FCV 6/56, ve FIV 2/56 olarak bulunmuştur. Bu bulgu bu konuda önceden yapılan çalışmaları doğrular niteliktedir (English ve ark., 1990; Burkhard ve Dean, 2003; O'neil ve ark., 1995; Gleich ve ark., 2009; Levy ark., 2006; Norris ve ark., 2007).

Çalışmada elde edilen veriler yaşa göre 3 gruba ayrılmıştır ve bu gruplar 0-6 (ay), 7-12 (ay), 13-48 (ay) olarak belirlenmiştir. 0-6 (ay) arasında 32 (%32) vaka incelenmiş ve bunlar FCoV, FHV-1, FeLV, FCV, ve FIV'e göre sırasıyla 11, 7, 3, 4, 0 kedide pozitif olarak tespit edilmiştir. Yüzde oranında yapılan incelemelerde 0-6 (ay) tüm pozitif hayvanlarda sırasıyla %44, %28, %12, %16, %0 olarak bulunmuştur. Oğuzoğlu ve ark.'larının (2013) yaptıkları çalışmada, yaşlara göre yapılan değerlendirmede 0-6 aylık yaş grubunun toplam vaka sayısının %35 ini oluşturduğunu tespit edilmiş ve bu yaş grubunda FCoV, FeLV ve FIV prevalansını sırası ile %45, %22, %3 olarak bildirilmiştir (Oğuzoğlu ve ark., 2013). Çalışmamızda FCoV PCR sonuçları ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Her iki çalışmada FCoV ve FIV için elde edilen veriler benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda FeLV prevalansı ise Oğuzoğlu ve ark., (2013) tarafından bulunan oranlardan düşük bulunmuştur. 0-6 aylık kedilerde FeLV prevalansının düşük bulunması, emzirme döneminde kazanılan maternal bağışıklıktan ileri gelebilmektedir.

Bu çalışma da, 7-12 aylık arasında 45 (%45) vaka incelenmiş ve 7 kedi FCoV, 3 kedi FHV-1, 2 kedi FeLV, 2 kedi FCV yönünden pozitif bulunurken bu yaş grubundaki hiçbir kedide FIV enfeksiyonu tespit edilememiştir. Bu yaş aralığında toplam 14 (%31) pozitif vaka elde edilmiştir. Bu oran toplam kedi sayısının %14 'ünü oluşturmaktadır. 7-12 (ay) arasında FCoV pozitif kediler diğer yaş gruplarına göre daha az bulunmuştur. Çalışma sonuçları kedilerin 0-6 ay ve 13-48 ay dönemlerinde FCoV enfeksiyonlarına daha çok duyarlı olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, bu konuda yapılan önceki çalışma sonuçlarını doğrulamaktadır (Oğuzoğlu ve ark. 2013).

Yapılan tez çalışmasında alınan örnekler beş (Melez, Ankara, British, Scottish, Van) kedi ırkından elde edilmiştir. Örneklenen kedilerin %50'sini melez, % 16'sını Ankara, %16'sını British, % 10'nunu Scottish, ve % 8' ini Van ırkları oluşturmaktadır. Çalışmada, göz semptomları şikâyeti ile kliniğe en fazla melez ırkı kedilerin getirildiği gözlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede ırk faktörünün bu hastalıkların görülmesinde etkili olmadığını göstermektedir (Tablo 4.1.1) .

Çalışmada elde edilen swap ve kan örnekleri Burdur, Isparta ve Antalya illerinden gelen hasta kedilerden elde edilmiştir. Isparta ilinden 62, Burdur dan 24 ve Antalya dan 14 kedi örneklenmiştir. Elde edilen verilere göre FCoV, FHV-1, FeLV, FCV, ve FIV PCR sonuçlarının illere dağılımında istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 4.1.1). Burdur dan gelen tüm kedi örneklerinin %70 'inde bu beş viral enfeksiyon yönünden pozitiflik tespit edilirken, Ispartadan gelen kedi örneklerinde %59,6, Antalyadan gelen örneklerde ise %42,8 oranında pozitiflik bulunmuştur. Tüm illerde en fazla tespit edilen viral etken FCoV olarak

bulunmuştur. PCR sonuçlarının iller göre dağılımında istatistiksel bakımdan anlamlı bir farkın olmamasının nedeni olarak, bu üç ilin birbirine çok yakın olması gösterilebilir. Bu bölge de daha fazla kedide yapılacak çalışmaların daha net bilgiler sunacağı kanaatine varılmış bulunmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışmada, konjonktivitis, keratitis, üveitis gibi göz bozuklukları sergileyen kedilerden toplanan örneklerde FHV-1, FCV, FIV, FeLV ve FCoV'un varlığı saptanmış olup, kedilerin viral göz enfeksiyonlarının en yaygın nedeninin FCoV olduğu ve bu viral patojeni göz hastalıklarının etiolojisinde sırası ile FHV-1, FeLV, FCV, FIV'un izlediği kanaatine varılmıştır. Bununla birlikte çalışmada, kedilerde viral göz enfeksiyonlarının çoğunun mix olarak seyrettiği ortaya koyulmuştur. Bu durumun, göz hastalıklarının teşhis ve tedavisi yönünden veteriner hekimler için büyük bir problem oluşturacağı sonucuna varılmıştır. Verilerimiz ayrıca, mevcut ticari aşılarda varlığına rağmen, Batı akdeniz bölgesinde bulunan kedilerde bu viral patojenlerin yüksek oranlar da sirküle olduğu ve sağlıklı kediler için hastalık kaynağı oluşturduklarını göstermektedir. FHV-1, FeLV ve FCV'un kedi popülasyonların da sirküle olan vahşi suşların moleküler çalışmalar ile tespit edilmesi, mevcut ticari aşılarda bu vahşi varyantlara karşı tam koruma sağlayıp sağlamadığının ortaya çıkarılmasına yönelik çalışmaların yapılması, ayrıca aşı etkinlik çalışma sonuçlarına göre bağışıklık stratejilerinin iyileştirilmesinin ve yeni aşılarda geliştirilmesinin aciliyetinin ortaya konulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Addie DD (2000).** Clustering of feline coronaviruses in multicat households. *Vet J.*, **159(1)**, 8-9.
- Addie DD, Jarrett O (1992).** A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens. *Vet Rec.*, **130(7)**, 133-137.
- Addie DD, Jarrett O (2001).** Use of a reversetranscriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. *Vet Rec.*, **148(21)**, 649-653.
- Addie DD, Paltrinieri S, Pedersen NC (2004).** Recommendations from workshops of the second international feline coronavirus/feline infectious peritonitis symposium. *JFMS.*, **6(2)**, 125-130.
- Addie DD, Schaap IA, Nicolson L, Jarrett O (2003).** Persistence and transmission of natural type I feline coronavirus infection. *J Gen Virol.*, **84**, 2735-2744.
- Addie DD, Toth S, Herrewegh AA, Jarrett O (1996).** Feline coronavirus in the intestinal contents of cats with feline infectious peritonitis. *The Veterinary Record*, **139**, 522-523.
- Addie DD, Toth S, Murra GD, Jarrett O (1995).** Risk of feline infectious peritonitis in cats naturally infected with feline coronavirus. *American Journal of Veterinary Research*, **56(4)**, 429-434.
- Ağaoğlu Z, Akgül Y (1998).** *Kedi ve köpek hastalıkları.* İmren HY. (Ed), Enfeksiyöz Hastalıkları. Ankara: Medisan Yayınevi, s:109.
- Akdeniz N. (2022).** Balıkesir ve İzmir illerindeki kedilerin *retrovirus (feline immunodeficiency virus (fiv), feline leukemia virus (felv))* ve *coronavirus (feline coronavirus (fcov))* enfeksiyonlarının prevalanslarının belirlenmesi. T.C. Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Balıkesir/ Türkiye.
- Akın F, Samsar E (2005).** *Göz hastalıkları.* Ankara: Medipres, s: 99-132.
- Ameet-Singh, Cullen CL, Grahn BH (2004).** History and clinical signs. *CVJ.*, **45(9)**, 777-778.
- Anai Y, Ochi H, Watanabe S, Nakagawa S, Kawamura M, Gojobori T, Nishigaki K (2012).** Infectious endogenous retroviruses in cats and emergence of recombinant viruses. *Journal of Virology*, **86(16)**, 8634.
- Anai Y, Ochi H, Watanabe S, Nakagawa S, Kawamura M, Gojobori T, Nishigaki K (2012).** Infectious endogenous retroviruses in cats and emergence of recombinant viruses. *Journal of Virology*, **86(16)**, 8634.

Arjona A, Escolar I, Soto I, Barquero N, Martin D, Gomez-Lucia E (2000). Seroepidemiological survey of infection by feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in Madrid. *J Clin Microbiol.*, **38**, 3448–3449.

Aslan Ö, Kırmızıgül AH, Kılıç EE (2018). Kedilerde Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Enfeksiyonu. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics.*, **4(1)**, 73-7.

Aslan Ö, Kırmızıgül AH, Kılıç EE (2018). Kedilerde Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Enfeksiyonu. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics.*, **4(1)**, 73-7.

Avki S, Sancak İG (2012). *Temel veteriner oftalmoloji*. Malatya: Medipress, s: 409-452.

Aytuğ N (2012). *Köpek ve Kedilerin İç Hastalıkları Klinik El Kitabı*. 2.Baskı, Malatya: Medipres, s:133-186.

Baksi N, Simsek A. Investigation of *Feline calicivirus* infection in cats with upper respiratory tract disease in Diyarbakir, Turkey. *Braz J Vet Res Anim Sci.* 2021;58:e177172. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2021.177172>

Bande F, Arshad SS, Hassan L, Zakaria Z, Sopian NA, Rahman NA, Alazawy A (2012). Prevalence and risk factors of feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus in peninsular Malaysia. *BMC Veterinary Research*, **8**, 1-6.

Barr MC, Pough MB, Jacobson RH, Scott FW (1991). Comparison and interpretation of diagnostic tests for feline immunodeficiency virus infection. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **199(10)**, 1377-1381.

Battilani M, Vaccari F, Carelle MS, Morandi F, Benazzi C, Kipar A, Dondi F, Scagliarini A (2013). Virulent feline calicivirus disease in a shelter in Italy: a case description. *J Res Vet Med.*, **95**, 283-290.

Bayraktar E. (2006). Kedilerde *feline immunodeficiency virus* ve *feline leukaemia virus* enfeksiyonlarının PCR ve ELISA ile saptanarak *herpes virus* ve diğer risk faktörlerinin araştırılması. T.C İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul/ Türkiye.

Bęczkowski PM (2013). *Virus evolution in the progression of natural feline immunodeficiency virus infection*. (Doctoral dissertation, University of Glasgow). <http://theses.gla.ac.uk/4186/>. (Erişim Tarihi: 07.02.2018)

Bęczkowski PM, Hughes J, Biek R, Litster A, Willett BJ, Hosie MJ (2014). Feline immunodeficiency virus (FIV) env recombinants are common in natural infections. *Retrovirology*, **11(1)**, 1-10.

Bell ET, Toribio JA, White JD, Malik R, Norris JM (2006). Seroprevalence study of feline coronavirus in owned and feral cats in Sydney Australia. *Aust Vet J.*, **84**, 74-81.

Benetka V, Kubber-Heiss A, Kolodziejek J (2004). Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol.*, **99**, 31-42.

Berger A, Willi B, Meli ML, Boretti FS, Hartnack S, Dreyfus A, 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 veterinary research*, **11**, 1-12.

Berger A, Willi B, Meli ML, Boretti FS, Hartnack S, Dreyfus HL, 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 Veterinary Research*, **11**, 282.

Bilal T (2013). *Solunum Sistemi Hastalıkları. Kedi-Köpek İç Hastalıkları*. İstanbul: Nobel, s:132-149.

Binns SH, Dawson S, Speakman AJ, Cuevas LE, Hart CA, Gaskell CJ, Gaskell RM (2000). A study of feline upper respiratory tract disease with reference to prevalence and risk factors for infection with feline calicivirus and feline herpesvirus. *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, **2(3)**, 123-133.

Blanco K, Prendas J, Cortes R, Jimenez C, Dolz G (2009). Seroprevalence of viral infections in domestic cats in Costa Rica. *Journal of Veterinary Medical Science*, **71(5)**, 661-663.

Brightman AH (1991). Ocular disease in FeLV Positive Cats: 11 cases (1981-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **198**, 1049–1051.

Brooks DE (2011). *Small Animal Ophthalmology: Self-Assessment Color Review*. London, UK: Manson Publishing, s: 10-20.

Brunner C, Kanellos T, Meli ML, Sutton DJ, Gisler R, Gomes-Keller MA, Lehmann RH, Lutz H (2006). Antibody induction after combined application of an adjuvanted recombinant FeLV vaccine and a multivalent modified live virus vaccine with a chlamydial component. *Vaccine*, **24(11)**, 1838-1846.

Burkhard M, Dean GA (2003). Transmission and immunopathogenesis of FIV in cats as a model for HIV. *Current HIV Research*, **1(1)**, 15-29.

Cann AJ (2005). *Principles of Molecular Virology*. Standard Edition, London, UK: Elsevier, p: 439.

Cav TA, Golder MC, Simpson J, Addie DD (2004). Risk factors for feline coronavirus seropositivity in cats relinquished to a UK rescue charity. *The Journal of Feline Medicine and Surgery*, **6(2)**, 53-58.

Chander Y, Tiwari AK, Sajja S, Ramakrishnan MA, Faaberg KS, Goyal SM (2007). A TaqMan RT-PCR assay for the detection of feline calicivirus. *IJV.*, **3(3)**, 100-106.

Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM (2004). *Feline medicine and therapeutics*, 3th Edition, Oxford: Blackwell Publishing, p: 588.

Chang HW, de Groot RJ, Egberink HF, Rottier PJ (2010). Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *Journal of General Virology*, **91**(2), 415-420.

Chavkin M, Lappin M, Powell, ve ark. (1992). Seroepidemiologic and clinical observation of 93 cases of uveitis in cats. *Progress in veterinary & comparative ophthalmology*, **2**, 29-36.

Christian PD, Scotti P (1994). A Suggested Taxonomy and Nomenclature for the Cricket Paralysis and Drosophila-C Virus Complex. *Journal of Invertebrate Pathology*, **63**, 157-162.

Cihlar T, Chen MS (1996): Identification of enzymes catalyzing two-step phosphorylation of cidofovir and the effect of cytomegalovirus infection on their activities in host cells, *Mol. Pharmacol.*, **50**, 1502-1510.

Coffin JM, Hughes SH, Varmus H (1997). *Retroviruses*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, p: 50-200

Cohn LA (2001). Feline respiratory disease complex. *Veterinary Clinics Small Animals*, **41**, 1273-1289.

Colitz CMH (2005). Feline uveitis: diagnosis and treatment. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, **20**, 117–120.

Coyne KP, Jones BRD, Kipar A, Chantrey J, Porter CJ, Barber PJ, Dawson S, Gaskell RM, Radford AD (2006). Lethal outbreak of disease associated with feline calicivirus infection in cats. *Vet Record.*, **158**, 544-550.

Darby G, Larder BA, Bastow KF, Field HJ (1980). Sensitivity of viruses phosphorylated 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine revealed in tk-transformed cell. *J. Gen. Virol.*, **48**, 451-454.

David Greenwood, Mike Barer, Richard Slack, Will Irving (2012). *Medical Microbiology*. In: Taha YA (Eds), *Retroviruses: Acquired immune deficiency syndrome HTLV-1*, Churchill, Livingstone: Elsevier, p: 566-578.

Davidson MG (2000). Toxoplasmosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **30**, 1051–1062.

Dawson S, Radford A, Gaskell R (2004). Clinical update on feline respiratory pathogens. *Vet. Res.*, **38**(2), 337-54.

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.

De Groot-Mijnes JDF, van Dun JM, van der Most RG, de Groot RJ (2005). Natural history of a recurrent feline coronavirus infection and the role of cellular immunity in survival and disease. *Virol.*, **79**, 1036-1044.

Dick RA, Kanne DB, Casida CE (2005). Identification of aldehyde oxidase as the neonicotinoid nitroreductase. *Chem Res Toxicol.*, **18**, 317-323.

Domenech A, Miro G, Collado VM ve ark. (2011). Use of recombinant interferon omega in feline retrovirogenesis: from theory to practice. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **143(3-4)**, 301-306.

Dorny P, Speybroeck N, Verstraete S, Baeke M, De Becker A, Berkvens D, Vercruysse J (2002). Serological survey *Toxoplasma gondii* of a on feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus in urban stray cats in Belgium. *Veterinary Record*, **151(21)**, 626-629.

Drechsler Y, Alcaraz A, Bossong FJ, Collisson EW, Diniz PP (2011). Feline Coronavirus in Multicat Environments. *Vet Clin Small Anim.*, **41**, 1133–1169.

Eckstrand CD, Sparger EE, Murphy BG (2017). Central and peripheral reservoirs of feline immunodeficiency virus in cats: a review. *Journal of General Virology*, **98(8)**, 1985-1996.

Eckstrand CD, Sparger EE, Murphy BG (2017). Central and peripheral reservoirs of feline immunodeficiency virus in cats: a review. *Journal of General Virology*, **98(8)**, 1985-1996.

Elyar J, Tellier, M, Soos, JM, Yamamoto JK (1997). Perspectives on FIV vaccine development. *Vaccine*, **15**, 1437–1444.

English RV, Davidson MG, Nasisse MP ve ark. (1990). Intraocular disease associated with feline immunodeficiency virus infection in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **196(7)**, 1116-1119.

Ettinger SJ, Feldman EC (2010). *Textbook of Veterinary Internal Medicine Disease of the dog and the cat*. 7th Edition, Missouri: Elsevier, p: 946.

Evermann JF, Heeney JL, Mckeirnan AJ, O'brien SJ (1989). Comparative features of a coronavirus isolated from a cheetah with feline infectious peritonitis. *Virus Res.*, **13(1)**, 15-27.

Fehr D, Holznagel E, Bolla S, Hauser B, Herrewegh AA, Horzinek M, Lutz H (1997). Placebo-controlled evaluation of a modified live virus vaccine against feline infectious peritonitis: safety and efficacy under field conditions. *Vaccine*, **15(10)**, 1101-1109.

Foley JE, Poland A, Carlson J, Pedersen NC (1997). Patterns of feline coronavirus infection and fecal shedding from cats in multiple-cat environments. *American Journal of Veterinary Research*, **210(9)**, 1307-1312.

Gaskel RM, Dawson S, Radford A (2012). *Feline Respiratory Disease*. Stringer S. Infectious Diseases of Dog and Cat. 4th Edition, USA:Saunders, p:152-162.

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

Gaskell RM, Gaskell CJ (1997). An update on feline viral respiratory disease. *Vet Q.*, **19**, 47-47.

Gaskell RM, Gettiny 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 virus re excretion in FVR-recovered cats. *Vet. Rec.*, **100**, 128-133.

Gaskell RM, Povey RC (1982). Transmission of feline viral rhinotracheitis, *Vet. Rec.*, **111**, 359–362.

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

Gates MC, Vigeant S, Dale A (2017). Prevalence and risk factors for cats testing positive for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection in cats entering an animal shelter in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, **65(6)**, 285-291.

Gelatt KN (2013). *Veterinary Ophthalmology: Two Volume Set*. 5th Edition, John Oxford: Wiley-Blackwell, p: 832-1897.

Gelatt KN (2014). *Essentials of Veterinary Ophthalmology*, 3th Edition, Florida: Wiley Blackwell, p: 385- 391.

Gelatt KN, Brooks DE (2011). *Veterinary Ophthalmic Surgery*, 1st Edition, Florida: Elsevier, p: 162.

Gerriets W, Joy N, Guthardt JH, Eule JC (2012). Feline calicivirus: a neglected cause of feline ocular surface. *Vet Ophthalmol.*, **15**, 172-179.

Gıda ve kontrol genel müdürlüğü,

<https://www.tarimorman.gov.tr/sgb/Belgeler/SagMenuVeriler/GKGM.pdf>

(Erişim Tarihi: 20.07.2023)

Ginn PE, Hargis AM, Mansell JM, Garber K (1999). *Veterinary Dermatology*, 4th Edition, Washington: Wiley, p: 267- 274.

Gleich SE, Krieger S, Hartmann K (2009). Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. *J of Feline Med Surg.*, **11(12)**, 985-992.

Gould D (2011). Feline herpesvirus-1: ocular manifestations, diagnosis and treatment options. *JFMS.*, **13**, 333-346.

Grail A, Harbour DA, Chia W (1991). Restriction endonuclease mapping of the genome of feline herpesvirus type 1. *Arch Virol.*, **116**, 209-220.

Greene RT, Troy CG (1995). Coccidioidomycosis in 48 cats: aretrospective study (1984-1993). *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **9**, 86–91.

Groth A, Contreras MT, Kado-Fong HK, Nguyen KQ, Thomasy SM, Magss DJ (2014). In vitro cytotoxicity and antiviral efficacy against feline herpesvirus type 1 of famciclovir and its metabolites. *Vet Ophthalmol.*, **17**, 268-274.

Gunn-Moore DA, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA (1998). Detection of feline coronaviruses by culture and reverse transcriptase-polymerase chain reaction of blood samples from healthy cats and cats with clinical feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol.*, **62**, 193-205.

Gunn-Moore DA, Reed N (2011). CNS disease in the cat: Current knowledge of infectious causes. *The Journal of Feline Medicine and Surgery.*, **13(11)**, 824-836.

Gwin RM, Makley TA Jr, Wyman M ve ark. (1980). Multifocal ocular histoplasmosis in a dog and cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **176**, 638–642.

Hakanson N, Forrester S (1990). Uveitis in the dog and cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **20(3)**: 715-735.

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 type 1. *Virus Genes*, **28**, 55-60.

Hardy WD (1981). Hematopoietic tumors of cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **17**, 921-940.

Hartman K (2005). Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, **35**, 39–79.

Hartmann K (2005). Feline infectious peritonitis. *Vet Clin: Small Anim Pract.*, **35(1)**, 39-79.

Hartmann K (2012). Clinical aspects of feline retroviruses: a review. *Viruses*, **4(11)**, 2684-2710.

Hartmann K, Binder C, Hirschberger J, Col D, Reinacher M, Schroo S, Frost J, Egberink H, Lutz H, Hermanns W (2003). Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med.*, **17(6)**, 781-790.

Hartmann, K. (2011). Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology.*, **143**(3-4), 190-201.

Henzel A, Brum MCS, Lautert C, Martins M, Lovato LT, Weiblen R (2012). Isolation and identification of feline calicivirus and feline herpesvirus in southern Brazil. *BJM.*, **43**(2), 560-568.

Herrewegh AA, de Groo RJ, Cepica A, Egberink HF, Horzinek MC, Rottier PJ (1995). Detection of feline coronavirus RNA in feces, tissues, and body fluids of naturally infected cats by reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol.*, **33**(3), 684-689.

Herrewegh AA, Mahler M, Hedrich HJ, Haagmans BL, Egberink HF, Horzinek MC, Rottier PJ, De groot RJ (1997). Persistence and evolution of feline coronavirus in a closed cat-breeding colony. *Virology*, **234**, 349-363.

Herrewegh AA, Smeenk I, Horzinek MC, Rottier PJ, De groot RJ (1998). Feline coronavirus type II strains 79-1683 and 79-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus. *Journal of Virology.*, **72**(5), 4508-14.

Hohdatsu T, Izumiya Y, Yokoyama Y, Kida K, Koyama H (1998). Differences in virus receptor for type I and type II feline infectious peritonitis virus. *Archives of Virology.*, **143**(5), 839-50.

Holliday TA (1971). Clinical aspects of some encephalopathies of domestic cats. *Vet Clin North Am.*, **1**, 367-378.

Holzworth J (1963). Some important disorders of cats. *The Cornell Veterinarian*, **53**, 157-60.

Hosie MJ, Addie D, Belak S et al. (2009). Feline immunodeficiency. ABCD guidelines on prevention and management. *The Journal of Feline Medicine and Surgery*, **11**, 575-584.

Hosie MJ, Willett BJ, Klein D, Dunsford TH, Cannon C, Shimojima M, Neil JC, Jarrett O (2002). Evolution of replication efficiency following infection with a molecularly cloned feline immunodeficiency virus of low virulence. *Journal of Virological Method*, **76**, 6062– 6072.

Hou J, Sanchez-Vizcaino F, McGahie D, Lesbros C, Almeras T, Howarth D, O'Hara V, Dawson S, Radford AD (2016). European molecular epidemiology and strain diversity of feline calicivirus. *Vet Rec.*, Doi: 10.1136/vr.103446.

Hou J, Sánchez-Vizcaíno F, McGahie D, Lesbros C, Almeras T, Howarth D, O'Hara V, Dawson S, Radford AD (2016). European molecular epidemiology and strain diversity of feline calicivirus. *Veterinary Record.*, **178**(5), 114-115.

Hussein TM, Menashy RV, Field HJ (2008). Penciclovir is a potent inhibitor of feline herpesvirus-1 with susceptibility determined at the level of virus-encoded thymidine kinase. *Antivir. Res.*, **78**, 268-274.

Ishid T, Shibana A, Tanaka S, Uchida K, Mochizuki M (2004). Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *JFMS.*, **6**, 107-109.

James SC, Prichard MN (2014). Current and future therapies for herpes simplex virus infections: mechanism of action and drug resistance, *COVIRO.*, **8**, 54-61.

Jarrett W, Jarrett O, MacKey L, Laird H, Hood C, Hay D (1975). Vaccination against feline leukaemia virus using a cell membrane antigen system . *International Journal of Cancer*, **16**, 134-141.

Jarrett WFH, Crawford EM, Martin WB ve ark. (1964). A virus-like particle associated with leukemia (lymphosarcoma). *Nature.*, **202**, 567-568.

Jirjis FF, Davis T, Lane J, Carritt K, Sweeney D, Williams J, Wasmoen T (2010). Protection against feline leukemia virus challenge for at least 2 years after vaccination with an inactivated feline leukemia virus vaccine. *Vet Therapeutics*, **11(2)**.

Johnson RP, Povey RC (1983). Transfer and decline of maternal antibody to feline calicivirus. *CVJ.*, **24**, 6-9.

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

Jubb, Kennedy, Palmar (2016). *Pathology of Domestic Animals* vol 2, 6th Edition, Maxie G.M (Eds.), Missouri 63043, p:588.

Jung D, Dorr A (1999). Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV- and CMV seropositive subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, **39**, 800-804.

Kakinuma S, Motokawa K, Hohdatsu T, Yamamoto JK, Koyama H, Hashimoto H (1995). Nucleotide sequence of feline immunodeficiency virus: classification of Japanese isolates into two subtypes which are distinct from non-Japanese subtypes. *Journal of Virology*, **69**, 3639–3646.

Kang BT, Park HM (2008). Prevalence of feline herpesvirus 1, feline calicivirus and chlamydomphila felis in clinically normal cats at a Korean animal shelter. *J Vet Sci.*, **9(2)**, 207-209.

Kass PH, Dent TH (1995). The epidemiology of feline infectious peritonitis in catteries. *Feline Practice*, **23(3)**, 27-32.

Kenyon JC, Lever AM (2011). The molecular biology of feline immunodeficiency virus (FIV). *Viruses*, **3(11)**, 2192-2213.

King AMQ, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB (2012). *Virus Taxonomy Classification and Nomenclature Viruses*, 9th Edition, Oxford: Elsevier, p:100.

Koç BT, Akkartal M (2020). Molecular presence of *Felis catus* gammaherpesvirus-1 in cats with ocular disorders in Turkey. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **68(1)**, 53-59.

Krunic M, Ertl R, Hagen B, Sedlazeck FJ, Hofmann-Lehmann R, Von Haeseler A, Klem D (2015). Decreased expression of endogenous feline leukemia virus in cat lymphomas: a case control study. *BMC Veterinary Research*, **11(1)**, 90.

Küçük A, Yıldırım Y (2018). Felide herpesvirus-1 enfeksiyonu. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg.*, **29 (1)**, 76-81.

La Croix NC (2004). Ocular manifestations of systemic disease in cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, **20**, 121-128.

Lappin MR, Black JC (1999). Bartonella spp. infection as a possible cause of uveitis in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **214**, 1205–1207.

Lappin MR, Jensen W, Kordick DL ve ark. (2000). Bartonella species antibodies and DNA in aqueous humor of cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **2**, 61–68.

Lappin MR, Roberts SM, Davidson MG ve ark. (1992). Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of *Toxoplasma gondii* specific antibodies and antigens in the aqueous humor of cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **201**, 1010–1016.

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.

Lefkowitz EJ, Dempsey DM, Hendrickson RC, Orton RJ, Siddell SG, Smith DB (2018). Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Research.*, **46**, 708–717.

Legendre AM, Bartges JW (2009). Effect of polyprenyl immunostimulant on the survival times of three cats with the dry form of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.*, **11(8)**, 624-626.

Lehmann RH, Holznagel E, Aubert A, Reinacher OM, Lutz H (1995). Recombinant FeLV vaccine: long-term protection and effect on course and outcome of FIV infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **46(1-2)**, 127-137.

Lehmann RH, Tandon R, Boretti FS, Meli ML, Willi B, Cattori V, Gomes-Keller MA, Ossent P, Golder MC, Flynn JN, Lutz H (2006). Reassessment of feline leukaemia virus (FeLV) vaccines with novel sensitive molecular assays. *Vaccine*, **24(8)**, 1087-1094.

Leutenegger CM, Hofmann-Lehmann R, Riols C, Liberek M, Worel G, Lups P, gleichpopulations of the European wild cat. *J Wildlife Dis.*, **35**, 678-696.

Leutenegger, CM, Klein, D, Hofmann-Lehmann, R, Mislin C, Hummel U, Bön, J, Boretti F, Guenzburg WH, Lutz H (1999). Rapid feline immunodeficiency virus provirus quantitation by polymerase chain reaction using the TaqMan fluorogenic real-time detection system. *Journal of Virological Methods.*, **78**, 105–116.

Levy J, Crawford C, Hartmann K, ve ark. (2008). American Association of Feline Practitioners' Feline Retrovirus Management Guidelines. *The Journal of Feline Medicine and Surgery.*, **10**, 300-316.

Levy JK, Burling A (2017). Feline Leukemia Virus and Related Diseases in Cats – Overview. <https://www.msdsvetmanual.com/generalized-conditions/feline-leukemia-virus-and-related-diseases/feline-leukemia-virus-and-related-diseases-in-cats-overview?query=FeLV> (Erişim Tarihi: 28.01.2020)

Levy JK, Scott HM, Lachtara JL, Crawford PC (2006). Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in North America and risk factors for seropositivity. *J Am Vet Med Assoc.*, **228(3)**, 371-376.

Lewis MG, Mathes LE, Olsen RG (1981). Protection against feline leukemia by vaccination with a subunit vaccine. *Infection and Immunity*, **34(3)**, 888-894.

Little S, Bienzle D, Carioto L, Chisholm H, O'brien E, Scherk M (2011). Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in Canada: Recommendations for testing and management. *Canadian Veterinary Journal*, **52(8)**, 849.

Liu C, Liu Y, Qian P, Cao Y, Wang J, Sun C, Tian K (2020). Molecular and serological investigation of cat viral infectious diseases in China from 2016 to 2019. *Transboundary and Emerging Diseases*, **67(6)**, 2329-2335.

Loesenbeck G, Drommer W, Egberink HF ve ark. (1996). Immunohistochemical findings in eyes of cats serologically positive for immunodeficiency virus (FIV). *Journal of veterinary medicine. Series B.*, **43**, 305–311.

Luciw PA, Leung NJ (1992). Mechanism of retrovirus replication. *The Retroviridae*, **1**, 159-298.

Lutz H, Addie D, Belak S ve ark. (2009). Feline leukemia. ABCD guidelines on prevention and management. *The Journal of Feline Medicine and Surgery*, **11**, 565-574.

Lutz H, Gut M, Leutenegger CM, Schille I, Wiseman A, Meli M (2002). Kinetics of FCoV infection in kittens born in catteries of high risk for FIP under different rearing conditions. Second International Feline Coronavirus /FIP Symposium (SIFFS). Glasgow/ Scotland.

MacLachlan NJ, Dubovi EJ (2011). *Fenner's Veterinary Virology*. 4th Edition, NY, USA: Elsevier, p: 243-404.

Maeda K, Horimoto T, Mikami T (1998). Properties and functions of feline herpesvirus type-1 glycoproteins. *JJVR.*, **60**, 881-888.

Maes R (2012). Felid herpesvirus type 1 infection in cats: a natural hostmodel for alphaherpesvirus pathogenesis. *ISRN.*, **1**, 1-14, doi:10.5402/2012/495830.

Maggs DJ (2005). Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of feline herpesvirus type 1, *Clin Tech Small Anim Pract.*, **20**, 94-101.

Maggs DJ (2009). Feline uveitis an “Intraocular lymphadenopathy”. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, **11**, 167–182.

Maggs DJ, Clarke HE (2004). In vitro efficacy of ganciclovir, cidofovir, penciclovir, foscarnet, idoxuridine, and acyclovir against feline herpesvirus type-1. *AJVR.*, **65**, 399-403.

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. *JAVMA.*, **214**, 502–507.

Major A, Cattori V, Boenzli E, Rioud B, Ossent P, Meli ML, Hofmann-Lehmann R, Lutz H (2010). Exposure of cats to low doses of FeLV: seroconversion as the sole parameter of infection. *Veterinary Research Communications*, **41**(2), 1-10.

Malik R, Kendall K, Cridland J, Coulston S, Stuart AJ, Snow D, Love DN (1997). Prevalences of feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus infections in cats in Sydney. *Australian Veterinary Journal*, **75**(5), 323-327.

Malik R, Wignet DI, Muir DB ve ark. (1992). Cryptococcosis in cats: clinical and mycological assessment of 29 cases and evaluation of treatment using orally administered fluconazole. *Journal of Veterinary Mycology*, **30**, 133–144.

Mandell DC, Holt E (2005). Ophthalmic emergencies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **35**, 455-480.

Marciani DJ, Kensil CR, Beltz GA, Hung C, Cronier J, Aubert A (1991). Genetically-engineered subunit vaccine against feline leukaemia virus: protective immune response in cats. *Vaccine*, **9**(2), 89-96.

Marioni-henry K, Vite CH, Newton AL, Van winkle TJ (2004). Prevalence of diseases of the spinal cord of cats. *J Vet Intern Med.*, **18**, 851-858.

Masubuchi K, Wakatsuki A, Iwamoto K, Takahashi T, Kokubu T, Shimizu M (2010). Immunological and genetic characterization of feline seciviruses used in the development of a new trivalent inactivated vaccine in japan. *JVMS.*, **72**(9), 1189-1194.

Meichner K, Kruse DB, Hirschberger J, Hartmann K (2012). Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. *Vet Rec.*, **171**(14), 348.

Meli M, Kipar A, Mulle, C, Jenal K, Gonczi E, Borel N, Gunn-Moore D, Chalmers S, Li F, Reinacher M, Lutz H (2004). High viral loads despite absence of clinical and pathological findings in cats experimentally infected with feline coronavirus (FCoV) type I and in naturally FCoV-infected cats. *JFMS.*, **6**(2), 69-81.

Meli ML, Berger A, Willi B, Spiri AM, Riond B, Hofmann-Lehmann R (2018). Molecular detection of feline calicivirus in clinical samples: a study comparing it is detection by RT-Qpcr directly from swabs and after virus isolation. . *Viol Methods*, **251**, 54-60.

Mencke N, Vobis M, Mehlhorn H, Haese JD, Rehagen M, Gehring SM, Truyen U (2009). Transmission of feline calicivirus via the cat flea (*ctenocephalides felis*). *Parasitol Res.*, **105**, 185-189.

Miyake A, Watanabe S, Hiratsuka T, Ito J, Ngo MH, Makundi I, Kawasaki J, Endo Y, Tsujimoto H, Nishigaki K (2016). Novel feline leukemia virus interference group based on env gene. *Journal of Virology*, **90**(9), 4832.

Motokawa K, Hohdatsu T, Aizawa C, Koyama H, Hashimoto H (1995). Molecular cloning and sequence determination of the peplomer protein gene of feline infectious peritonitis virus type I. *Archives of Virology*, **140**(3), 469-80.

Motokawa K, Hohdatsu T, Hashimoto H, Koyama H (1996). Comparison of the amino acid sequence and phylogenetic analysis of the peplomer, integral membrane and nucleocapsid proteins of feline, canine and porcine coronaviruses. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **40**(6), 425-33.

Murphy FA (1994). Virus Taxonomy - an Update. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, **10**, R2-R3.

Murphy FA (1999). *Veterinary virology*. 3th Edition, San Diego: Academic Press, p: 495-500.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ (1999). *Veterinary Virology*, 3th Edition, Oxford: Elsevier, p: 301-326.

Muz D, Can H, Karakavuk M, Döşkaya M, Özdemir HG, Döşkaya AD, Atalay Şahar E, Pektaş B, Karakuş M, Töz S, Özbek Y, Yüksel Gürüz A, Muz MN (2021). The molecular and serological investigation of Feline immunodeficiency virus and Feline leukemia virus in stray cats of Western Turkey. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, **78**, 101688.

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. In *Veterinary*

Research Forum (Vol. 5, No. 4, p. 255). Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.

Nakamura K, Suzuki Y, Ikeo K, Ikeda Y, Sato E, Nguyen NTP, Gojobori T, Mikami T, Miyazawa T (2003). Phylogenetic analysis of Vietnamese isolates of feline immunodeficiency virus: genetic diversity of subtype C. *Arch Virol.*, **148**, 783–791.

Nakamura Y, Nakamura Y, Ura A, Hirata M, Sakuma M, Sakata Y, Endo Y (2010). An updated nation-wide epidemiological survey of feline immunodeficiency virus (FIV) infection in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*, **72(8)**, 1051-1056.

Nasisse MP, English RV, Tompkins MB (1995). Immunologic, histologic and virologic features of herpesvirus-induced stromal keratitis in cats. *Am J Vet Res.*, **56**, 51-55.

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

Nasisse MP, van Ee RT, Wright B (1985). Ocular changes in a cat with disseminated blastomycosis. *Journal of the American Medical Association*, **187**, 629–631.

Negrin A, Cherubini GB, Lamb C, Benigni L, Adams V, Platt S (2010). Clinical signs, magnetic resonance imaging findings and outcome in 77 cats with vestibular disease: a retrospective study. *J Feline Med Surg.*, **12**, 291-299.

Newsham EL (2011). *The molecular pathogenesis of feline calicivirus infection.* Infection Biology School of Veterinary Science University of Liverpool, Doktora tezi, Liverpool.

Norris JM, Bell ET, Hales L, Toribio JAL, White JD, Wigney DI, Malik R (2007). Prevalence of feline immunodeficiency virus infection in domesticated and feral cats in eastern Australia. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **9(4)**, 300-308.

Norsworthy GY (2011). *Calicivirus Infection.* The Feline Patient. 4th Edition, USA: Blackwell Publishing, p:62-65.

Oğuzoğlu TÇ, Muz DİLEK, Timurkan MÖ, Maral N, Gurcan IS (2013). Prevalences of feline coronavirus (FCoV), feline leukaemia virus (FeLV), feline immunodeficiency virus (FIV) and feline parvovirus (FPV) among domestic cats in Ankara, Turkey. *Revue Méd Vét*, **164(11)**, 511-516.

Oğuzoğlu TÇ, Sahna KC, Ataseven VS, Muz D (2010). Prevalence of feline coronavirus (FCoV) and feline leukemia virus (FeLV) in Turkish cats. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **57(4)**, 271-274.

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.

Olivero DK, Riis RD, Dutton AG, ve ark. (1991). Feline lens displacement: a retrospective analysis of 345 cases. *Progress in veterinary & comparative ophthalmology*, **194**, 239-244.

O'neil LL, Burkhard MJ, Diehl LJ, Hoover EA (1995). Vertical transmission of feline immunodeficiency virus. *AIDS Research and Human Retroviruses*, **11(1)**, 171-182.

Pecon-Slattery J, Troyer JL, Johnson WE, O'brien SJ (2008). Evolution of feline immunodeficiency virus in Felidae: implications for human health and wildlife ecology. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **123(1-2)**, 32-44.

Pecoraro MR, Tomonaga K, Miyazawa T, Kawaguchi Y, Sugita S, Tohya Y, Kai C, Etcheverrigaray ME, Mikami T (1996). Genetic diversity of Argentine isolates of feline immunodeficiency virus. *Journal of General Virology*, **77**, 2031–2035.

Pedersen NC (1995). An overview of feline enteric coronavirus and infectious peritonitis virus infections. *Feline Practice*, **23(3)**, 7-19.

Pedersen NC (2009). A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J Feline Med Surg.*, **11(4)**, 225-58.

Pedersen NC, Addie DD, Wolf A (1995). Recommendations from working groups of the international feline enteric coronavirus and feline infectious peritonitis workshop. *Feline Practice*, **23(3)**, 108-111.

Pedersen NC, Allen CE, Lyon LA (2008). Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. *J Feline Med Surg.*, **10**, 529-541.

Pedersen NC, Black JW, Boyle JF, Evermann JF, Mckeirnan AJ, Ott RL (1984). Pathogenic Differences Between Various Feline Coronavirus Isolates. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **73**, 365-80.

Pedersen NC, Boyle JF, Floyd K (1981a). Infection studies in kittens, using feline infectious peritonitis virus propagated in cell culture. *Am J Vet Res.*, **42**, 363-367.

Pedersen NC, Boyle JF, Floyd K, Fudge A, Barker J (1981b). An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res.*, **42**, 368-377.

Pedersen NC, Ho EW, Brown ML, Yamamoto JK (1987). Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science.*, **235(4790)**, 790-793.

Pedersen NC, Sato R, Foley JE, Poland AM (2004). Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus. *J. Feline Med. Surg.*, **6**, 83-88.

Pedersen NC, Theilen GH, Werner LL (1979). Safety and efficacy studies of live- and killed-feline leukemia virus vaccines. *American Journal of Veterinary Research*, **40(8)**, 1120-1126.

Peiffer RL, Wilcock BP (1991). Histopathologic study of uveitis in cats: 139 cases (1978-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **198**, 135–138.

Pepin AC, Tandon R, Cattori V, Niederer E, Riond B, Willi B, Lutz H, Hofmann-Lehmann R (2007). Cellular segregation of feline leukemia provirus and viral RNA in leukocyte subsets of long-term experimentally infected cats. *Virus Research*, **127**, 9-16.

Pesteanu-Somogyi LD, Radzai C, Pressler BM (2006). Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *The Journal of Feline Medicine and Surgery*, **8(1)**, 1-5.

Phillips TR, Lamont C, Konings DA, Shacklett BL, Hamson CA, Luciw PA, Elder JH (1992). Identification of the Rev transactivation and Rev-responsive elements of feline immunodeficiency virus. *Journal of virology*, **66(9)**, 5464-5471.

Pistello M, Cammarota G, Nicoletti E ve ark. (1997). Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationship of Italian isolates of feline immunodeficiency virus indicates a high prevalence and heterogeneity of subtype B. *Journal of General Virology*, **78**, 2247-2257.

Postorino-Reeves N (1995). Vaccination against naturally occurring FIP in a single large cat shelter. *Feline Practice*, **23(3)**, 81-82.

Povey RC (1976). Feline Respiratory Infections- A Clinical Review. *CVJ.*, **17(4)**, 93-100.

Powell CC, Lappin MR (2001). Causes of feline uveitis. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian.*, **23**, 128–141.

Powell CC, Lappin MR (2001). Diagnosis and treatment of feline uveitis. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian -North American Edition*, **23(3)**, 258-266.

Radford A (2017). *Feline calicivirus infection. European Advisory Board on Cat Diseases.* <http://www.abcdcatsvets.org/feline-calicivirus-infection-2012-edition/> (Erişim Tarihi: 19.12.2019).

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 (2009). Feline calicivirus infection ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. **11**:556-564.

Radford AD, Coyne KP, Dawson S, Porter CJ, Gaskell RM (2007). Feline calicivirus. *Vet. Res.*, **38**, 42319-335.

Radford AD, Coyne KP, Dawson S, Porter CJ, Gaskell RM (2007). Feline calicivirus. *Vet. Res.*, **38**, 319–335.

Rand JS, Parent J, Perc D, Jacobs R (1994). Clinical, cerebrospinal fluid, and histological data from twenty-seven cats with primary inflammatory disease of the central nervous system. *Can Vet J.*, **35(2)**, 103-110.

Rankin AJ, Krohne SG, Glickman NW ve ark. (2002). Laser flaremetric evaluation of experimentally induced blood-aqueous barrier disruption in cats. *American Journal of Veterinary Research*, **63(5)**, 750-756.

Reece WO (2009). *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 12th Edition. Iowa: Comstock Publishing, p: 35-52

Reese MJ, Patterson EV, Tucker SJ, Dubovi EJ, Davis RD, Crawford PC, Levy JK (2008). Effects of anesthesia and surgery on serologic responses to vaccination in kittens. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **233(1)**, 116-121.

Regina Hofmann-Lehmann ve ark. (2015). Feline Leukaemia Virus Infection. *J Feline Med Surg.*, **17**, 570-58.

Rodriguez JMM, Soare T, Malbon A, Blundell R, Pereira RP, Leeming G, Köhler K, Kipar A (2014). Alveolar macrophages are the main target cells in feline calicivirus-associated pneumonia. *The Veterinary Journal*, **201**, 156-165.

Rogers AB, Mathiason CK, Hoover EA (2002). Immunohistochemical localization of feline immunodeficiency virus using native species antibodies. *The American Journal of Pathology*, **161(4)**, 1143-1151.

Rottier PJ (1999). The molecular dynamics of feline coronaviruses. *Vet Microbiol.*, **69(12)**, 117-25.

Rottier PJ, Nakamura K, Schellen P, Volders H, Hajema BJ (2005). Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. *Journal of Virology*, **79**, 14122-14130.

Samuelson DA (1980). *Ophthalmic anatomy*. Gelatt KN (Eds), *Veterinary Ophthalmology*, 4th Edition, Oxford: Blackwell Publishing, p: 37–148.

Scherk M (2007). *Feline Infectious Peritonitis: What's New?* Atlantic Coast Veterinary Conference. Vancouver BC/ Canada, p: 62- 65.

Sellon, RK, Hartmann K (2006). *Feline immunodeficiency virus infection*. Greene, C. E. In: *Infectious diseases of the dog and cat*. 3rd Edition, St. Louis, Missouri: Elsevier, p. 131-142.

Sherding RG (2006). *Feline Infectious Respiratory Disease*. Fathman L, Gower J, 3th edition, USA: Saunders, p:144-150.

Shukla KA, Pinard CL (2012). Feline Uveitis. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian -North American Edition*, **34(9)**.

Simons MAH, Vennema JE, Rofina JM, Pol MC, Horzinek PJ (2005). A mRNA PCR for the diagnosis of feline infectious peritonitis. *J Virol Methods.*, **124**, 111.

Slatter D (2013). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*, 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company, p:109-132.

Slauson DO, Finn JP (1972). Meningoencephalitis and panophthalmitis in feline infectious peritonitis. *J Am Vet Med Assoc.*, **160**, 729-734.

Snoeck R (2000). Antiviral therapy of herpes simplex. *IJAA.*, **16**, 157-159.

Sodora DL, Shpaer EG, Kitchell BE, Dow SW, Hoover EA, Mullins JI (1994). Identification of three feline immunodeficiency virus (FIV) env gene subtypes and comparison of the FIV and human immunodeficiency virus type 1 evolutionary patterns. *Journal of Virology*, **68**, 2230–2238.

Stiles J (1995). Treatment of cats with ocular disease attributable to herpesvirus infection. *J Am Vet Med Assoc.*, **207**, 599-603.

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

Stiles J (2014). Ocular manifestation of feline viral diseases. *The Veterinary Journal*, **201**, 166-173.

Stiles J, McDermott M, Bigsby D, Willis M, Martin C, Roberts W, Greene C (1997). Use of nested polymerase chain reaction to identify feline herpesvirus in ocular tissue from clinically normal cats and cats with corneal sequestra or conjunctivitis. *Am Jou of Vet Res.*, **58(4)**, 338-342.

Stiles J, McDermott M, Bigsby D, Willis M, Martin C, Roberts W, Grene C (1997 b). Use of nested polymerase chain reaction to identify feline herpes virus in ocular tissue from clinically normal cats and cats with corneal sequestra or conjunctivitis. *Am J Vet Rec.*, **58**, 338-342.

Stoddart CA, Scott FW (1989). Intrinsic resistance of feline peritoneal macrophages to coronavirus infection correlates with in vivo virulence. *J Virol.*, **63(1)**, 436-40.

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 herpes-virus-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.

Sykes JE (2013). *Canine and Feline Infectious Diseases*. California: Elsevier, p: 242

Şaroğlu M (2013). *Kedi ve Köpeklerde Göz Hastalıkları*. İstanbul: Nobel kitapevi, s: 85-117.

Şimşek A, Baksi N (2021). Üst Solunum Sistemi Problemlili Kedilerde Feline Herpesvirus 1 Enfeksiyonunun PCR Yöntemi ile Araştırılması. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **14(2)**, 142-144.

Takano T, Azuma N, Satoh M, Toda A, Hashida Y, Satoh R, Hohdatsu T (2009). Neutrophil survival factors (TNF-alpha, GM-CSF, and GCSF) produced by macrophages in cats infected with feline infectious peritonitis virus contribute to the pathogenesis of granulomatous lesions. *Arch Virol.*, **154(5)**, 775-81.

Tartaglia J, Jarrett O, Neil JC, Desmettre P, Paoletti E (1993). Protection of cats against feline leukemia virus by vaccination with a canarypox virus recombinant, ALVAC-FL. *Journal of Virology*, **67(4)**, 2370-2375.

Tegtmeyer P, Enders JF (1969). Feline herpesvirus infection in fused cultures of naturally resistant human cells, *JVI.*, **3**, 469-476.

Tham KM, Studdert MJ (1986). Variable sensitivity of a feline embryo cell line and of three kitten kidney cell cultures to feline herpes-1 and caliciviruses. *Vet Microbiol.*, **11**, 173-176.

Thiel V (2007). *Coronaviruses : molecular and cellular biology*. Norfolk, UK: Caister Academic Press, p: 693-4.

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.

Timmann D, Cizinauskas S, Tomek A, Doherr M, Vandeveld M, Jaggy A (2008). Retrospective analysis of seizures associated with feline infectious peritonitis in cats. *J Feline Med Surg.*, **10**, 9-15.

Tian J, Liu D, Liu Y, Wu H, Jiang Y, Zu S, Liu C, Sun X, Liu J, QU L (2016). Molecular characterization of a feline calicivirus isolated from tiger and its pathogenesis in cats. *Vet Microbiol.*, **192**, 110-117.

Tofflemire K, Betbeze C (2010). Three cases of feline ocular coccidiodomycosis: Presentation, clinical features, diagnosis and treatment. *Veterinary Ophthalmology*, **13**, 166-172.

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 Veterinary Research*, **9**, 185.

Townsend WM (2008). Canine and feline uveitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **38**, 323-346.

Tresnan DB, Levis R, Holmes KV (1996). Feline aminopeptidase N serves as a receptor for feline, canine, porcine, and human coronaviruses in serogroup I. *Journal of Virology*, **70(12)**, 8669-74.

Troyer JL, Vandewoude S, Pecon-Slattery J, McIntosh C, Franklin S, Antunes A, Johnson W, O'Brien SJ (2008). FIV cross-species transmission: an evolutionary prospective. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **123(1-2)**, 159-166.

Uhl EW, Heaton-Jones TG, Pu R, Yamamoto JK (2002). FIV vaccine development and its importance to veterinary and human medicine: a review. FIV vaccine 2002 update and review. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **90**, 113-132.

Vahlenkamp TW, De Ronde A, Schuurman NN, Van Vliet AL, Van Drunen J, Horzinek MC, Egberink HF (1999). Envelope gene sequences encoding variable regions 3 and 4 are involved in macrophage tropism of feline immunodeficiency virus. *Journal of General Virology*, **80(10)**, 2639-2646.

Valli VE, Jacobs RM, Norris A, Couto CG, Morrison WB, McCaw D, Cotter S, Ogilvie G, Moore A (2000). The Histologic Classification of 602 Cases of Feline Lymphoproliferative Disease using the National Cancer Institute Working Formulation. *J Vet Diagn Invest.*, **12**, 295-306.

Vaz PK, Job N, Horsington J, Ficorilli N, Studdert MJ, Carol HA Gilkerson JR, Browning FG, Devlin JM (2016). Low genetic diversity among historical and contemporary clinical isolates of feline herpesvirus-1. *BMC Genomics*, **17**, 704.

Vennema H, Poland A, Foley J, Pedersen NC (1998). Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. *Virology*, **243(1)**, 150-7.

Vogel L, Van Der Lubben M, Te Intel OEG, Bekker C, Geerts T, Schuijff LS, Grinwis GC, Egberink HF, Rottier PJ (2010). Pathogenic characteristics of persistent feline enteric coronavirus infection in cats. *Vet Res.*, **41(5)**, 71.

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, *JCM.*, **40**, 519-523.

Wang K, Pei Z, Hu G (2017). First report of feline calicivirus (FCV) infection in stray cats in northeast China. *Pol J Vet Sci.*, **3**, 595-598.

Wang L, Zang Y (2016). *Animal Coronaviruses*. New York: Humana Press, p: 3-11.

Weiss RC, Scott FW (1981). Antibody-mediated enhancement of disease in feline infectious peritonitis: comparisons with dengue hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.*, **4(2)**, 175-89.

Westman ME, Malik R, Hall E, Norris JM (2016). Diagnosing feline immunodeficiency virus (FIV) infection in FIV-vaccinated and FIV-unvaccinated cats using saliva. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*, **46**, 66-72.

Westman ME, Malik R, Norris JM (2019). Diagnosing feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukaemia virus (FeLV) infection: an update for clinicians. *Australian Vet J.*, **97(3)**, 47-55.

Westman ME, Paul A, Malik R, McDonagh P, Ward MP, Hall E, Norris JM (2016). Seroprevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus in Australia: risk factors for infection and geographical influences (2011–2013). *J Feline Med Surg Open Rep Jan.*, **2(1)**, 2055116916646388.

Willett BJ, Hosie MJ (2013). The virus–receptor interaction in the replication of feline immunodeficiency virus (FIV). *Current Opinion in Virology*, **3(6)**, 670-675.

Wiggans KT, Vernae W, Lappin M ve ark. (2014). Diagnostic utility of aqueocentesis and aqueous humor analysis in dogs and cats with anterior uveitis. *Veterinary Ophthalmology*, **17**, 212–220.

Wilcock BP, Peiffer RL, Davidson MG (1990). The causes of glaucoma in cats. *Veterinary Pathology*, **27**, 35-40.

Wilkinson G (1979). Feline cryptococcosis: A review and seven case reports. *J of Small Anim Pract.*, **20**, 749–768.

Willis AM (2000). Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus. *Vet Clin of North Am: Small Animl Pract.*, **30**, 971-986.

Woo PCY, Lau K.P, Huang Y, Yuen KY (2009). Coronavirus Diversity, Phylogeny and Interspecies Jumping. *Experimental Biology and Medicine*, **234**, 1117-1127.

Yıldırım Y, Dağalp SB, Doğan F, Küçük A, Gülizar ACAR, Yıldız R, Kale M, Hasırcıoğlu S, Atlı K, Saltık HS (2022). Kedilerde Felid Alphaherpesvirus 1'in (FeHV-1) moleküler tanısı ve asemptomatik kedilerin enfeksiyonun epidemiyolojisindeki rolünün belirlenmesi. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*.