



### INVITED REVIEW

#### Kedilerin Koronavirüs enfeksiyonu

Tuğçe Manolya Baş<sup>1</sup>, Mutlu Sevinç<sup>1</sup>, Mahmut Ok<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Geliş:31.08.2020, Kabul: 20.10.2020

\*mtugce.bas@lisansustu.selcuk.edu.tr

#### Coronavirus infection in cats

Eurasian J Vet Sci, 2020, Covid-19 Special Issue, 106-117  
DOI: 10.15312/EurasianJvetSci.2020.300

#### Öz

Koronaviruslar (Coronavirüsler; CoV), insan ve hayvan sağlığını tehdit eden önemli patojenler arasındadır. İnsanlarda, bu virüslere bağlı öne çıkan hastalıklar, şiddetli akut solunum sendromu (SARS), Ortadoğu Solunum sendromu (MERS) ve günümüzde tüm dünyada pandemiye sebep olan SARS CoV-2 (Covid-19)'dur. Feline enfeksiyöz peritonitis (FİP), evcil ve vahşi kedilerde, koronavirüsler (FCoVs) tarafından sebep olunan öldürücü bir hastalıktır. FCoV'lerin; feline enfeksiyöz peritonitis virüs (FIPV) ve feline enterik coronavirus (FECV) olarak bilinen 2 biyolojik tipi vardır. Kedi popülasyonlarının %90'unda FCoV'lere karşı antikor gelişmiş olmasına rağmen FCoV ile enfekte kedilerin sadece %5-10'unda FİP gelişir. FİP'in patogenezi ile ilgili iki teori ileri sürülmektedir. Teorilerden birisi, kedi popülasyonları içerisinde virulent ve avirulent FCoV suşların birlikte bulunduğu hipotezi ve diğeri de "in vivo mutasyon hipotezi" dir. Bu hipoteze göre apatojenik FCoV ile enfekte kedilerde, virüs genomunun spontan mutasyona uğramasıdır. Mutasyon sonucu virüs makrofajlarda sürekli replikasyon yeteneği kazanır ve bu durum, FİP'in patogenezisinde anahtar bir rol oynar. Klinik vakalarda, FİP'in antemortem teşhisi halen güçtür. Efüzyon bulunmayan vakalarda kesin teşhis, postmortem olarak ya da invaziv metodlarla konabilir. Hastalığın tedavisi palyatif tedavi ile sınırlıdır. Ancak son zamanlardaki tedavi protokolleri ile hayatta kalma süresi uzatılabilmektedir. Bu derleme, hastalığın patogenezi, uygun diagnostik metodlar, güncel protokolleri ve virüs hakkında multidisipliner bilgi sağlar.

**Anahtar kelimeler:** Kedi, koronavirüs, fipv, fecv, fip

#### Abstract

Coronaviruses (Coronaviruses; CoV) are among the important pathogens that threaten human and animal health. In humans, prominent diseases due to these viruses are severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East Respiratory syndrome (MERS) and SARS CoV-2 (Covid-19), which causes pandemics all over the world today. Feline infectious peritonitis (FIP) is a fatal disease in domestic and wild cats caused by coronaviruses (FCoVs). FCoV; There are 2 biological types known as feline infectious peritonitis virus (FIPV) and feline enteric coronavirus (FECV). Although 90% of cat populations have antibodies against FCoVs, FIP develops in only 5-10% of cats infected with FCoV. There are two theories about the pathogenesis of FIP. The first of theory is the hypothesis that virulent and avirulent FCoV strains coexist in cat populations, and the second is the "in vivo mutation hypothesis". According to this hypothesis, In cats infected with apatogenic FCoV, the virus genome is spontaneously mutated. As a result of mutation, the virus gains the ability to replicate continuously in macrophages and this situation plays a key role in the pathogenesis of FIP. Clinically, antemortem diagnosis of FIP is still difficult. In cases without effusion, definitive diagnosis can only be made postmortem or invasive methods. Treatment of the disease is limited to palliative therapy. However, current treatment protocols can prolong survival. This review provides multidisciplinary information about the pathogenesis of the disease, diagnostic methods, current protocols and the virus.

**Keywords:** Cat, coronavirus, fipv, fecv, fip



## Giriş

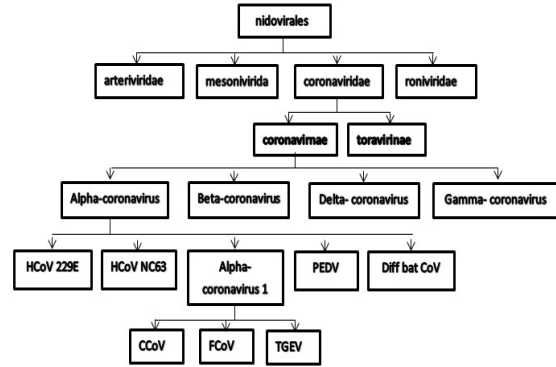
Koronavirus'lar, insan ve hayvan sağlığını tehdit eden önemli patojenler arasındadır. Bu virüs ile ilgili insanlarda öne çıkan hastalıklar, şiddetli akut solunum sendromu (SARS), Ortadoğu Solunum sendromu (MERS) ve günümüzde tüm dünyada pandemiye sebep olan SARS CoV-2 (Covid-19)'dir. Koronavirüs'ler, kedilerde ilk defa 1960'lı yılların başında Holzworth tarafından "Bazı önemli kedi hastalıkları" olarak rapor edilmiştir (Holzworth 1963). Fakat hastalığın viral etiolojisi, 1968 yılında doğrulanmıştır (Ward 1970). Uluslararası Virüs Taksonomi komitesi, 1975 yılında, ayrı bir virüs ailesi *Coronaviridae* olarak onaylamıştır. Bu aileye, daha sonraki zamanlarda, ek bir taksonomik sıralama getirilmiş ve dört cinsten oluşan *Coronavirinae* alt ailesinin üyeleri olarak sınıflandırılmıştır. Koronavirüs'lerin bilinen ilk tam genom dizisi, bir kanatlı hastalığı olan avian infectious bronchitis'li vakalarda 1987 yılında yayınlanmıştır. Diğer RNA virüslerine kıyasla, koronavirüs'ler yaklaşık 30 kb'lık çok büyük bir genom sahiptir (Kipar ve Meli 2014). Kedilerde koronavirüs'ler tarafından sebep olunan FIP hastalığı, çok geniş klinik bulgu ve yüksek mortalite spektrumuna sahip progresif sistemik bir hastalıktır (Hartmann 2005).

Kedilerde koronavirüslerin (FCoV)'lerin; *feline infeksiyöz peritonitis virüs* (FIPV) ve *feline enterik koronavirus* (FECV) olarak bilinen 2 biyolojik tipi vardır. Sağlıklı kedilerin çoğunda tespit edilebilen FECV'ler, hafif bir enfeksiyon ile karakterizedir (Pedersen 2009). Tedavi gerektirmeyen FCoV enfeksiyonlu hastalar, çoğunlukla hospitalize edilmezler (Addie ve ark 2015). Önceden FECV biyotipinin sadece intestinal epitelde çoğaldığı göz önünde bulundurulmuş ve "bağırsaklara özgü" virüs olarak tanımlanmış ve bu yönü ile "sistemik (monosit/makrofaj hedefli)" FIPV biyotipinden ayrılmıştır (Kipar ve Meli 2014). Bununla birlikte son çalışmalarda FECV'in de monositlerde replike olabildiğine dair kanıtlar bulunmuştur (Kipar ve ark 2010). Yaygın olarak kabul gören "in vivo mutasyon" teorisine göre, bir kedinin gastrointestinal sistemindeki FECV'nin mutasyona uğraması sonucu FIPV ortaya çıkar ve sistemik FIP hastalığına sebep olur. FIPV, koronavirüs'lerin virüsent patotipi olarak kabul edilir. Mutasyon sonucu ortaya çıkan bu patotip, neredeyse her zaman öldürücü olarak seyreder (Brown ve ark 2009). Feline infeksiyöz peritonitis hastalığı, klinik olarak efüziv (yaş), non-efüziv (kuru) ya da miks (karışık) formlarda görülebilmektedir. Hastalığın farklı klinik görünüşleri, her kedinin immun yanıtının farklı olmasından kaynaklanır. Efüziv form; peritonitis, pleuritis ya da her ikisinin birlikte görülmesi ile karakterizedir. FIP'li vakaların yaklaşık %75'inde efüziv form gelişir. Kedilerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, hastalığın gelişimi hakkında çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. Hastalığın prevalansı, 3-36 aylık ve çok sayıda kedinin bir arada bulunduğu kedi evleri ya da barınaklarda yüksektir. Aynı zamanda Habeş, Bengal, Birman, Himalaya, Ragdoll ve Rex ırkı kedilerde de prevalansın daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Harpold ve ark 1999,

Pesteanu- Somogyi ve ark 2006). Siam kedilerinde ise hastalık insidansı çok düşüktür (Takano ve ark 2017).

## Etiyoloji

Kedilerdeki koronavirüs'ler, *Nidovirales* takımının *Coronaviridae* ailesine mensuptur. Bu virüsler, köpek (*canine*) koronavirus (CCoV) ve domuzların bulaşıcı gastroenteritis virüs (TEGV)'ü ile birlikte *Coronavirinae* alt takımının, *Alphacoronavirus* cinsinin, *Alphacoronavirus-1* türüne aittirler (Şekil 1) (Stranieri 2017).



Şekil 1. Kedi koronavirüslerinin sınıflandırılması

FCoV, 11 açık okuma çerçevesinden (ORF) oluşan yaklaşık 29 kb uzunluğunda pozitif bir polarite RNA genomu içerir. İki ana ORF bir replikazı kodlarken, dört ORF yapısal proteinleri S (Spike), E (zarf), M (membran) ve N (nükleokapsid) kodlar ve beş ORF yapısal olmayan 3a, 3b, 3c, 7a ve 7b proteinleridir (Chang 2010, Myrrha ve ark 2011). Yapısal olmayan 3a, 3b, 3c proteinlerinin spesifik özellikleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, birçok çalışmada (Pedersen ve ark 2009, Chang ve ark 2010), viral replikasyon için 3c proteinin gerekli olduğu bildirilmektedir. FCoV enfeksiyonlarına karşı oluşan immün yanıtta 7a ve 7b proteinlerinin rol oynadığı bildirilmektedir (Kennedy ve ark 2008, Dedeurwaerder ve ark 2013). FCoV virionları, bazen pleomorfizm gösterse de genellikle kübiktir ve 80-120 nm arasında bir büyüklüktedir. Virüsün yüzey çıkıntıları veya 12-24 nm'lik sivri uçları, taç benzeri bir görünüm oluşturur. Bu görünüm, "Koronavirüs" isminin verilmesine sebep olmuştur (Fehr ve Perlman 2015). Koronavirüslerin yapısal proteinleri içerisinde; zarf yapısının temel unsuru olarak S proteini ön plana çıkmaktadır (Belouzard ve ark 2012). S proteini, FCoV'un patogenezindeki etkinliği ve konak hücre tropizmi bakımından bütün yapısal proteinler arasında en önemli role sahiptir (Lai ve ark 2007). S glikoproteini, aynı zamanda virüsün, konakçı immün sistemi tarafından tanınmasında asıl unsurdur (Belouzard ve ark 2012). Antijenik olarak FCoV'ler, S proteininin aminoasit sekanslarındaki farklılıklar esas alınarak serotip I ve serotip II olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Kedilerdeki FCoV enfeksiyonlarına iki ayrı serotip (Serotip I ve serotip II) neden olmasına karşın, oluşturdukları hastalığın



karakteristik özellikleri birbirine oldukça benzerdir. Avrupa ve Amerika'da doğal enfeksiyonların %80-95'ini serotip-I oluştururken, serotip-II daha az yaygındır. Serotip II FCoV'ler, predominant olarak Asya ülkelerinde gözlenir ve doğal enfeksiyonların yaklaşık %25'inden sorumludur (Kummrow ve ark 2005, Kıpar ve Meli 2014, Tekes ve ark 2016). Bununla birlikte, 1990'ların başında Japonya'da FCoV serotip II'nin %30'luk bir prevalansa ulaştığı belirlenmiş ve her iki serotipin etkin olduğu koenfeksiyonların varlığı da gösterilmiştir (Hohdatsu ve ark 1992). Kedilerde, FCoV enfeksiyonları için 6-18 aylık yaş gruplarının büyük risk altında olduğu ve 36 aylıktan sonra ise bu riskin azaldığı bildirilmektedir (Addie ve ark 1995).

### Patogenez

Kedilerdeki koronavirüs'lerin patogenezi henüz kesin olmamakla birlikte her geçen gün yeni bilgiler eklenmektedir. FCoV'ların replike olabilmesi için konakçı hücre membranına tutunması gereklidir. Bağlanma için S proteindeki spesifik bağlanma alanları ve yüzey reseptör uyumu gerekir. Birçok *Alfakoronavirüs*'ün, aminopeptidaz-N (APN-CD13)'i, hücrel reseptör olarak kullandığı bilinmektedir. İn-vitro olarak FCoV S proteinin de hücreye giriş için diğer *Alfakoronavirüs*'ler gibi APN (özellikle kedi formu -fAPN)'yi reseptör olarak kullandığı belirlenmiştir (Van Hamme ve ark 2011). APN'ler, hücrenin yüzeyel glikoproteini olup (yaklaşık 150 kDa), fibroblastlar, nöronlar, renal, respiratorik ve sindirim kanal epitellerinin yanı sıra granülosit-monosit kök hücreleri tarafından eksprese edilen hücre yüzeyi metalloproteinazlarıdır (Tekes ve ark 2010). Virüs ve hücre arasındaki ilk etkileşim, viral S proteinin hücre membranı üzerindeki reseptöre bağlanması ile sağlanır. Bu etkileşim, viral tropizm ve konak çeşitliliğinin belirlenmesinde anahtardır (Cham ve ark 2017). Bu virüsler tarafından sebep olunan FIP hastalığının görülmesinde, üç faktör ön plana çıkmaktadır. Bunlar, mutasyona uğramış virüsent FCoV (FIPV) ile sistemik enfeksiyon, monosit/makrofajlarda etkili FIPV replikasyonu ve FIPV ile enfekte olmuş monositlerin aktivasyonu olarak sayılabilir (Pedersen ve Floyd 1985, Kıpar ve Meli 2014). Kesin olarak ispatlanmış olmamakla birlikte, FECV'lerin FIPV'ye mutasyonu, monosit/makrofaj hücrelerindeki viral replikasyon sırasında meydana gelir. Özellikle FIV'li kedilerde, makrofajlarda FCoV'lerin replikasyon siklusunun 10-100 kat fazla olması, spontan mutasyon riskini artırdığı iddialarını destekler niteliktedir (Poland ve ark 1996). Klinik hastalıkta etkili olan diğer faktörler ise etkenin miktarı, vücuda giriş yolu, yaş, çeşitli stres faktörleri, bağışıklık sistemini etkileyen immun-supresif bir hastalık (örn FeLV vb) ve genetik duyarlılıktır (Foley ve ark 1997, Hornyak ve ark 2012). FECV-FIPV biyotip dönüşümüne, S genindeki tek başına ya da diğer genlerle birlikte kombine mutasyonların katkıda bulunduğu yönündedir. FIPV'lerin büyük çoğunluğunun S geninde, FECV'lerden ayırabilen iki noktada mutasyon belirlenmiştir. FIPV'lerin %96'sında bir ya da iki mutasyon varken, FECV'lerin hiç

birisinde böyle bir mutasyon belirlenmemiştir. Bu nedenle de belirlenen mutasyonların FIP'in patogenezi ile kuvvetle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Chang ve ark 2012). Takano ve ark ise (2011), FIP gelişiminde 7b genindeki delesyonların (kromozom anomalisi) önemli rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. FIPV'leri, FECV'e kıyasla daha virüent yapan sebepler arasında birkaç görüş vardır. FIPV'nin, yüksek olan virülensinin arkasındaki ana neden, bir dokuda sınırlı/sabit kalmayarak (enterik epitel hücrelerdeki FECV biyotipi), makrofaj ve monositlere karşı gösterdiği güçlü tropizm (afinite) ile sistemik olarak organizmanın tüm hücrelerine dağılıp enfekte etmesi (hücrel tropizm ya da afinite) olarak kabul edilir. Bu durum, FECV ve FIPV'nin patogenezdaki en büyük farklılıktır (Pedersen 2009). Kedilerde klinik hastalık, virüsün, virülens için asıl unsur olan monosit/makrofajlar içerisinde replike olma yeteneği kazanması ile görülür (Francisco ve ark 2016). Makrofajlar ile hedef organlara taşınan virüs, retikuloendotelial sistem ve pek çok organın perivasküler alanlarında lokalize olur. Viral RNA'ya, aynı zamanda karaciğer Kupffer hücrelerinde (Browicz-Kupffer hücreleri, karaciğerde bulunan ve retikuloendotelial sistemin bir bölümünü oluşturan özelleşmiş makrofajlardır) de rastlanılmıştır (Kıpar ve ark 2010). Koronavirüs'ler ile persistent enfekte kedilerin, kan ve gastrointestinal sistem gibi farklı organ ya da dokularında, viral RNA'ya rastlanır. Ancak, deneysel çalışmalarda, FECV ile persistent enfeksiyonlarda, viral replikasyon için asıl bölgenin, alt gastrointestinal sistem (terminal ileum, kalın barsak ve rektum) olduğu gösterilmiştir (Vogel ve ark 2010). Mutasyona uğramış virüse yaklaşık 14 gün sonra sekum, kolon, intestinal lenf düğümleri, dalak, karaciğer ve merkezi sinir sistemi gibi tüm vücutta rastlanabilir. Bazı kedilerde, FCoV enfeksiyonlarının, hemolenfatik dokulardaki makrofaj/monosit proliferasyonunu indüklediği belirtilmektedir. Enfekte kedilerde, halen monosit aktivasyonunu aniden tetikleyen mekanizma ya da mekanizmalar bilinmemektedir (Kıpar ve ark 2001, 2006). Dolaşımdaki aktive olmuş monositlerde aşırı miktarlarda tumor nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  gibi sitokin ve adezyon molekülleri (CD11b ve CD18 gibi) eksprese edilir. Ayrıca, aktifleşmiş monositlerde, matrix metalloproteina-9 gibi enzimlerin ekspresyonunun artması, endotelial işlev bozukluğu ve daha sonra da monositlerin ekstrasvazasyonuna (damar dışına çıkıp çevre dokulara yayılması) katkıda bulunur. Daha sonra da damar dışıya çıkan monositlerin, küçük ve orta büyüklükteki damarlarda (venler), aktive olmuş endotelial hücrelerle etkileşimini kolaylaştırır. Üstelik FIPV ile enfekte monosit ve makrofajlarda, vasküler endotelial growth faktör üretilir. Bu durumda, vasküler permeabilite artar ve vücut boşluklarında efüzyonlar görülür. Lökositler, FIPV enfeksiyonlarına hassas olmamasına rağmen, henüz bilinmeyen mekanizmalarla aktive olur. Bu durum, muhtemelen endotelial hücre hasarına ve FIP lezyonlarının gelişmesine katkıda bulunur. Pedersen (2009), FIP enfeksiyonlarının başlangıcında monositlerdeki viral replikasyonun çok yavaş, ancak, spesifik antikorlar geliştikten sonra replikasyonun aniden arttığı ve en az iki hafta





replikasyonun devam ettiğini bildirmektedir. FIPV ile enfekte olmuş makrofajlarda immünopatolojik hasarlar önemlidir. Bu hücreler FIP lezyonlarındaki en baskın enflamatuar hücrelerdir (Berg 2005). Yangısal mediatörler, doku hasarına neden olan proteolitik enzimleri aktive ederler. Kompleman fiksasyonu, endotel hücre retraksiyonuna neden olan ve böylece vasküler geçirgenliği artıran vazoaktif aminlerin salınımına ve nötrofil lökositlerin yangısal infiltrata katılımına yol açar. Kılcal endotel hücrelerinin retraksiyonu (bir organ ya da dokunun hacminin küçülmesi ya da kısılması), plazma proteinlerinin eksudasyonuna, dolayısıyla karakteristik proteinden zengin eksudatın oluşmasına neden olur (Mochizuki ve ark 1997). İmmün aracılı vaskülit, koagülasyon sistemini aktive eder ve disemine intravasküler koagulopati (DIC) gelişimi izler (Hartmann 2005). Komplement sisteminin aktivasyonu ile birlikte, kan koagülasyon (pıhtılaşma) kaskadı (reaksiyonlardan birinin ürünlerinin, gelecek reaksiyonlarda yakıldığı kimyasal reaksiyonlar dizisidir) gibi diğer yangısal mediatör kaskatları aktive olabilmektedirler.

FIP ile ilgili herhangi bir klinik veya patolojik bulgu bulunmayan kediler, monositlerinde viremiyi 3 ila 12 ay süreyle koruyabilir. Bu da FIP gelişiminin sadece sistemik yayılmaya bağlı olmadığını, FIP'den sorumlu patojenik olaylardan sadece biri olduğunu göstermiştir (Meli ve ark 2004). Konakçının genetik faktörleri, monositlerin FCoV enfeksiyonuna duyarlılığında önemlidir. Siam kedilerinde FIP'in düşük insidansının sebebi, Niemann-Pick disease type C (NPC) hastalığına karşı olan genetik predispozisyon ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu genetik hastalıkta, kolesterol ve diğer lipitler hücrelere taşınmaz. Nadiren görülen bu genetik hastalıkta karaciğer, dalak ve beyin gibi birçok organda büyük miktarlarda kolesterol birikir (Takano ve ark 2017). FCoV ile endemik olan bölgelerde yapılan in vivo bir çalışmada, küçük bir kedi yüzdesinin seronegatif kaldığı veya 5 yıllık bir süre boyunca düşük bir antikor titresine sahip oldukları belirlenmiştir (Berg 2005, Myrrha 2011).

FIPV enfeksiyonunda antikor titresini, virüsün ortadan kaldırılması için etkili değildir ve tam tersine, daha önce FCoV'ye karşı aşılansın kedilerde in vitro ve in vivo FIP gelişimini arttırmaktadır. Antikor bağımlı fenomen (ADE), antikorların varlığında bu hızlanmış FIP gelişimini açıklamaktadır (Vennema ve De Groot 1990, Dewerchin ve ark 2006, Takano 2008). Virüsün mutasyona uğrayarak doğal enfeksiyon oluşturması durumunda, klinik bulguların ortaya çıkma süresi, kedinin bireysel immün yanıtına bağlıdır. Bu durumun altında yatan mekanizma, henüz tam olarak bilinmemektedir. Pedersen ve ark (2009), FIP hastalığında, humoral ve hücresele bağışıklık yanıtındaki farklılıkların patogenezi etkileyebileceğini ileri sürmüşler, kedilerde güçlü bir humoral ve zayıf bir hücresele yanıtın, hastalığın efüziv (yaş) formunun görülmesi ile sonuçlanacağını, oysa humoral yanıtla birlikte yeterince aktive olmayan hücresele bağışıklıkta ise non-efüziv (kuru) formun görüleceğini bildirilmektedir. Enfekte hayvanlarda,

genel hücresele ve humoral immün yanıt arasındaki denge, çok kritiktir ve bulguların görülmesi ya da görülmemesinde belirleyicidir. Güçlü bir hücresele yanıt, hastalık oluşumunu kontrol altında tutarken, zayıf bir hücresele yanıt ve aktive olmuş humoral yanıt, efüziv form ile ilişkilendirilmektedir. Olması gerekenden daha şiddetli T hücre yanıtının, kuru form FIP oluşumu ile ilişkili olduğu ve muhtemelen kuru FIP'in terminal aşamasında, yaş formun görülmesinin genellikle bağışıklık sisteminin çöküşünü yansıttığı düşünülmektedir (Pedersen 2014).

### Klinik Bulgular

Koronavirüs ile enfekte kedilerde, klinik bulguların mevcut olup, olmayacağı ya da ne şekilde ortaya çıkacağına ilişkin net bir bilgi bulunmamaktadır (Simons ve ark 2005). Etkene ilk kez maruz kalmış kediler, asemptomatik, hafif diyare ya da üst solunum yolu bulguları gösterebilir. Bazı enfekte kediler, kısa süreli ya da aylarca sürebilen hafif kusma ve diyare bulguları gösterebilir. Bu durumdaki çoğu vaka, tedavi gerektiremeyebilir (Drechsler ve ark 2011). Kedilerde *enterik korona virüs*'lerin (FECV), semptomsuz doğal enfeksiyonlara benzer persistent enfeksiyonlara sebep olabileceği, 1990'lı yılların sonunda doğrulanmıştır. Böyle vakaların dışkılarında virüs belirlenir ve dışkı ile virüs atılımı aylar ya da yıllarca sürebilir (Tekes ve ark 2016). Kedilerde koronavirus enfeksiyonundan kısa bir süre sonra, dışkı ve kanda viral RNA saptanabilir. Enfeksiyon süresince serum antikor titresini hızlı bir şekilde artar ve yüksek seviyelerde kalır. Bazı enfekte hayvanlarda, klinik semptomlar ortaya çıktıktan sonra, ilk hafta içerisinde iyileşme belirtileri görülür. Ancak, sürecin devamında inatçı ateş, iştahsızlık ve gittikçe kötüleşen kondüsyon kaybı gözlenebilir. Doğal enfeksiyonlarda inkübasyon periyodu bilinmemektedir. Ancak subklinik safha, sinsi bir şekilde haftalar, aylar ve hatta yıllarca sürebilir (Pedersen ve ark 1981). Oysa, deneysel olarak enfekte edilen kedilerde, inkübasyon periyodu yaş form (effüziv) için 2-14 gün, kuru form (non-effüziv) ise haftalarca sürebilir (Tekes ve ark 2012). Yapılan deneysel bir çalışmada (de Groot-Mijnes ve ark 2005), virüs verilen kedilerin çoğunun, enfeksiyonu takiben 4-5 gün içerisinde öldüğü ve az sayıda kedinin ise birkaç aylık yaşam süresinden sonra hastalığa yenik düştüğü gözlenmiştir. Kipar ve Meli (2014), deneysel enfeksiyonlarda hayatta kalma süresinin, verilen virüs yoğunluğu ve virülense bağlı olarak önemli değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Ölümcül olmayan FCoV enfeksiyonlarının, FIP'e dönüşebilmesi için geçen süre öngörülemez, ancak spontan olarak meydana gelen mutasyon sonucunda klinik bulgular ortaya çıkmaktadır.

FIP hastalığında efüziv (ıslak), nonefüziv (kuru) ve mix (karışık) form olmak üzere 3 klinik görünüm bildirilmektedir. Hastalığın efüziv formuna, non-efüziv forma göre daha sık rastlanır. Ancak, ikisinin birlikte görüldüğü durumlar da yaygındır. Ayrıca, klinik formlar, kendi içerisinde birbirine de dönüşebilmektedir. Kedilerde koronaviruslara bağlı FIP





hastalığında, FIP-karakteristik lezyonların dağılımı, hücrel kompozisyon ve viral antijen ekspresyon düzeyine bağlı olarak değişebilir. Hastalık, fibrinöz ve granümatöz serositis, vücut boşluklarında proteinden zengin efüzyon ve granümatöz lezyonlar (pyogranümatöz) ile karakterizedir (Tekes ve Thiel 2016). Klinik ve patolojik bulgular direk olarak kan damarlarında meydana gelen hasar sonucunda organ yetmezliği ve vaskülitin direk sonucu olarak gerçekleşir. Doğal olarak enfekte olmuş kedilerde yapılan araştırmalarda, vaskülit tablosunun, monosit ve aktive olmuş endotel hücrelerin direkt etkileşimi sonucu görüldüğü belirlenmiştir. Öte yandan, monosit aktivasyonuna bağlı vaskülit gelişimi sırasında sekonder olarak hipersensitivite reaksiyonları ile ilişkili patolojik bulgular da oluşabilmektedir (Kıpar ve ark 2005). Deneysel olarak enfekte edilen bir kedide, subklinik dissemine intravasküler koagülopati (DIC) belirlenmiştir (Weiss ve ark 1980). FIPV ile enfekte olmuş monositlerde, monosit aktivasyonuna bağlı olarak vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) salınır. Bu durumda, vasküler geçirgenlik artar ve efüzyon oluşumu indüklenir (Takano ve ark 2011). FİP hastalığının efüziv ve non-efüziv formları, çoğunlukla farklı sendromlar olarak tanımlanır. Şiddetli enflamatuvar yanıtın oluşması ile hastalığa spesifik vaskülit ve pyogranümatöz lezyonlar oluşur. Efüziv form abdomen, toraks veya perikard'da fibrinöz peritonit, plörit veya perikarditis ile karakterizedir (Pedersen ve Floyd 1985). FIP'li kedilerin çoğunda efüzyon gelişir ve sıklıkla abdominal gerginlik ya da şişkinlik görülür (Şekil 1). Bu hastalarda, abdominal gerginlik ile karakterize asitesin görülme sıklığı neoplazi, kardiovasküler, hepatik ya da renal hastalıklardan daha yüksektir (Wright 1999). Hirschberger ve ark (1995) effüzyon belirlenen kedilerde, en az %60'nın FIP olabileceğini düşünmektedirler. Efüzyonlu kedilerdeki asites, genellikle abdominal, torasik ve/veya perikardiyal sıvı birikimi ile karakterizedir. Karın bölgesinin palpasyonunda, bir sıvı dalgası vardır ve daha az ciddi durumlarda da bağırsak lobları arasında sıvı gözlenebilmektedir. Efüzyonlu kedilerin bazıları depresifken, bazıları da iyi bir genel duruma sahiptir. Effüzyonlu hasta kediler, bazen normal bir iştaha sahipken, bazen de anorektik olabilir. Ciddi effüzyona sahip kedilerde ateş, kilo kaybı ve organ yetmezliği görülür. Torasik efüzyon bulunan hastalarda genellikle dispne ya da taşipne bulguları ya da respiratorik distres ve siyototik mukoza gözlenebilir. Efüzyonlu bazı hastalarda, perikardiyal efüzyon da görülebilmektedir. Böyle hastalarda, oskültasyonda boğuk kalp sesleri duyulur (Hirschberger ve ark 1995). Bu durumda, EKO (elektrokardiyografi) ya da EKG de belirgin değişiklikler dikkat çekici olabilir (Kıpar ve ark 1999). Muhtemel FİP tanısı konan ve genel efüzyonlu kedilerde, vakaların %62' sinde abdominal efüzyon, %17'sinde torasik efüzyon, %21'inde ise her iki vücut kavitesinde efüzyona rastlanmıştır (Hartmann ve ark 2002). Benzer bir araştırmada (Hirschberger ve ark 1995), genel effüzyonlu vakaların %30'unda torasik efüzyon, %30'unda da abdominal ve torasik efüzyonun birlikte belirlenmiştir. Bu nedenle, efüzyonlu kedilerde, muhtemel FIP tanısı öncelikle

düşünülmelidir. FIP'in non-efüziv ya da kuru formunda, çok az ya da hiç efüzyon yoktur. Böyle hastalar, genellikle organlarında granümatöz değişiklikler ile karakterizedir (Şekil 2).



Şekil 2. Abdominal efüzyon bulunan bir kedi (Baş, TM orijinal)

Non-efüziv formlu kedilerde, genellikle klinik bulgular belirsizdir. Ancak, bazen ateş, kilo kaybı, uyuşukluk ve iştahsızlık yanında ara sıra da sarılık görülür. Akciğerlerin etkilendiği durumlarda ise dispne ve radyografik olarak da akciğerlerde hasar gözlenir (Truelove ve ark 1992). Hastaların abdominal muayenesinde, mezenterik lenf yumrularında büyüme, anormal böbrek morfolojisi veya iç organlarda nodüler lezyonlara rastlanabilir (Kıpar ve ark 1999). Bazı olgularda, yangısal reaksiyonlar ve lezyonlar; böbrek, göz veya beyin gibi organlarla sınırlı kalabilmektedir (Drechsler ve ark 2011). Merkezi sinir sistemi etkilenmiş FIP'li vakalarda, klinik görünüm, hangi doku ya da organın etkilendiği ve şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. FIP'li vakaların en az %10'unda, nörolojik bulgular görülebilir (Klin ve ark 2005, Rohrer ve ark 2005). Merkezi sinir sistemine ilişkin klinik bulgular olarak üst nöron parezisi, ataksi, nistagmus, davranış değişiklikleri ve nöbetlerle birlikte omurilik tutulumuna bağlı serebral ya da serebromedullar lezyonlar görülebilir (Olsen 1993). Tüm yaş gruplarındaki kedilerde, spinal kord hastalıklarının en yaygın sebebi, lenfoma ya da vertebral neoplazilerdir. Ancak, bu bulgular, 2 yaş altındaki FIP'li kedilerde de görülebilmektedir (Marioni-Henry ve ark 2004). Medulla spinalisi etkilenmiş hastalarda, posterior parezi, inkoordinasyon, hiperestezi, nöbetler ve brahial, trigeminal, fasial ve siatik sinirlerde felç rapor edilmiştir (Timmann ve ark 2008). Bazı vakalarda da pleksus koroideus ve epandim hücre tabakasının tutulumu sonucu hidrosefalus görülebilmektedir. Bunun yanı sıra, serebellar-vestibular semptomlar (nistagmus, kafa sallama ve dönme), davranış değişiklikleri (agresyon ve sak-





lanma gibi) ve konvülsiv bozukluklar da görülebilir (Foley ve ark 1998). İmmunohistokimyasal olarak FIP'e bağlı meningoensefalomyelitis olduğu doğrulanan bir kedide (Andre ve ark 2019), normal iştaha rağmen kilo kaybı, kronik, progresif ve ağrısız çok sayıda nörolojik bulgu belirlenmiştir. Bu kedinin kapsamlı klinik ve laboratuvar muayenesinde, non-rejeneratif anemi, 3 ay sonra ataksi ve paraparesis (2 bacakta kısmi felç), sonraki iki ay içerisinde tetraparesis (4 bacakta kısmi felç), kuyruk felci, idrar ve dışkı inkontinansı (idrar ve dışkının kontrol edilememesi) ile vücut kontrolünün kaybı gözlenmiştir. Hastanın yapılan nekropsisinde, dokulardan immunohistokimyasal olarak FIP tanısı doğrulanmıştır. Bu hastanın beyin ve spinal kord gibi merkezi sinir sistemi ile ilişkili dokularında, koronavirus spike proteinin moleküler analizi yapılarak spesifik ve fonksiyonel aminoasit değişikliği belirlenmiştir (Andre ve ark 2019). Klinik FIP vakalarında, diğer organlardaki lezyonlara aynı zamanda göz lezyonları da eşlik edebilir. Ancak bazı vakalarda, tek başına sadece göz lezyonları da bulunabilir. FIP'li vakalarda, gözde en sık karşılaşılan klinik tablo; iritis, üveitis ya da korioretinitis ile sonuçlanan üveal bölge hasarıdır. Ayrıca, retinal hemoraji ve ayrılma ya da panoftalmis de görülebilir (Olsen 1993). Gözlerde FIP hastalığına bağlı ilk belirti, iristeki renk değişikliğidir. FIP'li vakalarda, korneanın kaudal kısmında oluşan keratik presipitatlar karakteristiktir ve bu alanda mikroskopik olarak fibrin, makrofajlar ve diğer yangı hücrelerinin birikimi gözlenir. Kedilerdeki üveitis/korioretinitisin en yaygın enfeksiyöz sebepleri arasında FIP ve daha az sıklıkla da FeLV ilişkili lenfoma, travma, toksoplazma ve lens ilişkili üveitis sayılabilir (Goodhead 1996). Klinik olarak özellikle hastalığın başlangıç aşamasında, tüm bu özel bulguların yanında, tek klinik bulgu olarak inatçı ateş belirlenebilir (Olsen 1993).

### Tanı yöntemleri

Koronavirüs enfeksiyonlarının tanısı, insan hekimliğinde de halen bazı güçlükleri barındırmakta ve yoğun şekilde araştırmalara devam edilmektedir. İnsanlarda 2019 yılı sonlarında tespit edilen ve 2020 yılında pandemi boyutuna ulaşan bir koronavirus olan SARS-CoV-2 (Covid-19) hastalığının tanısı ve tedavisinde önemli güçlüklerle karşılaşmıştır. Bu nedenle, insanlarda koronavirusların tanısı, tedavi metotları ve korunma yolları ile ilgili yoğun araştırmalar planlanmıştır. Kedilerde ise uzun yıllardır bilinen ve koronavirus'lerin neden olduğu FIP hastalığının tanısı ve tedavisi de halen oldukça zor ve tartışmalıdır. Bu duruma, FIP'e sebep olan virulent koronavirus suşunun, antijenik ve genetik olarak diğer avirulent korona virüslerden ayırt edilememesi sebep olmaktadır. Bu nedenle, klinik pratikte, FIP'in antemortem tanısı, halen zorlayıcı olmaya devam etmektedir. Postmortem muayenede ise hastalığın standart tanı yöntemi olarak biyopsi örneklerinden immunohistokimyasal testler kullanılmaktadır (Lyster ve ark 2013). Son zamanlarda, FIP'in teşhisinde, FECV ve FIPV'lerin S genleri arasındaki sekans analiz farklılıklarının diagnostik bir araç olabileceği ileri sürülmektedir (Tekes ve

ark 2016). Her şeyden önce klinik FIP vakalarının tanısı, kedinin yaşı, kökeni, fiziksel muayene ve klinik bulgular üzerine kurulur (Pedersen 2014). Yüksek kedi yoğunluğunun bulunduğu ortamlarda, 4-36 aylık kedilerde, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen inatçı ve dalgalı bir ateşin görülmesi, FIP için acil şüpheli bir durumdur. Bu belirtiler, FIP dışındaki bazı enfeksiyöz hastalıklarda da görülebilir. Ancak, hastalığın tanısında, muhtemel olan seçenekleri, anamnez ve spesifik FIP belirtileri oldukça daraltabilir. Hastaların klinik muayenesinde efüzyon bulguları ile birlikte abdominal gerginlik, pleural efüzyona bağlı dispne, sarılık, hiperbilirubinuri, böbrekler ya da mezenterik lenf yumrularında kitlesel oluşumlar, uveitis, beyin ya da spinal kord ile ilişkili nörolojik bulguların varlığı FIP'i düşündürür. Bu noktada muhtemel FIP tanısı konabilir. Lyster ve ark (2013), antemortem olarak FIP hastalığının kesin tanısının, efüzyon sıvısında, direk immunfloresan (DIF) testi ile %100 sensitivite ve %71,4 spesifite ile belirlenebildiğini bildirmektedirler. Ancak, hastalığının non-effüziv formunun muhtemel tanısı, klinik tablo belirgin olmadığı için daha zordur (Bell ve ark 2006).

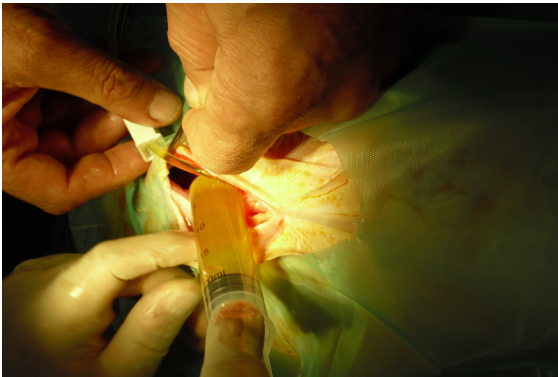
FIP'li hastalarda, yaygın laboratuvar anormallikleri olarak kronik non-rejeneratif anemi, nötrofillerde absolut artış ve lenfositlerde absolut bir azalma ile birlikte lökositoz, yüksek serum globülin ve düşük albümin konsantrasyonu ile birlikte yüksek protein konsantrasyonu ve düşük A: G oranı belirlenebilir (Pedersen 2014, Bell ve ark 2006). FIP'li vakaların %55-77'sinde lenfopeni bildirilmiş olmasına rağmen, Riemer ve ark (2016), vakaların sadece %49,5 'unda lenfopeni, %39-57'sinde sola kaymış nötrofil ve %37-54'ünde de hafif-orta şiddetli normositik normokromik anemi belirlemişlerdir. Yine son zamanlarda, FIP ve mikrositozis arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Pedersen ve ark 2016). FIP'li vakaların %89'unda hiperglobulinemi ve %64,5'unda da genellikle hipoalbumemi ya da düşük serum albümin konsantrasyonu belirlenir. FIP vakalarında, A: G cut-off değerininin <0.4'den küçük olması istenir. Bu değer, >0.6-0.8'den büyük olması, FIP'i ekarte edilebilir. Ancak, dikkatli yorumlanmalı ve tek başına A: G orana bakılmasından ziyade, diğer tanısal test sonuçları ile birlikte bir anlam ifade eder (Felten ve Hartmann 2019). FIP vakalarının %21-63'ünde ve özellikle de efüzyon formunda hiperbilirubinemi görülür. Genellikle alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) veya  $\gamma$ -glutaminttransferaz (GGT) enzim aktivitelerinde belirgin bir yükselme olmadan hiperbilirubinemi ve hiperbilirubinuri görülebilir. Bu nedenle, şiddetli anemi ve yüksek hepatik enzim aktiviteleri görülmeden, hiperbilirubineminin varlığı, FIP şüphesi indeksini artırır (Norris ve ark 2005). FIP'li kedilerde, akut faz proteinleri de değişim göstermektedir (Giordano ve ark 2004). FIP'in tanısında, spesifik olmasa da bir akut faz proteini olan alfa-1 asit glikoprotein (AGP) seviyesinin yükselmesi (çoğunlukla >1,5 mg/mL) önemlidir (Paltrinieri ve ark 2007). Kedilerde FIP hastalığının erken döneminde, bazı sitokinlerde (TNF- $\alpha$  düzeyinde artış ve interferon- $\gamma$  düzeyinde azalma) dengesizlik dikkat çekmektedir. Bu hasta-



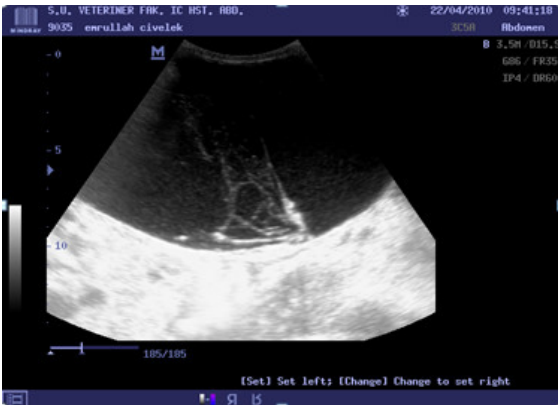
lıkta, makrofajların aktive olması, TNF- $\alpha$  salınımını indükler. Bu durumda, CD+4 ve CD+8 T-lenfositler apoptozise uğrar ve tip II-FIPV'nin reseptörü olan aminopeptidaz N (APN) düzeyi artar (Takano ve ark 2007). Ayrıca göğüs ve karın bölgesinde biriken sıvının saptanmasında ultrasonografik muayene önemli katkı sağlar (Şekil 4). FIP'li vakaların efüzyon sıvısı, açık-koyu sarı renkli, yapışkan ve yoğun kıvamlı olmanın yanında, çoğunlukla fibrin parçaları da içermektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Organlarda belirgin granülomatöz değişiklikler (Ok, M orijinal)



Şekil 4. Sarı renkli, yapışkan ve yoğun kıvamlı efüzyon sıvısı (M.OK orijinal)



Şekil 5. FIP'de efüzyon sıvısının ultrason görüntüsü (M. OK orijinal)

Dansitesi 1017-1047 arasında ve bakteriyel bir kontaminasyon yoksa sterildir. Buzdolabında bekletilen efüzyon sıvısı pıhtılaşır. Muhtemel hastalardan elde edilen efüzyon sıvısının yüksek protein (>3.5 g/dL) ve hücre içeriğine (<5,000 nükleuslu hücre/mL) bakıldığında eksudat olarak sınıflandırılır (Meli ve ark 2004, Aytuğ 2008, Pedersen 2014).

Beşeri ve veteriner hekimlik alanında, pek çok hastalığın tanısında yaygın olarak kullanılan seroloji ve PZR (Polimerize zincir reaksiyonu) gibi tanı yöntemleri, FCoV enfeksiyonlarında bazı güçlüklerle ve çelişkilere neden olmaktadır. PZR testi, spesifik bir virusun nükleoprotein sekanslarını saptamaktadır. Ancak, FCoV'lar kendi içerisinde de farklılık göstermekte ve FIPV ile ilgili en büyük problem, spesifik nükleoprotein sekanslarının olmamasıdır. Ayrıca bazı FCoV'lar, barsaklardan invaze olarak sistemik bir enfeksiyon oluşturmaktadırlar. Bu nedenle, kan serumundaki koronaviral protein sekansı, patojenik koronavirüslere bağlı bir enfeksiyonu doğrulamamaktadır. Bunun yanı sıra, hassas bir test olan PZR, laboratuvar ortamındaki diğer RNA'ları da tutarak hatalı pozitif sonuç verebilir. Bu nedenle, PZR'in uygulandığı laboratuvarlar, özel bir donanıma sahip olmalıdır (Harbour ve ark 1998). Klinik olarak FIP şüpheli kedilerin teşhisinde, reverse transcriptase chain reaction (RT-PCR)'ın değeri üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalarda, FCoV RNA'sının belirlenmesinin virüsent FIPV ile avirüsent FECV varyantlarının ayırımı yapılamamıştır. Ayrıca, klasik (conventional) RT-PCR, FIP bulguları göstermeyen sağlıklı kedilerde de pozitif sonuç verebilir. FIP şüpheli kedilerin kesin teşhisinde, serum ya da plazmada RT-PCR, kandaki düşük viral yükten dolayı tavsiye edilmemektedir (Felten ve ark 2017). Muhtemel FIP'li kedilerin çeşitli doku örneklerine (karaciğer, mezenterik lenf düğümleri, kemik iliği, böbrek ve / veya dalak) RT-PCR ile bakıldığında, %88'inde FCoV RNA'ya rastlanır. Ancak, klinik olarak sağlıklı gözükten FECV ile enfekte olmuş kedilerin %33-85'inde de FCoV RNA belirlenir. Bu sebeple, dokularda FCoV RNA'nın saptanmasının, FIP için spesifik olmadığı ifade edilmektedir. Veteriner hekimlik alanında, doku örneklerinde, RT-PCR ile FIP tanısı koymak oldukça nadiren uygulanmaktadır. Bu test için genellikle laparotomi veya laparoskopi yoluyla invaziv doku örneği alınabilmekte veya ölüm sonrası yapılabilmektedir (Felten ve Hartmann 2019). Doenges ve ark (2016), FIP'li kedilerin teşhisinde, serum ya da plazmada RT-PCR, tavsiye edilmemesine rağmen özellikle nörolojik ya da oküler bulgu gösteren hastaların serebrospinal sıvılarında (CSF), FCoV RNA'nın belirlenmesinin güvenilir ve spesifik olduğunu bildirmektedirler. Longstaff ve ark (2017), efüzyon FIP'li kedilerin efüzyon sıvısının qRT-PCR (quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction) ile analizlerinde, pozitif FCoV sonucunun, hastalık için faydalı bir diagnostik marker olabileceğini bildirmektedirler. Felten ve ark (2017) FIP şüpheli kedilerin kesin teşhisinde, efüzyon sıvılarının RT-PCR ile yüksek hassasiyette belirlenebileceğini bildirmektedirler. Muhtemel FIP şüpheli kedilerin antemortem teşhisinde, Litster ve ark (2013), efüzyon sıvı örneklerinin





DIF testi ile makrofajlar içerisindeki FCoV tespitini önermek ve %100 özgüllüğe sahip olması nedeniyle de doğrulama testi olarak kullanılmasını tavsiye edilmektedirler. Lorusso ve ark (2019) tarafından efüziv FIP'li kedilerde yapılan bir araştırmada, hastalığın antemortem kesin teşhisinde, efüzyon sıvısında, tek başına FCoV nükleik asit ya da spesifik antikorların saptanmasının garanti olmadığını bildirmektedirler. Bu yüzden, klinik ve hematolojik bulguların yanında serolojik ve moleküler protokolün (serolojik olarak antikor ve moleküler olarak da RNA belirlenmesi) yani iki metodun kombine olarak uygulamasını tavsiye etmektedirler.

Kedilerde, anti-FCoV antikorlarını tespiti için ilk analizler 1976'da geliştirilmiş ve en fazla yanılıya neden olan bir test olmuştur. Bu test ile beklenenin aksine FECV ve FIPV'ye karşı gelişen antikorların ayırımının yapılamadığı görülmüştür. Bu sebeple, kandaki yüksek antikor titreleri, FIP için spesifik bir gösterge olarak kabul edilmemektedir. Özellikle düşük ve orta titreler, FIP'in tanısında bir değer ifade etmez. Histopatolojik olarak FIP olduğu doğrulanan hastaların, efüzyon sıvılarında, antikor tespitinin hastalığa özgü duyarlılığı %86 ve özgüllüğü de %85'dir. Hastaların %23'ünde efüzyon sıvısından ölçülen antikor titresini, serum antikor titresinden daha düşüktür. Kedilerin koronavirus enfeksiyonlarında, serum FCoV antikor titresini ile FCoV viral yükü arasında, negatif bir korelasyon vardır. Bu nedenle, yüksek viral RNA'ya sahip kedilerde, yanlış negatif antikor sonuç çıkabilir. Sonuç olarak da FIP'in tanısında, efüzyon sıvısındaki antikor titresinin, serum antikor titresinden daha yararlı olduğu bildirilmektedir (Felten ve Hartmann 2019).

FIP'in tanısında, altın standart, nekropsi ve histopatolojik muayenedir. Hastalığın efüziv formunu görüldüğü vakalarda, bir ya da birkaç organda, çok miktarda fibrin ve yangı hücresi birikiminden kaynaklı küçük beyaz plaklar halinde pyogranülamatöz lezyonlar ile göğüs ve karın boşluklarında sıvı birikimi vardır. Hastalığın non-efüziv formunda ise sıvı birikimi görülmez ve lezyonlar oldukça değişken olabilir. Böyle vakalarda, renal korteksde pyogranuloma ve kolonik duvarda kalınlaşma gibi çok değişken lezyonlar saptanabilmektedir. Genellikle çeşitli organlarda, özellikle de akciğerler, karaciğer, böbrekler, barsaklar ve merkezi sinir sisteminde granüloma ya da pyogranülomalar saptanabilmektedir (de Groot ve ark 1995).

Virüs izolasyonu, klinik olarak pratik değildir. Dışkıda koronavirus RNA'larının saptanmasında en etkin yöntem, RT-PCR'dır. Ancak bu test de FIPV ile FECV'ü birbirinden ayıramamaktadır. Ancak kedilerde, koronavirus antikorları ve dışkı koronavirus RNA'sının 5 ay boyunca negatif olarak belirlenmesi, hastalık olmadığı şeklinde değerlendirilir (Simons ve ark 2005).

## Tedavi

Kedilerde, akut ve kronik enfeksiyonların başlıca sebepleri olarak *feline calicivirus* (FCV), *feline herpesvirus* (FHV-1), *feline influenza virüs*, *feline panleukopenia virüs* (FPV) ve *feline enfeksiyöz peritonitis virüs* (FIPV) gibi respirator ve gastro-intestinal viruslar sayılabilir. Bu virüslerin sebep oldukları bazı hastalıklar, yaygın aşılama programları ile kontrol altına alınmışken, FIPV'ye bağlı FIP hastalığında, problem devam etmektedir. Bu nedenle, kedilerin viral hastalıklarında etkili, güvenli ve geniş spektrumlu antiviral ilaçların geliştirilmesi acil bir durumdur. Günümüzde halen FIP için uygulanan tedavi yöntemleri tartışma konusudur. Bununla birlikte, FIP hastalığının tedavisi için yoğun araştırmalar kesintisiz olarak devam etmektedir. İn vitro çalışmalarda, FCoV ve FCV replikasyonunun önlenmesinde, insanlarda klorokin dirençli sıtma tedavisinde kullanılan Mefloquine etken maddeli sıtma ilacının, etkili antiviral bir ilaç olduğu ortaya konmuştur (Tian ve ark 2017). İnsanlarda *Chaga* mantarı olarak da bilinen *Inonotus obliquus* polisakkaritleri (IOPs), kanser tedavisi ve önlenmesinde, kardiyopati, diyabet, AIDS, pankreatitis ve diğer hastalıklarda potansiyel bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, Tian ve ark (2017) tarafından yapılan bir araştırmada, kedilerdeki viral enfeksiyonlara karşı IOPs'ların, etkili ve geniş spektrumlu antiviral bir ilaç olabileceği bildirilmektedir. Yine kedilerde FIPV enfeksiyonlarının patogenezi ve immün yanıtta TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'nın önemli rolleri gösterilmiştir. Deneysel FIP olgularında, enfeksiyonun erken döneminde, bazı sitokinler (TNF- $\alpha$ 'nın artışı ve interferon- $\gamma$ 'nın azalması) arasındaki dengesizlik dikkati çekmektedir (Kiss ve ark 2004). İlginçtir ki, barınak gibi kalabalık ortamlarda yaşayan ve hastalık belirtisi göstermeyen FCoV ile enfekte kedilerde, FIP bulguları gösteren kedilere göre daha yüksek IFN- $\gamma$  seviyeleri tespit edilmiştir. Bu durum, IFN- $\gamma$ 'nın enfeksiyonu baskı altında tutmada önemli rolü olabileceğini düşündürmüştür (Giordino ve Paltrinieri 2009). Omega feline rekombinant interferonun, köpeklerde parvovirusların viral replikasyonunu inhibe ettiğinin belirlenmesi yanında FeLV ve FCoV enfeksiyonlarının tedavisinde etkili bulunmuştur. Ancak, feline rekombinant interferon omega'nın kedilerin diğer viral enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olup olmadığı açık değildir. Genelde herhangi bir hastalığın klinik bulguları, kortikosteroid ve siklofosamid (cyclophosphamide) kullanımı ile minimize edilir. Kedi interferonu ve glikokortikoidlerin birlikte uygulanması, umut veren bir yenilik olarak düşünülmüştür. Kedi interferonunun kullanımının temel nedeni FIP'li kedilerin interferon gama üretememelerine dayanmaktadır. İlk kez Ishida ve ark (2004) tarafından kullanılan bu tedavi rFeIFN başlangıçtan remisyona kadar 1 MU/kg subkutan uygulanmasının ardından aynı dozda haftalık enjeksiyonlar olarak sürdürülmüş, bir kez 1 mg/kg dexametazon intratorosik uygulanmış, oral olarak prednizolon 2 mg/kg'dan kademeli olarak 0,5 mg/kg kadar düşürülerek devam edilmiştir ve bu tedavinin sonucunda 12 kediden 4'ü tamamen iyileştiği görülmüştür.







Periferik arter hastalıklarına bağlı kas ağrılarının tedavisinde kullanılan ve bir Metilksantin türevi olan pentoksifilin (pentoksifiline; PTX)'in, FIP'li kedilerin hayatta kalma süresi üzerine olumlu etkileri ile ilgili çeşitli vaka raporları vardır. Pentoksifilin, sitokin (özellikle TNF-alfa) salınımını inhibe eder ve böylece vaskülitin şiddetini azaltarak aşırı efüzyon riskini önler. Bu durumun, kedilerde hastalığın iyileşmesine katkı sağlayarak yaşam süresinde uzamaya neden olduğu ileri sürülmektedir (Fisher ve ark 2011). Efüziv ya da non-efüziv FIP'in tedavisi için önerilen protokolde, 10-15 mg/kg pentoksifiline, PO, 12 saatte bir; aynı zamanda günde bir kez 1,1 mg/kg prednisolon ve 150 ünite interferon alfa oral olarak verilir. Bilindiği gibi pentoksifiline, mikrovasküler kan akımının baskılandığı vasküler ve serebrovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilacın, FIP tedavisindeki etkinliğinin ortaya konması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Aytuğ 2009).

Makrofaj/monositlerdeki FIPV replikasyonu, tümör nekroz faktör (TNF)-alfa üretimini uyarır. TNF-alfa üretiminin FIP patolojisini daha da kötüleştirmesinden yola çıkılarak Doki ve ark (2020) tarafından anti-feline TNF-alfa monoklonal antikor tedavisinin etkileri araştırılmıştır. Bu araştırmacılar, FIP'li kedilere anti-feline TNF-alfa mAb uyguladıktan sonra plazma alfa 1-glikoprotein ve vasküler endotelial growth faktör düzeyleri ile periferik lenfosit sayılarında iyileşme belirlemişlerdir. Bu sonuçlara bakarak FIP'in tedavisinde anti-feline TNF-alfa antikorlarının etkili olduğu ileri sürülmüştür. İnsanlarda Ebola, Ortadoğu solunum sendromu (MERS) ve şiddetli akut solunum sendromu (SARS) gibi egzotik hastalıkların ortaya çıkması, RNA virüs replikasyonunu inhibe eden ilaçlara yoğun ilgi uyandırmıştır. İnsanların akut ve kronik RNA ve DNA virüsü enfeksiyonlarının tedavisinde, virüs replikasyonunu inhibe eden ilaçlar, ana dayanak noktası haline gelmiştir. Bu amaçla, antifungal bir ajan olarak iyi bilinen ve aynı zamanda anti-kanser aktivitesine de sahip itraconazol (ITZ)'ün oxysterol-binding protein (OSBP) ve OSBP-related protein-4 (ORP4)'ü hedefleyerek viral RNA replikasyonunu inhibe ettiği ortaya konmuştur (Strating ve ark 2015). Doki ve ark (2020), deneysel olarak FIP oluşturulan kedilerde, anti-human-TNF-alfa monoklonal antikor (ADA) ve itraconazole (ICZ) kombinasyonunun etkili olduğunu ve veteriner sahada etkili bir antiviral ilaç kullanıma sunulana kadar bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. U18666A, kolesterol biyosentezini ve intraselüler transportunu bozan katyonik amfifilik bir ilaçtır (CAD). U18666A, oxidosqualene cyclase supresyonu ile intraselüler kolesterol biyosentezini inhibe eder. Bu ilaç, aynı zamanda bir kolesterol transporteri olan Niemann-Pick type C1 (NPC1) fonksiyonunu da bozarak lisosomlardan kolesterol salınımını inhibe eder. Bu ilacın, Ebola virüs, dengue virüs ve insan hepatitis C virusunun replikasyonunu suprese ettiği belirlenmiştir. Takano ve ark (2017), U18666A'nın tip I FCoV replikasyonunu kuvvetli bir şekilde inhibe ederken, tip II FCoV replikasyonunu inhibe etmediğini belirlemişlerdir. En son deneysel olarak Tip I fe-

line enfeksiyöz peritonitis'e karşı U18666A'nın in vivo antiviral etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, eksperimental olarak tip I FIPV ile enfekte edilen kedilere U18666A uygulamışlar ve kontrol grubuna göre FIP gelişimini suprese edilebileceğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, FIP'li vakalarda U18666A'nın antiviral etkisinin tespiti için hayvan sayısının çok düşük olduğu sonucuna varılmıştır (Doki ve ark 2020). İnsanlarda veya hayvanlarda koronavirüs enfeksiyonları için ticari olarak temin edilebilen mevcut antiviral ilaçlar ve bilinen bir tedavi algoritması bulunmamaktadır. Bu nedenle, son zamanlarda prensip olarak 3CLpro inhibisyonu ile in vivo koronavirüs replikasyonunun baskılandığı belirlenmiş ve kedilerde ciddi hastalıklara sebep olan önemli virüslere karşı bazı 3CLpro inhibitörlerinin terapötik ajan olarak kullanılabilirliği ileri sürülmüştür. Bu amaçla, efüziv ve non-efüziv FIP'li kedilerde GC376 ile bir tedavi algoritması oluşturmak amacıyla deneme çalışmaları yapılmıştır. Bu ilaç ile yapılan bir çalışmada, farklı formlara sahip 20 kediden, 7'si tedaviye cevap vermiştir. Bu tedavi sırasında GC376'nın iki yan etkisi gözlenmiştir. Bunlardan ilki, aynı bölgeye sürekli enjeksiyon yapılmasına bağlı deride derin lokalize ülserasyon ve ikinci yan etki olarak da kalıcı dişlerin küçük boyutlarda kalması olmuştur. Bu çalışma, FIP için düşünülen ilk antiviral ilaç denemesi olmuştur (Pedersen ve ark 2019). Yukardaki çalışmaya benzer şekilde denenen bir diğer ilaç GS-441524 nükleosit analogudur. Molekül yapısının küçük olması sebebiyle transkripsiyon mekanizması üzerinde etki göstermektedir. Muhtemel FIP tanısı konan 31 kediye 12 haftalık tedavi uygulanmış ve 24 kedinin hayatta kaldığı görülmüştür. Hastalardan elde edilen sonuçlar beklentileri aşmış ve FIP'nin tedavi edilebilir bir hastalık olduğu sonucuna varılmıştır (Pedersen ve ark 2019).

### Koruma

FCoV seropozitif olan 12-24 haftalık kedi yavrularının farklı yaşlardaki diğer kedilerle aynı ortamda tutulması durumunda, hastalığın görülme oranı %52 olarak belirlenmiştir. Oysa, anne ile birlikte ayrı bir yerde izole edilen yavrularda ise %30 olarak belirlenmiştir. Yine anneden yoksun evde tek başına izole edilen 16 haftalık yavrular seronegatif kalmışlardır. Bu çalışmada, hastalığın anne ve daha çok diğer bireylerden bulaşmanın gerçekleştiği sonucuna varılmıştır. FCoV'den temel korunma yolu; izolasyon, iyi beslenme, sağlık önlemlerinin alınması ve hijyenin sağlanmasıdır (Fehr 1997, De Groot 2005, Aytug 2009). Kedilerde FIP aşısını geliştirmek amacıyla birçok girişimde bulunulmuştur. Bazılarının koruma gösterdiği bildirilse de sadece bir ürün ticari üretime katılmıştır (Pedersen 2014). Isıya duyarlı, üst solunum yollarının düşük ısısında replike olabilen ancak sistematik sıcaklıklarda üremeyen, bir FCoV suşu geliştirilmiştir. Yapılan çalışmada, hayatta kalanların oranı, çalışma grubunda %85, kontrol grubunda ise %17 olarak bildirilmiştir. İntranasal olarak uygulandığında, IgA artışı sağlayarak lokal immunitiyi güçlendirmektedir. Buna karşın, FCoV pozitif kedilerde,





aşı kaynaklı ölümlerin şekillendiği görülmüştür. Mevcut aşı, 16 haftalıktan büyük kedilere uygulanabilmektedir. Bu konuda süregelen en büyük çelişki, 4-6. haftalarda maternal antikorların giderek azalması nedeni ile aşılama sırasında FCoV negatif olan yavrularda, hatalı (+) sonuç alınabilmesidir (Gerber ve ark 1990, Postorino-Reeves 1995, Pedersen ve ark 1995, Aytuğ 2009). FIPV antikorlarına sahip olan kedilere, deneysel olarak FIPV verilmesi durumunda, önceden var olan antikor yanıtına rağmen şiddetli hastalık formunun oluşabildiği görülmüştür (Scott ve ark 1995). "Antikor Aracılı Gelişme (ADE)" adı verilen bu mekanizmanın temelinde, varolan antikorların, FCoV'lerin makrofajlara girişini kolaylaştırması yatmaktadır (Hohdatsu ve ark 1991). Seronegatif kedilerle karşılaştırıldığında, kısa sürede antikor pozitif kedilerin büyük çoğunluğunda hastalık gelişmiş ve hatta ölümlerle sonuçlanmıştır. Bu durum, ADE reaksiyonuna bağlanmıştır (Scott ve ark 1995). Birçok aşı çalışmasında, aşılama sonrası ADE şekillenmesi nedeniyle, etkili ve güvenli aşı çalışmaları komplike hale gelmiştir (Hartmann 2005). Bu nedenle, FIP enfeksiyonlarında, aşı uygulaması, antikor aracılı gelişmeyi uyarması nedeniyle önerilmemektedir. Ancak, FCoV enfeksiyonlarındaki antikor aracılı gelişme, sadece deneysel olarak laboratuvar suşlarında gösterilmiştir ve doğal saha suşlarındaki durum bilinmemektedir (Addie ve ark 1995, Huisman ve ark 2009).

### Öneriler

Sonuç olarak kedilerde FIP gelişiminde konakçı ve virüs faktörleri rol almaktadır. Bu nedenle, barınaklarda hijyen ve aşılama takvimine özen gösterilmelidir. Barınaklarda bulunan tüm kediler virüs enfeksiyonlarına karşı (FeLV, FIV) aşılanmalıdır. Barınaklarda aşılama serisi  $\geq 4$  haftalık yavrularda başlanılmalı ve 2 hafta aralıkla tekrarı yapılarak 20 haftalık oluncaya kadar tüm aşılama serileri tamamlanmalıdır. Evde beslenen kedilerde aşılama serisine 6-8 haftalık iken başlanılmalı ve 2-4 hafta sonra tekrarı yapılmalıdır. Hastalığın teşhisinde klinik bulgular, laboratuvar analizleri, serolojik testler kullanılsada altın standart tanı yöntemi histopatolojik incelemeler olmaktadır. Muhtemel fip tanısı koyulan kedilere güncel tedavi protokollerinin uygulanması alınan sonuçların değerlendirilmesi ve rapor edilmesi gerekmektedir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınma-

mıştır.

### Kaynaklar

- Abd El Wahed A, Patel P, Heidenreich D, Hufert et al., 2013. Reverse Transcription Recombinase Polymerase Amplification Assay for the Detection of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *PLoS Curr* 5.
- Addie DD, le Poder, Burr S, Decaro P, et al., 2015. Utility of feline coronavirus antibody tests. *J Feline Med Surg*, 17, 152-162.
- Addie DD, Toth S, Murray GD, Jarrett O, 1995. Risk of feline infectious peritonitis in cats naturally infected with feline coronavirus. *Am J Vet Res*, 56, 429-434.
- André NM, Cossic B, Davies E, Miller AD, et al., 2019. Distinct mutation in the feline coronavirus spike protein cleavage activation site in a cat with feline infectious peritonitis-associated meningoencephalomyelitis. *J Feline Med Surg*, 5(1), 2055116919856103.
- Aytuğ N, 2009. Infectious of feline. 1: A challenging diagnosis; feline infectious peritonitis. *Veteriner Fakültesi Dergisi, Uludağ Üniversitesi*, 27(1/2), 11-17.
- Bell ET, Toribio JA, White JD, Malik R, et al., 2006. Seroprevalence study of feline coronavirus in owned and feral cats in Sydney, Australia. *Aust Vet J*, 84(3), 74-81.
- Berg AL, Ekman K, Belák S, Berg M, 2005. Cellular composition and interferon- $\gamma$  expression of the local inflammatory response in feline infectious peritonitis (FIP). *Vet Microbiol*, 111, (1/2), 15-23.
- Brown MA, Troyer JL, Pecon-Slatery J, Roelke ME, et al., 2009. Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. *Emerg Infect Dis*, 15, 1445-1452.
- Campbell LH, Reed C, 1975. Ocular signs associated with feline infectious peritonitis in two cats. *Feline Pract*, 5, 32-35.
- 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. *J Gen Virol*, 91(2), 415-420.
- De Groot RJ, Horzinek MC, 1995. Feline infectious peritonitis, In: *The Coronaviridae*, ed: Stuart G. Springer, Verlag, USA, 293-315.
- De Groot-Mijnes JD, 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. *J Virol*, 79(2), 1036-1044.
- Dewerchin HL, Cornelissen E, Nauwynck HJ, 2006. Feline infectious peritonitis virus-infected monocytes internalize viral membrane-bound proteins upon antibody addition. *J Gen Virol*, 87(6), 1685-1690.
- Doki T, Tarusawa T, Hohdatsu T, Takano T, 2020. In vivo antiviral effects of U18666A against type I feline infectious peritonitis virus. *Pathogens*, 9(1), 67.
- Drechsler Y, Alcaraz A, Bossong FJ, Collisson EW, et al., 2011. Feline coronavirus in multicat environments. *Vet Clin N Am-Small*, 41, 1133-1169.





- Dye C, Siddell SG, 2007. Genomic RNA sequence of feline coronavirus strain FCoV C1Je. *J Feline Med and Surg*, 9(3), 202-213.
- Fehr AR, Perlman S, 2015. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 1282, 1-23.
- Fehr D, Holznagel E, Bolla S, Hauser B, et al., 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.
- Felten S, Hartmann K, 2019. Diagnosis of feline infectious peritonitis: a review of the current literature. *Viruses*, 11(11), 1068.
- Felten S, Weider K, Doenges S, Gruendl S, et al., 2017. Detection of feline coronavirus spike gene mutations as a tool to diagnose feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg*, 19(4), 321-335.
- Fischer Y, Ritz S, Weber K, Sauter-Louis C, et al., 2011. Randomized, placebo controlled study of the effect of propentofylline on survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med*, 25(6), 1270-1276.
- Gerber JD, Ingersoll JD, Gast AM, Christianson KK, et al., 1990. Protection against feline infectious peritonitis by intranasal inoculation of a temperature-sensitive FIPV vaccine. *Vaccine*, 8, 536-542.
- Goodhead AD, 1996. Uveitis in dogs and cats: guidelines for the practitioner. *J S Afr Vet Assoc*, 67, 12-19.
- Gunn-Moore DA, Caney SM, Gruffydd-Jones TJ, Helps CR, et al., 1998. Antibody and cytokine responses in kittens during the development of feline infectious peritonitis (FIP). *Vet Immuno Immunop*, 65, 221-242.
- Vennema H, 1999. Genetic drift and genetic shift during feline coronavirus evolution. *Vet Microbiol*, 69(1/2), 139-141.
- Harpold LM, Legendre AM, Kennedy MA, Plummer PJ, et al., 1999. Fecal shedding of feline coronavirus in adult cats and kittens in an Abyssinian cattery. *J Am Vet Med Assoc*, 215, 948-951.
- Hartmann K, 2005. Feline infectious peritonitis. *Vet Clin N Am-Small*, 35(1), 39-79.
- Hirschberger J, Hartmann K, Wilhelm N, Frost J, et al., 1995. Clinical symptoms and diagnosis of feline infectious peritonitis. *Tierärztliche Praxis*, 23(1).
- Holzworth J, 1963. Some important disorders of cats. *Cornell Vet*, 53, 157-160.
- Ishida T, Shibana A, Tanaka S, Uchida K, et al., 2004. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg*, 6(2), 107-109.
- Kipar A, Bellmann S, Gunn-Moore DA, Leukert W, et al., 1999. Histopathological alterations of lymphatic tissues in cats without feline infectious peritonitis after long-term exposure to FIP virus. *Vet Microbiol*, 69, 131-137.
- Kipar A, May H, Menger S, Weber M, et al., 2005. Morphological features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Vet Pathol*, 42, 321-330.
- Kipar A, Meli ML, 2014. Feline infectious peritonitis: still an enigma. *Vet. Pathol*, 51, 505-526.
- Kline K, Joseph L, Averill Jr, 1994. Feline infectious peritonitis with neurologic involvement: clinical and pathological findings in 24 cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 30(2), 111-118.
- Kummrow M, Meli ML, Haessig M, Goenczi E, et al., 2005. Feline coronavirus serotypes 1 and 2: seroprevalence and association with disease in Switzerland. *Clin Diagn Lab Immunol*, 12, 1209-1215.
- Litster AL, Pogranichniy R, Lin TL, 2013. Diagnostic utility of a direct immunofluorescence test to detect feline coronavirus antigen in macrophages in effusive feline infectious peritonitis. *Vet J*, 198(2), 362-366.
- Lorusso E, Mari V, Losurdo M, Lanave G, et al., 2019. Discrepancies between feline coronavirus antibody and nucleic acid detection in effusions of cats with suspected feline infectious peritonitis. *Res vet sci*, 125, 421-424.
- 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.
- Meli M, Kipar A, Müller C, Jenal K, et al., 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. *J Feline Med Surg*, 6, 69-81.
- Morahan PS, Connor JR, Leary KR, 1985. Viruses and the versatile macrophage. *Br Med Bull*, 41(1), 15-21.
- Myrrha L W, Silva FMF, Peternelli EFDO, Junior AS, et al., 2011. The paradox of feline coronavirus pathogenesis: a review. *Adv Virol*.
- Norris JM, Bosward KL, White JD, Baral RM, et al., 2005. Clinicopathological findings associated with feline infectious peritonitis in Sydney, Australia: 42 cases. *Aust Vet J*, 83, 666-673.
- Paltrinieri S, Giordano A, Tranquillo V, Guazzetti S, 2007. Critical assessment of the diagnostic value of feline alpha1-acid glycoprotein or feline infectious peritonitis using the likelihood ratio approach. *J Vet Diagn Invest*, 19, 266-272.
- Pedersen NC, 2009. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J Feline Med Surg*, 11(4), 225-258.
- Pedersen NC, 2014. An update on feline infectious peritonitis: Virology and immunopathogenesis. *Vet J*, 201, 123-132.
- Pedersen NC, Boyle JF, Floyd K, 1981. Infection studies in kittens, using feline infectious peritonitis virus propagated in cell culture. *Am J Vet Res*, 2, 363-367.
- Pedersen NC, Floyd K, 1985. Experimental studies with three new strains of feline infectious peritonitis virus: FIPV-UCD2, FIPV-UCD3, and FIPV-UCD4. *Comp Cont Educ Pract Vet*, 7, 1001-1011.
- Pedersen NC, Liu H, Durden M, Lesia A, 2016. Natural resistance to experimental feline infectious peritonitis virus infection is decreased rather than increased by positive genetic selection. *Vet Immunol Immunopathol*, 171, 17-20.
- Pedersen NC, Perron M, Bannasch M, Montgomery E, et al., 2019. Efficacy and safety of the nucleoside analog gs-441524 for treatment of cats with naturally occurring fe-





- line infectious peritonitis. *J Feline Med Surg*, 21, 271-281.
- Pesteanu-Somogyi LD, Radzai C, Pressler B. M, 2006. Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *J Med Surg*, 8(1), 1-5.
- Petersen NC, Boyle JF, 1980. Immunologic phenomena in the effusive form of feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res*, 41(6), 868-876.
- Postorino-Reeves N, 1995. Vaccination against naturally occurring FIP in a single large cat shelter. *Feline Pract*, 23(3), 81-82.
- Riener F, Kuehner KA, Ritz S, Louis-Sauter C, et al., 2016. Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis –a retrospective study of 231 confirmed cases. *J Feline Med Surg*, 18, 348-356.
- Rottier PJM, Nakamura K, Schellen P, Volders H, et al., 2005. Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. *J Virol*, 79(22), 1412-14130.
- Simons FA, Vennema M, Rofina JE, Pol JM, et al., 2005. A mRNA PCR for the diagnosis of feline infectious peritonitis. *J Virol Methods*, 124, 111-116.
- Stoddart CA, Scott FW, 1989. Intrinsic resistance of feline peritoneal macrophages to coronavirus infection correlates with in vivo virulence. *J Virol*, 63(1), 436-440.
- Strameri A, 2017. Innovative approaches for the clinico-pathological diagnosis of feline infectious peritonitis and feline coronavirus infection. Doctoral Thesis, Università degli studi di Milano. Dipartimento di Medicina Veterinaria, Milano.
- Olsen CW, Corapi WV, Jacobson RH, Simkins RA, et al., 1993. Identification of antigenic sites mediating antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infectivity. *J Gen Virology*, 74, 745-749.
- Takano T, Hohdatsu T, Hashida Y, Kaneko Y, et al., 2007. A “possible” involvement of TNF-alpha in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol*, 119(2/4), 121-131.
- Takano T, Kawakami C, Yamada S, Satoh R, et al., 2008. Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection. *J Vet Med Sci*, 70(12), 1315-1321.
- Tekes G, Hofmann LR, Bank WB, Reinhard M, et al., 2010. Chimeric feline coronaviruses that encode type II spike protein on type I background display accelerated viral growth and altered receptor usage. *J Virol*, 84, 1326-1333.
- Tian J, Hu X, Liu D, Wu H, et al., 2017. Identification of Inonotus obliquus polysaccharide with broad-spectrum antiviral activity against multi-feline viruses. *Inter J. Biol Macromol*, 95, 160-167.
- Vennema H, De Groot RJ, Harbour DA, et al., 1990. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization. *J Virol*, 64(3), 1407-1409.
- Ward J, 1970. Morphogenesis of a virus in cats with experimental feline infectious peritonitis. *Virology*, 41, 191-194.

#### Yazar Katkıları

- Fikir/Kavram: Tuğçe Manolya Baş, Mutlu Sevinç, Mahmut Ok  
Tasarım: Tuğçe Manolya Baş, Mutlu Sevinç, Mahmut Ok  
Denetleme/Danışmanlık: Tuğçe Manolya Baş, Mutlu Sevinç, Mahmut Ok  
Veri Toplama ve/veya İşleme: Tuğçe Manolya Baş, Mutlu Sevinç, Mahmut Ok  
Analiz ve/veya Yorum: Tuğçe Manolya Baş, Mutlu Sevinç, Mahmut Ok  
Kaynak Taraması: Tuğçe Manolya Baş, Mutlu Sevinç, Mahmut Ok  
Makalenin Yazımı: Tuğçe Manolya Baş, Mutlu Sevinç, Mahmut Ok  
Eleştirel İnceleme: Tuğçe Manolya Baş, Mutlu Sevinç, Mahmut Ok

**CITE THIS ARTICLE:** Manolya Baş T, Sevinç M, Ok M, 2020. Kedilen koronavirus enfeksiyonu. *Eurasian J Vet Sci, Covid-19 Special Issue*, 106-117

