

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FELİNE HERPESVİRUS 1 (FHV-1) ENFEKSİYONLARININ
VİROLOJİK VE SEROLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Uğur BAĞRIAÇIK

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK VİROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Atilla ŞİMŞEK

KONYA 2025

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FELİNE HERPESVİRUS 1 (FHV-1) ENFEKSİYONLARININ
VİROLOJİK VE SEROLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Uğur BAĞRIAÇIK

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK VİROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Atilla ŞİMŞEK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 21212059 Proje numarası ile
desteklenmiştir.

KONYA 2025

ÖNSÖZ

Bu çalışma, mesleki kariyerimde bir dönüm noktası olmanın yanı sıra, bilgiye ulaşmanın ve öğrenmenin sonsuz yolculuğunda önemli bir durak olmuştur. Bu süreci anlamlı kılan ve destekleriyle beni her zaman motive eden değerli insanlara minnetimi sunmak isterim. Öncelikle, çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, sabrı, hoşgörüsü ve ilgisiyle her zaman yanımda olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Atilla ŞİMŞEK' e en derin şükranlarımı sunarım. Aynı zamanda, eğitim hayatım boyunca bilgi birikimlerinden yararlandığım, değerli fikirleriyle ufkumu genişleten Viroloji Anabilim Dalı'nın kıymetli Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Sibel YAVRU, Prof. Dr. Orhan YAPICI, Prof. Dr. Oya BULUT, Prof. Dr. Oğuzhan AVCI ve Doç. Dr. Irmak DİK hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Bu süreçte, samimi yardımları ve desteğiyle her zaman yanımda olan Doç. Dr. Amir NASERİ'ye ve Doç. Dr. Durmuş HATİPOĞLU' na, Dr. H. Pelin ASLIM'a değerli meslektaşlarım Veteriner Hekim Varol ÇİVRİL, Dr. Hakan EREN ve Veteriner Hekim Rüveyde GÜLBAHÇE' ye teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitimime başladığım ilk günden itibaren her an yanımda olan, moral ve motivasyonlarıyla bu süreci kolaylaştıran kıymetli dostlarım Dr. Cumhur ADIAY, Dr. Okan KAHRAMAN, Veteriner Hekim Emir SERBEST ve Veteriner Hekim Selim ZORA' ya içtenlikle teşekkür ederim. Hayatım boyunca beni destekleyen, sevgisi ve fedakârlıklarıyla her zaman yanımda olan sevgili aileme en derin teşekkürlerimi sunarım. Babam Ali BAĞRIAÇIK ve annem Yüksel BAĞRIAÇIK, hayallerimi gerçekleştirmemde en büyük güç kaynağım oldunuz. Sizlere duyduğum minnettarlığı kelimelerle ifade etmek mümkün değil. Son olarak, uzun mesailer ve yorucu günlerde birlikte çalışmanın keyfini yaşadığım Libadiye Veteriner Kliniği çalışma arkadaşlarımdan Veteriner Hekim Çağrı Mert SARIGÜL ve Veteriner Hekim Bilge İSBİT başta olmak üzere tüm ekibe desteklerinden ötürü minnettarlığımı ifade etmek isterim.

Bu süreçte bana yol arkadaşlığı yapan ve emeği geçen herkesin katkıları benim için çok kıymetlidir. Hepinize ayrı ayrı teşekkür eder, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Uğur BAĞRIAÇIK

Haziran 2025

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR vi

ÖZET..... ix

SUMMARY x

1. GİRİŞ..... 1

1.1. Genomik Yapı 2

1.2. Virus Replikasyonu 4

1.3. Transkripsiyon ve Translasyon..... 5

1.4. Virionların Toplanması ve Hücreden Salınımı 8

1.5. Latentlik 10

1.6. Onkojenite 11

1.7. Reaktivasyon 12

1.8. Tanı 13

1.8.1.Serolojik Tanı 15

1.8.2. Viral Tanı Yöntemleri 17

1.8.2.1. Immun Floresein Antikor (IFA) Testi 17

1.8.2.2. Virus İzolasyonu 18

1.8.2.3. Polymerase Chain Reaction (PCR) 18

1.9. Koruma Kontrol ve Aşılama 24

1.9.1. Barınaklar 24

1.9.2. Üretim Çiftlikleri ya da Damızlık Kediler 24

1.9.3. Ev Kedileri 25

1.9.4. Pansiyonlar 26

1.9.5. Aşılama 26

1.10. Tedavi..... 30

2. GEREÇ VE YÖNTEM..... 34

2.1. Etik kurul Onayı 34

2.2. Araştırmada Kullanılan Örnekler 34

2.3. Svap Numunelerinin Hazırlanması..... 34

2.4. PCR Uygulaması 35

DNA Ekstraksiyonu 35

PCR Analizi 37

PCR Isı Döngüsü 38

PCR Ürünlerinin Elektroforezi	38
2.5. Hızlı Test Kiti Uygulaması	40
2.6. Serum Numunelerinin Hazırlanması.....	40
2.7. ELISA	41
3. BULGULAR.....	42
3.1. PCR Sonuçları.....	42
3.2. Hızlı Test Kiti Sonuçları	44
3.3. Teşhis Yöntemlerinin Karşılaştırılması.....	47
3.4. ELISA Sonuçları	48
4. TARTIŞMA.....	51
5. KAYNAKLAR	61
6. EKLER	70
Ek-A. Etik Kurul Raporu.....	70
Ek-B. Turnitin Raporu.....	71
7. ÖZGEÇMİŞ	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

α:	Alfa
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AB:	Avrupa Birliği
β:	Beta
Bp:	Base Pair
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
dsDNA:	Çift Sarmallı Deoksiribonükleik Asit
DNAss:	Deoksiribonükleaz
vDNA:	Viral Deoksiribonükleik Asit
EBV:	Epstein Barr Virus
ED:	Erken Dönem
EDTA:	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
ELISA:	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EtBr:	Ethidium Bromide
FCV:	Feline calicivirus
FHV-1:	Feline herpesvirus type 1
FHV:	Feline herpesvirus
FVR:	Feline Viral Rhinotrecheatis
gB:	Glikoprotein B
gC:	Glikoprotein C
gD:	Glikoprotein D
GD:	Geç Dönem
gE:	Glikoprotein E
gG:	Glikoprotein G
gH:	Glikoprotein H
gI:	Glikoprotein I
gL:	Glikoprotein L
GN:	Gerçek Negatif
GP:	Gerçek Pozitif

HSV:	Human Simplex Virus
HSPG:	Heperan Sülfat Proteoglikan
HVGM:	Herpes Virus Giriş Mediatörü
H/P:	Helikaz/Primaz
IFA:	Immun Floresein Antikor
IFN:	İnterferon
IFN-α:	İnterferon Alfa
IFN-β:	İnterferon Beta
IFN-ω:	İnterferon Omega
IFN-γ:	İnterferon Gama
ICP:	Infected Cell Protein
IRS:	İnsulin Reseptör Substrat
KSHV:	Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus
LİT:	Latentle İlişkili Transkript
mikroRNA:	Mikro Ribonükleik Asit
mRNA:	Messenger Ribonükleik Asit
MDA:	Maternally Derived Antibodies
MLV:	Modified-Live Vaccine
NA:	Sodyum
NC:	Negatif Control
Oct-1:	Organic Cation Transporter 1
OD:	Optik Yoğunluk
ORF:	Open Reading Frame
Oris:	DNA Replication Origins
PBS:	Phosphate-Buffered Saline
PC:	Pozitif Control
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA:	Ribonükleik Asit
RPM:	Revolutions Per Minute
ssDNA:	Single-Stranded DNA

SN:	Serum Nötralizasyon
S/P:	Signal-to-Positive Ratio
TBE:	Tris-Borat-EDTA
TK:	Timidin Kinaz
UL:	Unique Long gen parçası
US3:	Serin/ Treonin Protein Kinaz
UV:	Ultraviole
VP:	Viral Protein
vDNA:	Viral Deoksiribonükleik Asit
VHS:	Virion host shutoff
VI:	Virus izolasyonu
WSAVA:	World Small Animal Veterinary Association (Dünya Küçük Hayvan Veterinerleri Birliği)
YED:	Yakın Erken Dönem
YN:	Yalancı Negatif
YP:	Yalancı Pozitif
γ:	Gama

ÖZET
T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Feline Herpesvirus 1 (FHV-1) Enfeksiyonlarının Virolojik ve Serolojik Olarak
Araştırılması**
UĞUR BAĞRIAÇIK

Veterinerlik Viroloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2025

Feline herpesvirus tip 1 (FHV-1) *Herpesviridae* ailesinin *Alphaherpesvirinae* alt ailesinin *Varicellovirus* genusunda yer alan, çift iplikçikli ve zarf içeren bir virustur. Etken özellikle üst solunum yollarında ve korneada replike olarak rhinitis ve konjunktivitisin yaygın olduğu üst solunum yolu ve göz enfeksiyonlarına neden olmaktadır. FHV-1 diğer *Alphaherpesvirus*larda olduğu gibi primer enfeksiyonun ardından ganglionlarda yaşam boyu latent kalabilmektedir. Latent enfekte kediler virus taşıyıcısı ve saçıcısı olarak rol oynamaktadır. Araştırmada solunum yolu enfeksiyonu klinik belirtilerine sahip kedilerden toplanan solunum salgı ve svap örneklerinde FHV-1 antijen varlığı, hızlı test ve PCR ile araştırılmıştır. Bu çalışma ile hastalığın solunum yolu enfeksiyonları arasında prevalansının değerlendirilmesi ve laboratuvar imkanlarının sınırlı olduğu saha şartlarında kullanımı son yıllarda gittikçe artan hızlı test kitlerinin duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca solunum yolu enfeksiyonu klinik belirtileri göstermeyen hayvanlardan kan örneklemeleri de alınarak hayvanların FHV-1 yönünden seroprevalansının ortaya konulması amaçlandı. Araştırmada, solunum yolu enfeksiyonu belirtileri gösteren 45 adet kedinin oküler/nasal svabı PCR ve hızlı test ile, sağlıklı görünen 92 kedinin ise serum örnekleri ELISA yöntemi ile analiz edildi. PCR testiyle 45 svap örneğinden 17'sinde (%38) FHV-1 DNA'sı pozitif saptandı. Hızlı test kitiyle aynı örneklerden 10'u pozitif bulundu. Her iki test karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Prevalans araştırması için kullanılan antikor ELISA testinde, sağlıklı görünen 92 kedinin 80'inde (%87) FHV-1'e karşı antikor pozitifliği saptandı. Bu çalışma, FHV-1'in üst solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir etkeni olduğunu ve klinik olarak belirti göstermeyen kedilerde de yüksek oranda seropozitiflik bulunduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak klinik pratiğe yönelik çalışmalarda, tanı testlerinin güvenilir testlerle birlikte kullanılması gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: ELISA, FHV-1, Hızlı Test, PCR.

SUMMARY

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Virological and Serological Examination of Feline Herpesvirus 1 (FHV-1)

Infections

UĞUR BAĞRIAÇIK

Department of Veterinary Virology

PhD Thesis / KONYA-2025

Feline herpesvirus type 1 (FHV-1) is a double-stranded, enveloped DNA virus belonging to the *Varicellovirus* genus of the *Alphaherpesvirinae* subfamily of the *Herpesviridae* family. It is a causative agent of upper respiratory tract and ocular infections with rhinitis and conjunctivitis being common, particularly due to viral replication in the upper respiratory tract and cornea. As with other *Alphaherpesviruses*, FHV-1 can establish life-long latency in ganglia following primary infection. Latently infected cats act as virus carriers and can intermittently shed the virus. In the study, the presence of FHV-1 antigen in respiratory secretion and swab samples collected from cats exhibiting clinical signs of respiratory tract infection were examined by rapid test and PCR. In this study, it was aimed to evaluate the prevalence of the disease among respiratory tract infections and to determine the sensitivity of rapid test kits, the use of which has been increasing in recent years in field conditions where laboratory facilities are limited. In addition, blood samples were collected from animals without clinical signs of respiratory tract infection to determine the seroprevalence of FHV-1. For this purpose, ocular/nasal swab of 45 cats showing signs of respiratory tract infection were analyzed by PCR and rapid test, and serum samples of 92 apparently healthy cats were analyzed using the ELISA method. In conclusion FHV-1 DNA was detected as positive in 17 of 45 swab samples (38%) by PCR. The same swab samples were also analyzed using rapid test kits and 10 positive results were detected. When both tests were compared, there is no statistically significant relationship was found. . In the antibody ELISA test used for prevalence research, antibodies against FHV-1 were detected 80 of 92 (87%) in clinically healthy cats. This study demonstrated that FHV-1 is an important agent of upper respiratory tract infections and that there is a high rate of seropositivity in clinically asymptomatic cats. As a result, it has been concluded that in studies for clinical practice, diagnostic tests should be used in combination with reliable tests.

Key Words: ELISA, FHV-1, PCR, Rapid Test.

1. GİRİŞ

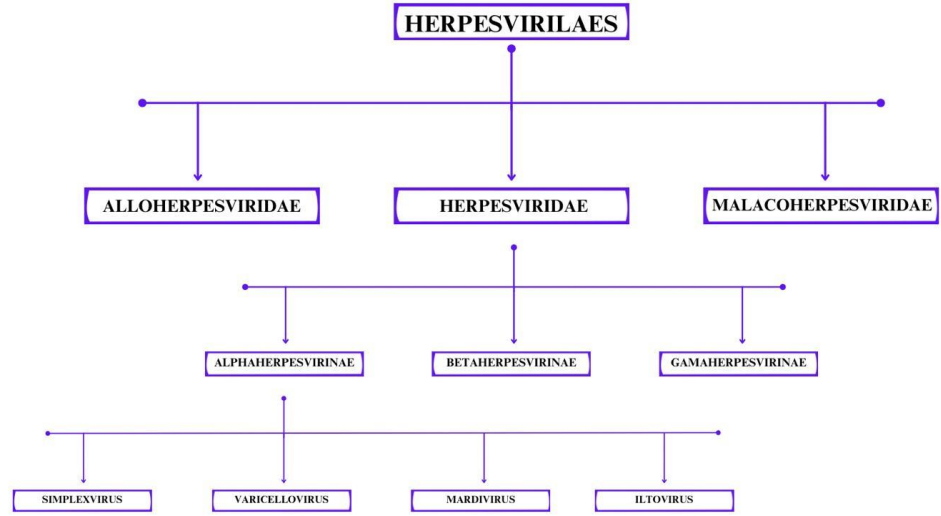
Geçmişten günümüze kediler her zaman insanlarla yakın ilişki içerisinde olmuşlardır. Bu süreçte bilim insanları kedilerin özellikle kedi yavrularının büyüme döneminde yaşadığı solunum sistemi hastalıklarını çok yakından incelemişlerdir. Feline herpesvirus kedilerin sağlığını tehdit eden ve özellikle kedi yavrularında ciddi kayıplara sebep olan önemli bir patojendir.

Viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi Feline herpesviruslarda bağışıklık sistemini baskılayarak ikincil etkenlerin de enfeksiyona eşlik etmesine neden olurlar.

Hastalığa yakalanan kedilerin bulunduğu yaşam şartların hastalığa karşı vereceği yanıtta çok önemli bir yere sahiptir. Kedilerin yaşları, birlikte yaşadıkları kedi sayısı, annelerini emme veya mamaya erişim kolaylıkları, sahiplerinin veya bakıcılarının özeni, maddi durumları ve özellikle hastaların stres yönetimi, iyileşme süreçleri üzerinde doğrudan etki gösteren önemli faktörlerdir.

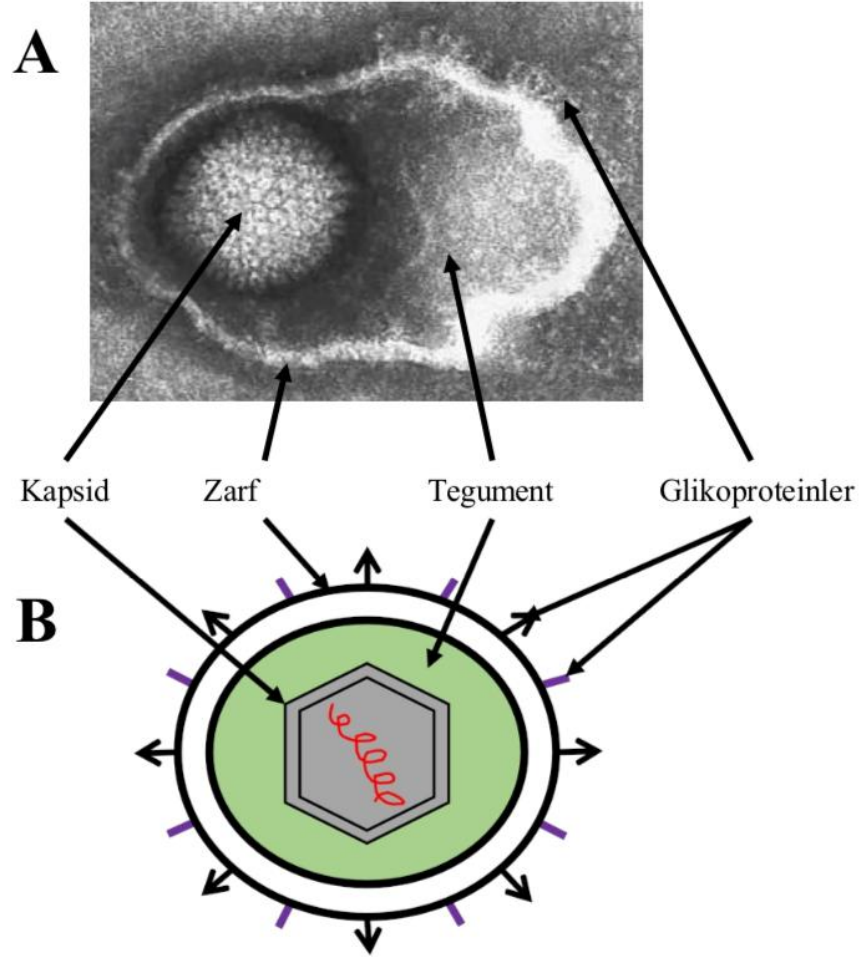
Herpesviruslar, ismini Yunanca sürünmek anlamına gelen “herpein” kelimesinden almaktadır (Skovgaard 2008). *Herpesvirales* takımı üç aileye ayrılmaktadır. Bu aileler şu şekildedir; *Herpesviridae*, *Alloherpesviridae* ve *Malacoherpesviridae*. *Herpesviridae* ailesi *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* ve *Gammaherpesvirinae* olmak üzere üç alt aileye ayrılmıştır. *Alphaherpesvirinae* alt ailesi, *Simplexvirus*, *Varicellovirus*, *Mardivirus* ve *Iltovirus* olmak üzere dört cinse ayrılmıştır (Claude ve Fauquet 2004). Feline herpesvirus 1 (FHV-1) *Herpesvirales* takımı *Alphaherpesvirinae* alt ailesi ve *Varicellovirus* cinsini altında sınıflandırılmıştır (Maes 2012). İlk olarak 1958'de, FHV-1 üst solunum yolu sendromu gösteren yavru kedilerden izole edilmiştir. Bu orjinal izolat, C-27 olarak adlandırılmış ve FHV-1'in prototip suşudur (Crandell ve Maurer 1958). O zamandan beri, birçok FHV-1 suşu izole edilmiş ve Feline Viral Rhinotracheitis (FVR)'in klinik, virolojik, immünolojik ve patolojik özellikleri rapor edilmiştir (Hamano ve ark 2003).

Tablo 1.1: Herpesvirus'un soy kütüğü (International Committee on Taxonomy of Viruses <https://ictv.global/taxonomy> web sitesinden alınmıştır.)



1.1.Genomik Yapı

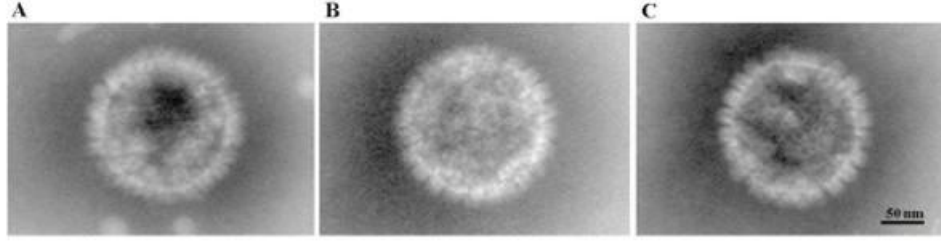
Çift sarmallı DNA nükleoik asidi taşıyan virionun boyutu 125–200 nm arasında değişkenlik göstermektedir. Tüm herpesviruslar ikosahedral yapıya sahip bir kapsid içerir ve bu yapı 12 penton ve 150 hekzon kapsomerden oluşan yüze sahiptir. Kapsid 6 protein içerir, virusun zarf tabakası en az 10 glikoprotein içermektedir. Kapsid ve zarf arasında bulunan yapıya tegument adı verilir. Bu yapı en az 14 viral protein içerir (MacLachlan ve Dubovi 2010, Acheson 2011). Daha önce FHV-1'in 23 virion ile ilişkili protein içerdiği gösterilmiştir (Fargeaud ve ark 1984). Başlangıçta sekiz glikoprotein tanımlanmıştır ve bunlar gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI ve gL olarak adlandırılmıştır (Tai ve ark 2010). Tüm *Alphaherpesvirusların*, Herpes Simplex Virus Tip 1 (HSV-1)'in replikasyon modeline benzer bir replikasyon modeline sahip olduğu düşünülmektedir (Roizman 2007). Filogenetik analizler, çalışmada izole edilen FHV-1 suşlarının küresel izolatlarla yüksek düzeyde benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, FHV-1 suşlarının canine herpesvirus, equine herpesvirus, bovine herpesvirus ve swine herpesvirus gibi diğer herpesvirus türleriyle filogenetik açıdan uzak bir akrabalık ilişkisi içinde olduğu belirlenmiştir. Bu durum, FHV-1'in diğer herpesviruslardan genetik olarak daha farklılaştığını ve türler arası geçiş potansiyelinin sınırlı olabileceğini göstermektedir (Kim ve ark 2024)



Şekil - 1.1. Tipik bir Herpesvirus

A - Herpes Simplex 1 virionunun elektron mikrografı.

B - Başlıca yapısal özellikleri gösteren bir Herpes virionunun şematik gösterimi: Kapsid, Zarf, Tegument ve Glikoproteinler. (<http://web.stanford.edu/group/virus/herpes/2000/herpes2000.html> adresinden alınmıştır.)



Şekil - 1.2. FHV izolatlarının elektron mikroskop görüntüleri. (Deng ve ark 2024)

(A) FHV-A1 virus partiküllerinin görüntüsü.

(B) FHV-C8 virus partiküllerinin görüntüsü.

(C) FHV-D3 virus partikülünün görüntüsü.

1.2.Virus Replikasyonu

Herpesvirus replikasyonu en kapsamlı şekilde insan herpesvirusları (herpes simpleks virus 1) ile çalışılmıştır ve ailedeki virusların genetik çeşitliliği ışığında, herpesviruslar tarafından kullanılan replikasyon stratejisinde önemli farklılıklar olduğu belirtilmiştir (Maclachlan ve Dubovi 2010).

Herpesvirusun hücresel bağlanma ve hücre içine giriş süreci, hem hücresel hem de viral faktörler vasıtasıyla oluşan karmaşık mekanizmalardır. Yaşam döngüsünü iki aşamada incelemek mümkündür (litik ve latent replikasyon). İlk olarak, herpesvirus genomu, hücre yüzeyinde bulunan bir dizi farklı reseptörü kullanarak, bir hücreye bağlanmayı sağlayan bir dizi glikoproteini kodlar (Agelidis ve Shukla 2015). FHV-1'in gB, gD, gE ve TK genleri, viral giriş, replikasyon ve konak bağışıklık yanıtından kaçış süreçlerinde kilit roller oynamaktadır (Lewin ve ark 2018). Dört viral protein, virulans faktörü olarak kabul edilmektedir: timidin kinaz (TK), serin/treonin protein kinaz (US3), gE ve gC (Yang ve ark 2020). HSV-1 tarafından kodlanan 10 glikoprotein vardır, ancak bu sayı virus türüne bağlı olarak değişebilir, HSV-1'in konakçı hücrelere girişi için yalnızca 4 glikoprotein, gB, gD, gH ve gL'nin gerekli olduğu yaygın olarak bildirilmektedir (Agelidis ve Shukla 2015).

Bağlanma sürecini başlatmak için glikoproteinler gB veya gC, hücre yüzeyinde bulunan heparan sülfat proteoglikanlarına (HSPG) bağlanır. Bu bilgilere ilaveten, gC'den yoksun rekombinant viruslarda görüldüğü gibi bağlanmada gC'ye ihtiyaç duyulmamaktadır, ancak gC olmadan da bağlanmada genel bir azalma vardır (Herold ve ark 1994, Shukla ve Spear 2001).

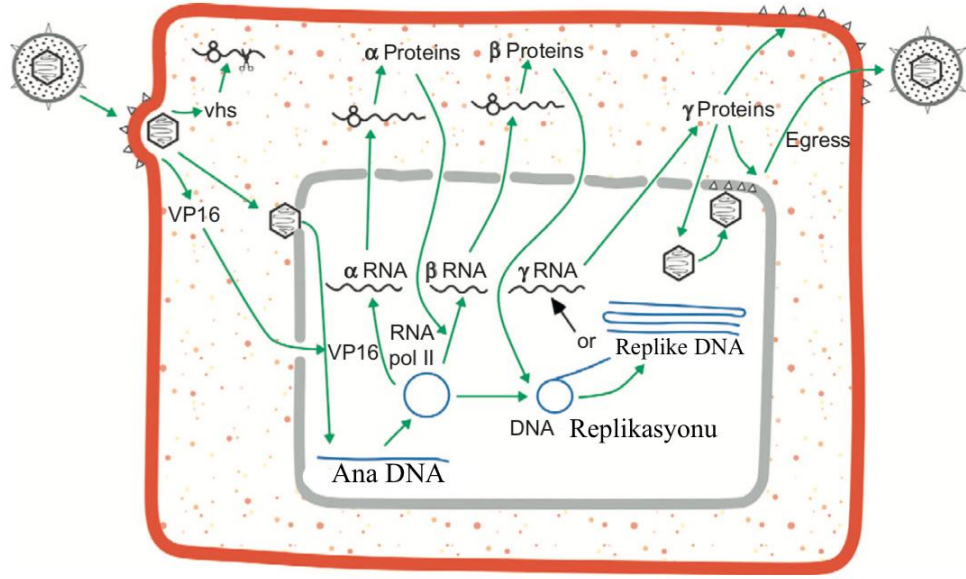
Bağlanmanın ardından füzyon gerçekleşir. Füzyon olayı, gB, gD, gH ve gL dahil olmak üzere çeşitli glikoproteinleri içerir. Füzyonu kolaylaştırmak için viral faktörlerin yanı sıra, hücresel faktörler de gereklidir ve bunlar nektin-1, Herpes Virus Giriş Mediatörü (HVGM) veya 3-Osülfatlı HS'dir (3-OS HS) (Shukla ve Spear 2001).

Glikoprotein D (gD) bu hücrel reseptörlerden birine bağlandığında yapısal bir değişikliğe uğrayarak gB, gH ve gL'yi lipid çift tabakaların birleşmesine neden olan bir füzyon kompleksi oluşturmaya sevk eder. Füzyon kompleksi gerçekleştiğinde, tegument proteinleri ile beraber viral kapsid hücrenin sitoplazmasına serbest bırakılır (Agelidis ve Shukla 2015).

Nükleokapsid ve tegument proteinleri sitoplazmaya salınır ve nükleokapsid daha sonra virus replikasyonunun gerçekleştiği nükleusa taşınır. Konak hücre bir nöron olduğunda bu yolculuk uzun bir süreçtir; nükleokapsidin pasif difüzyon yoluyla çekirdeğe ulaşmasının uzun bir süre alacağı tahmin edilmektedir (Skovgaard 2008). Bu nedenle bir taşıma sistemi gereklidir. Bu durum özellikle enfeksiyon bölgesini hücre çekirdeğine bağlayan çok uzun aksonlara sahip nöronlar gibi hücreler için geçerlidir, yani virionlar uzun mesafeler kat etmek zorundadır (Enquist ve ark 1998). Hücre içinde bulunan mikrotübüller, kapsidin hücre çevresinden çekirdeğe gittiği "moleküler otoyollar" olarak işlev görür. Aslında, nükleokapsid mikrotübüller boyunca hızla bir nükleer porun yakınına taşınır. Virus DNA'sı hücre çekirdeğine salındıktan sonra, doğrusal yapısı kapalı dairesel bir moleküle dönüşür ve bu yapı, hücrenin histon proteinleriyle etkileşime girer. Tegument proteinlerine özgü antikorlarla yapılan çalışmalar, bu proteinlerin hücrede çeşitli bölgelere taşındığına dair kanıtlar sağlamıştır. Bu bölgelerde tegument proteinleri, konak DNA, RNA ve protein sentezinin aşağı regülasyonu da dahil olmak üzere çeşitli roller oynar. Virion host shutoff (vhs) proteini olarak bilinen bir tegument proteini hücre mRNA'sını bozar. Diğer tegument proteinleri virus genlerinin aktivasyonunda, özellikle de virus DNA'sı ile ilişkili hale geldiği çekirdeğe taşınan ana tegument proteini VP16'da rol oynar (Skovgaard 2008).

1.3. Transkripsiyon ve Translasyon

Herpesvirus genleri üç aşamada ifade edilir: yakın erken dönem (YED), erken dönem (ED) ve geç dönem (GD). Bazı araştırmacılar bu aşamaları Yunan harfleri α , β ve γ ile ifade eder. Bu erken genler transkribe edildikten sonra viral DNA (vDNA) replikasyonu gerçekleşir (Skovgaard 2008). Tanım gereği, viral DNA replikasyonunu takiben transkribe edilen her şey geç gen (γ genleri) olarak adlandırılır. Bu, kapsid gibi yapısal genleri içermeye eğilimindedir (Fields 2007).



Şekil 1.3: Herpesvirusların transkripsiyon, translasyon ve DNA replikasyonunu temsil eden diyagram (Fauquet ve ark 2005).

Transkripsiyon ve transkripsiyon sonrası işlemler çekirdekte, translasyon ise sitoplazmada gerçekleşir; α ve β proteinlerinin bazıları daha ileri transkripsiyonda, bazı β proteinleri ise DNA replikasyonunda yer alır. Vhs, UL41 geni tarafından kodlanan bir tegument proteinidir ve konak hücre protein sentezini inhibe eder; UL48 geni tarafından kodlanan VP16, çekirdeğe giren ve hemen erken viral genleri aktive eden bir transkripsiyon faktörü olan başka bir tegument proteinidir.

Viral DNA'nın translokasyonu litik replikasyon döngüsünün başlangıcıdır. HSV-1 replikasyonu durumunda, ekspresyonları için "de novo protein sentezi" için gerekli olmayan 6 yakın erken gen (ICP4, ICP0, ICP22, ICP27, US1.5 ve ICP47) vardır (Fields 2007).

Yakın erken dönem (YED) genleri VP16 tarafından aktive edilir. Enfekte virionlardan gelen VP16'nın virus DNA'sı ile birleştiği bilinmektedir. Hücresel bir protein olan Oct-1, YED genlerinin her birinin promotöründe bulunan TAATGARA dizisine bağlanır ve transkripsiyon faktörü olarak görev yapar. Fakat bu bağlanma yakın erken genler için yeterli değildir. Bu noktada VP16, bir transkripsiyon faktörü olarak devreye girer ve konak hücrenin RNA polimeraz II enzimi ile transkripsiyonun başlaması için gerekli olan diğer ilişkili başlatma faktörlerini her bir YED geninin promotor bölgesine yönlendirerek transkripsiyon kompleksinin doğru bir şekilde kurulmasını ve ilgili genlerin etkin transkripsiyonunu mümkün kılar (Skovgaard 2008).

Erken genler gen promotörleri TAATGARAT motifine sahip olmadıkları için ekspresyonun başlatılmasında VP16'yı kullanmazlar. Bunun yerine, bu genlerin ifadesi virus kaynaklı başka bir protein olan ICP4'e, yani $\alpha 4$ gen ürününe ihtiyaç duyar. ICP4, erken gen ekspresyonu için elzemdir (Cook ve ark 1985). Erken genler tarafından kodlanan proteinler, viral DNA replikasyon mekanizmasında rol alırlar ve enfekte olmuş hücreyi vDNA replikasyonu için hazırlarlar (Skovgaard 2008).

Erken dönem proteinlerinden bazılarının virus DNA replikasyonunda rolleri vardır ve bu replikasyon çekirdeğin replikasyon kompartımanları olarak bilinen ayrı bölgelerinde gerçekleşir. Virus DNA'sı ve proteinleri, geç dönem genlerini kopyalayan hücre RNA polimeraz II ile birlikte bu bölmelerde birikir. Geç dönem proteinlerinin çoğu virusun yapısal proteinleridir (Skovgaard 2008).

vDNA replikasyonunun tüm mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak orijin bağlayıcı proteini kodlayan UL9'un bir replikasyon orijinine bağlanarak replikasyonu başlattığı yaygın olarak kabul edilmektedir. HSV-1, IRS/TRS'de OriS'in iki kopyası ve UL bölgesinde bir kopyası olmak üzere 3 replikasyon orijini içerir (Summers ve Leib 2002). Replikasyon, vDNA'nın uzun baştan kuyruğa konkatamerlerini üreten bir yuvarlanan daire modelini takip eder (Boehmer ve Lehman 1997).

Virus DNA'sı erken dönem proteinleri tarafından replike edilir. Bu süreç için yedi protein esansiyel olarak görev alır (Skovgaard 2008). Bu erken proteinlerin sentezinden sonra, viral DNA'nın replikasyonu başlar. Bu karmaşık süreç, yedi temel viral proteinden oluşan bir replikasyon mekanizması tarafından yürütülür: orijin bağlayıcı protein (UL9), helikaz-primaz kompleksi (UL5, UL8, UL52), tek sarmallı DNA bağlayıcı protein (UL29/ICP8), DNA polimeraz (UL30) ve bu polimerazın işlem gücünü artıran faktör (UL42). Bu viral proteinlerin yanı sıra konak hücreye ait faktörler de replikasyon için gereklidir (Packard ve Dembowski 2021).

İlk etapta replikasyonun, hem UL29 hem de UL9'un negatif olarak süper sarmal olan bir OriS bölgesini çevreleyen bir kompleks içinde bulunduğu gösterilen replikasyon bölgesinin birinden başladığı düşünülmektedir (Makhov ve ark 2003). Bu kompleksin DNA'nın çözülmesini kolaylaştırmanın yanı sıra replikasyon öncesi ve olgun replikasyon bölgelerinin oluşmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (Darwish ve ark 2016).

Bu replikasyon bölgeleri, çekirdek içerisinde yaygın bir dağılım göstermek yerine, belirli, küçük ve yoğunlaşmış odaklar şeklinde bulunur ve vDNA sentezi

başladığında önemli bir alan kaplar. Viral proteinler daha sonra DNA sap ilmiik yapısını oluşturmak için UL29/UL9 kompleksi içinde varsayılan konformasyonel değişikliklere uğrar ve ssDNA oluşturmak üzere dsDNA'nın ayrılmasıyla UL29 iki tamamlayıcı ipliğin yeniden birleşmesini durdurmak üzere hareket eder (Weller ve Coen 2012).

Bunun ardından UL5, UL8 ve UL52'den oluşan helikaz/primaz (H/P) kompleksi çeşitli işlevler için görevlendirilir. İlk olarak, çift sarmallı DNA'yı birbirinden ayırır ve daha sonra DNA replikasyonunun başlamasına izin vermek için kısa RNA primerleri sentezler (Chen ve ark 2011). İn vitro bir sistemde, H/P kompleksinin dubleks DNA'yı ayırmak için minimum 6 bp ssDNA'nın gerekli olduğu gösterilmiştir. Replikasyon çatalına alınan temel viral proteinlerin sonuncusu viral polimerazı oluşturan proteinlerdir; UL30 ve UL42 polimerazın replikasyon bölgesine alınması için primazın aktif bir formunun mevcut olması gerekir. Bunun için H/P kompleksinde konformasyonel bir değişiklik, RNA primerindeki değişiklikler ve UL29'un polimeraz ile doğrudan etkileşime girme olasılığı dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar tahmin edilmektedir (Weller ve Coen 2012).

Son olarak, son gen seti transkribe edilir ve bunlar geç genler olarak adlandırılır. Bunlar genel olarak virion montajı ve hücreden çıkış için gerekli genleri kodlar. Kapsid montajının ilk aşamaları sitoplazmada gerçekleşir, ancak vDNA'nın yerleştirilmesi de dahil olmak üzere kapsid montajının son aşamaları hücrenin çekirdeğinde gerçekleşir (Fields 2007).

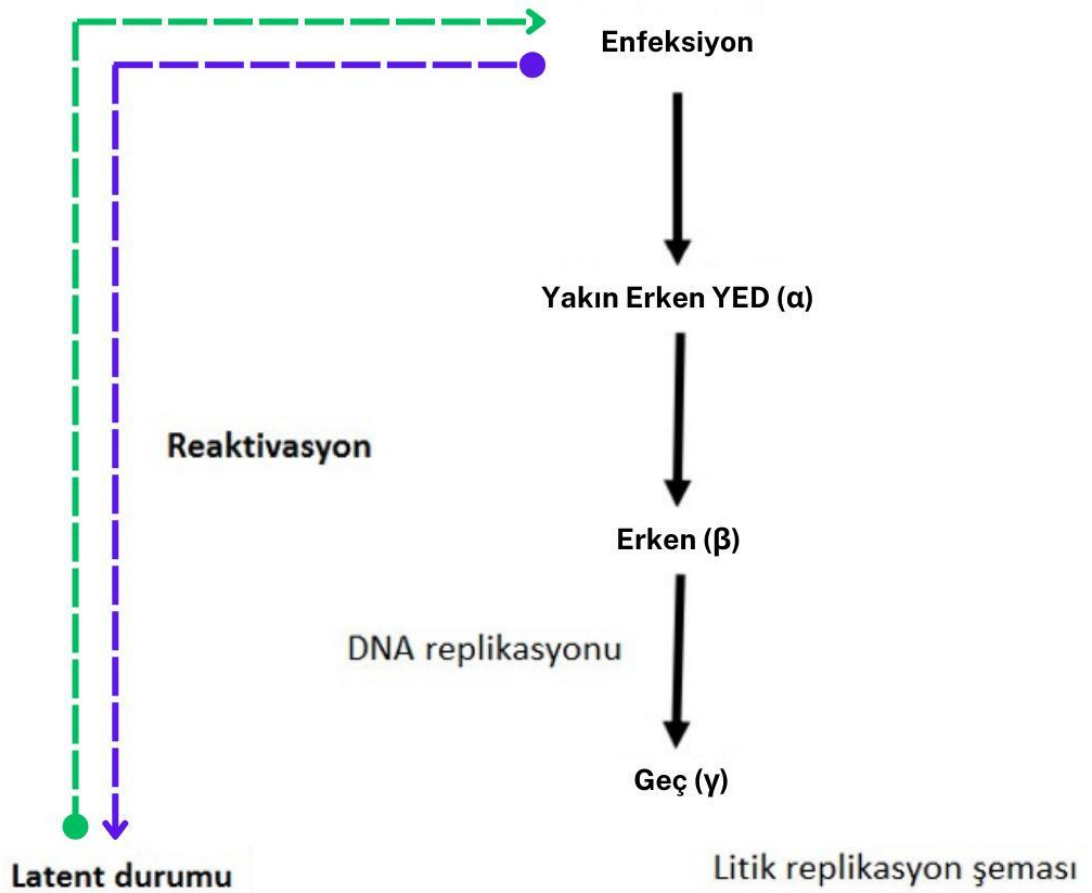
Viral DNA replikasyonu tamamlandıktan sonra, geç genler (late genes) olarak adlandırılan son gen seti transkribe edilir. Bu genler genellikle virionun montajı ve hücreden salınması için gerekli olan yapısal proteinleri kodlar. Kapsid montajının ilk aşamaları sitoplazmada başlasa da, viral DNA'nın kapsid içine paketlenmesi de dahil olmak üzere son aşamalar hücre çekirdeğinde tamamlanır (Wang ve ark 2024).

1.4. Virionların Toplanması ve Hücreden Salınımı

Kapsidler vDNA içerdiğinde, salınımının ilk aşaması gerçekleşir. Bu olay, UL31 ve UL34 proteinlerinin yardımıyla, perinükleer boşluğa tomurcuklanan kapsidlerle iç nükleer membrandan gerçekleşir (Mettenleiter 2002).

En çok veriye sahip olan ve genellikle en çok kabul gören model, zarflama-geliştirme-yeniden geliştirme modelidir. Perinükleer alandan çıkmak için, kapsid zarfının dış nükleer membranla kaynaşarak kapsid ve tegument proteinlerinin

sitoplazmaya salınmasını kolaylaştırmasıyla gerçekleşir. Herpes virus kapsidinin tegumenti tipik olarak gevşek bir yapı olarak tanımlanır. Büyük olasılıkla kapsid proteini ile etkileşime giren tegument proteini nedeniyle iç tegumentin aynı ikozahedral simetriyi oluşturduğunu gösteren çalışmalar vardır (Zhou ve ark 1999).Oluşan bu tegumentasyon yapı, sitoplazmada meydana gelen hem iç hem de dış tegument ile gerçekleşebilir (Fuchs ve ark 2002).Virus zarf glikoproteinleri granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir ve golgi kompleksine taşınır (Fields 2007).Birleşme ve çıkıştaki son aşama, hücrelere girişi kolaylaştırmak için gerekli olan glikoproteinlerle zenginleştirilmiş nihai bir zarfın eklenmesidir (Fuchs ve ark 2002).Virionlar, vezikül membranının plazma membranıyla kaynaşması ile hücreden eksositoz yoluyla ayrılır (Fields 2007, Skovgaard 2008).



Şekil 1.4. Herpesvirus litik replikasyonun şematik olarak gösterilmesi

1.5.Latentlik

Alfaherpesvirus biyolojisinin ayırt edici özelliği, akut enfeksiyonun ardından viral genomun sinir ve lenfoid dokularda latent formda ömür boyu varlığını sürdürmesidir. Latentlik ve latentliğin periyodik olarak yeniden aktive edilmesi *Alfaherpesvirusların* yaşam döngüsünün ayrılmaz parçalarıdır ve hayatta kalmaları ve bulaşmalarında önemli unsurlardır. Latent- reaktivasyon döngüsü süreç olarak üç ana adımdan oluşur: kuruluş, idame ve reaktivasyon. Latentliğin oluşması, tanımı gereği virusun latent kalacağı dokuya ulaşmasını gerektirir. Bu süreç, periferik mukozal bölgelerde viral replikasyonun akut fazı sırasında başlar. Viral replikasyon bölgelerini innerve eden duyuşal sinirlerin sinir uçları bu aşamada viral partikülleri ve alt partikülleri alır. Bu partiküller, retrograd aksonal taşıma olarak adlandırılan bir süreçle bu sinirlerin aksonlarının aksoplazması içinde taşınır (Jones ve Chowdhury 2007, Perng ve Jones 2010). Virus duyuşal gangliyonlara ulaştığında herpesvirus genomu kapalı bir daire veya epizom oluşturur. Bu dönemde bilinen hiçbir protein kodlayan gen transkribe edilmez (Fields 2007).

Bunu başarmak için, litik gen ekspresyonu baskılanırken, Latentle ilişkili Transkript (LİT) eksprese edilir ve bu da uç uca birleştirme yoluyla birkaç RNA türü oluşturur. Bu çoklu türler toplu olarak LİT'ler olarak adlandırılır (Jones ve Chowdhury 2007, Perng ve Jones 2010).

LİT' nin işlevi litik gen ifadesini baskılamak ve böylece virusun yeniden aktive olmasını engellemektir (Nicoll ve ark 2016).

LİT' den hiçbir protein üretilmez, ancak 8,3 kb'lık birincil transkript, sırasıyla 1,5 ve 2 kb büyüklüğünde iki ana LİT intronuna ve ayrıca 8 olgun mikroRNA'ya işlenen 6,3 kb'lık bir minör LİT ekzonuna eklenir (Fields 2007).

Eklenmiş LİT mRNA sitoplazmaya taşınır ve burada birkaç küçük ORF proteine çevrilebilir. Latentliğin idame fazı sırasında viral DNA nöronlarda epizomal bir formda bulunur. Viral DNA, latentliğin idame fazı sırasında tamamen statik değildir, ancak genomun transkripsiyonel aktivitesi LİT olarak adlandırılan bir bölgeyle sınırlıdır (Jones ve Chowdhury 2007, Perng ve Jones 2010).

LİT kodlu miRNA'ların viral genler ICP0 ve ICP4'ün ekspresyonunu baskılayabildiğini göstermiştir. LİT viral gen ifadesini baskılamamanın yanı sıra apoptozu da engelleyebilir. Latent olarak enfekte olmuş nöroblastoma hücrelerinde 1,5

kb LİT intronundan iki küçük RNA ürününün, hücrelerin maruz kaldığı stres koşulunda indüklediği apoptozu bloke edebildiği gösterilmiştir (Shen ve ark 2009).

Dahası, latentliğin korunmasına yardımcı olmak için çalışan sadece LİT değildir. TAATGARAT yanıt elemanı izin verilen hücrelerde litik replikasyonu başlatabilirken, nöronal hücrelerde bunun tam tersi bir etki görülür (Lillicrop ve Latchman 1992).

OCT- 1'in nöronal versiyonu olan OCT-2, YED-genlerindeki bu yanıt elementlerine bağlanabilir ve litik gen ifadesini baskılayabilir. Buna ek olarak, hücresel miRNA'lar da temel ED genlerini hedef alabilir ve böylece reaktivasyonu engelleyebilir (Pan ve ark 2014).

Virus ailesi genelinde latentliğin sürdürülmesine yardımcı olan çok sayıda başka mekanizma da bildirilmiştir. *Gammaherpesvirus* Epstein-Barr Virusu (EBV)'deki latentliği, tespit edilebilen viral transkriptlerle tanımlanan 3 aşamayı içeren çok daha karmaşık bir mekanizmaya sahip olduğu belirtilmiştir (Rowe ve ark 1992).

Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV) latentliğini araştıran son raporlar, kromatin yeniden modellenmesinin reaktivasyonu kontrol ettiğini düşündürmüştür (Hopcraft ve ark 2018).

Epigenetik düzenleme, *Betaherpesvirus* alt ailesinde bulunan sitomegalovirusların latentliğin kontrolünde de rol oynamıştır (Liu ve ark 2013).

1.6.Onkojenite

Birçok herpesvirus viral enfeksiyon bağlamı dışındaki deneysel sistemlerde hücreleri dönüştürebilen genler kodlarsa da, sadece birkaç herpesvirus onkojeniktir (insan herpesviruslarından EBV ve KSHV). Herpesvirusler arasında, hücresel dönüşüm veya ölümsüzleştirmenin, virusun in vivo (canlı organizmadaki) doğal yaşam döngüsünün temel ve ayrılmaz bir bileşeni olduğu durumlar nadirdir. EBV'nin latent enfeksiyonunu (gizli enfeksiyon) kurma ve sürdürme stratejisinin bir parçası olarak B lenfositlerini ölümsüzleştirmesi, bu duruma tipik bir örnektir; bu süreçte B hücrelerinin ölümsüzleşmesi, EBV'nin yaşam döngüsünün doğal bir aşaması olarak kabul edilir (Moore ve Chang 2010). Herpes simpleks virusları (HSV), geniş genomları ve genetik olarak kolayca modifiye edilebilmeleri nedeniyle onkolitik viroterapi alanında umut verici adaylar arasında yer almaktadır. Ancak, rekombinant HSV'lerin geliştirilmesi sürecinde, virusun normal hücrelerde istenmeyen etkiler

oluşturma veya tümör oluşumunu tetikleme potansiyeli gibi onkojenik riskler dikkate alınmalıdır (Campadelli-Fiume ve ark 2011).

1.7.Reaktivasyon

Vir sun latent ve diğer yaşam evrelerine benzer şekilde, reaktivasyon da sıkı bir şekilde kontrol edilir. Reaktivasyonun nedenleri hala gizemli ve geniş kapsamlıdır ancak reaktivasyonun moleküler kontrolü birkaç virus türü için aydınlatılmıştır. Reaktivasyonun sonucu virus alt ailesine bağlıdır,  rneğin *Alphaherpesvirus* reaktivasyonu HSV-1 durumunda uçuk gibi klinik semptomlara yol açarken *Betaherpesvirus* ve *Gammaherpesvirus* reaktivasyonu özellikle ikincisinin onkojenik doğası nedeniyle daha karmaşıktır. Hem hücresel hem de viral faktörler latentliğin sürdürülmesine katkıda bulunur. Reaktivasyonun nihai amacı, litik enfeksiyona benzer bir şekilde enfeksiyöz partiküllerin üretilmesidir, ancak iki büyük fark vardır. İlk olarak genom, kromatin ve diğer faktörlerle epigenetik olarak modifiye edilen bir epizom olarak bulunur. İkincisi, YED gen transkripsiyonunu kolaylaştırmak için gerekli olan VP16 büyük olasılıkla mevcut değildir, ancak bu durumu düşündüren çok az kanıt vardır (Cliffe ve Wilson 2017).

Trigeminal ganglion, FHV-1 için birincil latent bölgesi olarak kabul edilir, ancak son çalışmalar diğer dokuların potansiyel bölgeler olabileceğini göstermektedir (Townsend ve ark 2004, Jacobi 2008). Latent FHV-1'in yeniden aktif hale gelmesi, genellikle kedinin bağışıklık sistemini baskılayan durumlarla tetiklenir. Stres, FHV-1 reaktivasyonunun en bilinen ve en önemli tetikleyicisidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, stresin vücutta kortizol gibi stres hormonlarının salınımına neden olduğunu ve bu hormonların bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını baskılayarak virusun kontrol altında tutulmasını zorlaştırdığını doğrulamaktadır (Kennedy ve ark 2024). FHV-1 reaktivasyonunu tetikleyebilecek başlıca faktörler şunlardır: Çevresel stres (eve yeni bir kedinin gelmesi, köpek ile birlikte yaşamak, taşınma, veteriner ziyaretleri, pansiyonda kalma yada kaldığı alanın yetersiz olması veya ortam değişiklikleri), fizyolojik stres (gebelik, laktasyon veya başka bir sistemik hastalık), tıbbi müdahaleler (kortikosteroid gibi bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların kullanımı veya cerrahi operasyonlar) (Kennedy ve ark 2024, Aziz ve ark 2018, Wagner ve ark 2018, Binnish ve ark 2000). Bu süre zarfında enfeksiyöz virus oküler ve oronazal sekresyonlarda gösterilebilir. Reaktivasyon asemptomatik veya klinik belirtilerle ilişkili olabilir. Semptomatik reaktivasyon rekrudesans olarak adlandırılır. Yetişkin kedilerde latent

viral DNA'nın reaktivasyonu, çeşitli derecelerde konjonktivitin eşlik ettiği korneal ülserasyona yol açabilir (Stiles 2000).

Enfeksiyöz virus, anterograd aksonal taşıma yoluyla periferik dokulara, genellikle ilk enfeksiyon bölgesindeki veya yakınındaki hücrelere taşınır ve potansiyel bir viral bulaşma kaynağıdır (DuRaine ve Johnson 2021).

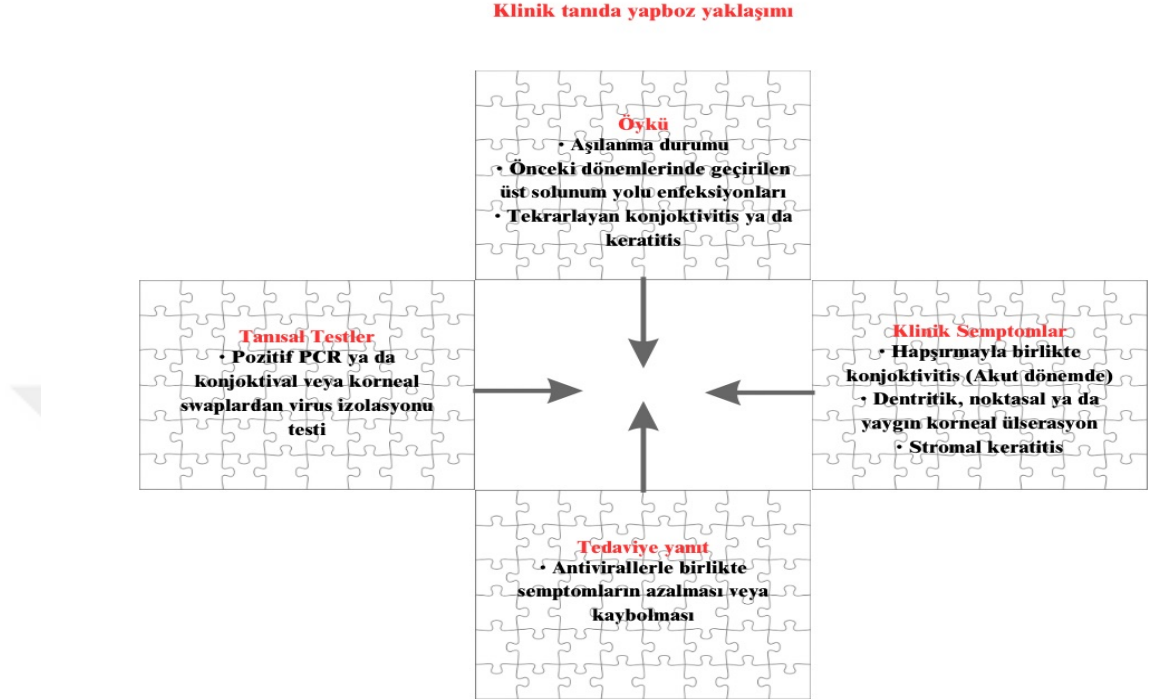
Alfaherpesviruslar'ın epidemiyolojisinde reaktivasyonun rolü, gerçekleşme sıklığı ile doğrudan ilişkilidir. FHV-1 de dahil olmak üzere bazı herpes virusları, hem doğal hem de deneysel koşullar altında latent durumdan diğerlerine göre çok daha kolay reaktif olur. Latent FHV-1 DNA'sının yeniden aktive edilmesinin kolaylığı, kedilerin FHV-1 enfeksiyonunun, herpesvirus latentliğinin moleküler patogenezi ve bunu önlemeye yönelik yaklaşımları incelemek için doğal bir konakçı modeli olarak gereklendirilmesinde önemli bir unsurdur (Maes 2012).

1.8.Tanı

FHV-1 enfeksiyonundan şüphelenilen tüm kedilerin kapsamlı fiziksel ve oftalmik muayenelerinin yapılması önemlidir. Akut FHV-1 enfeksiyonu genellikle oküler ve solunum klinik bulgularına dayanarak teşhis edilir, ancak bazen teşhis için laboratuvar testleri gereklidir. Akut ve kronik FHV-1 olgularında konjonktival sitoloji uygulanabilir ancak nadiren tanısaldır. Çünkü gözlenen baskın hücre tipi nötrofillerdir. Bu nedenle spesifik bir tanı yöntemi değildir (Nasisse ve Weigler 1997).

Dendritik kornea ülserasyonunun tespit edildiği durumlarda, tanısal testler yapmaya gerek kalmadan, yalnızca patognomonik belirtilere dayanarak FHV-1 keratitinin klinik tanısını koymak mümkündür. Ancak, sadece konjonktivit ile kliniğe getirilen bir kedi için FHV-1, *Chlamydomphila felis*, Mycoplasma türleri ve Feline calicivirus dahil olmak üzere bir dizi potansiyel enfeksiyöz neden vardır (Low ve ark 2007). Klinik belirtiler, potansiyel enfeksiyöz nedenler arasında ayırım yapmada yol gösterici olabilir; bazı semptomlar belirli bir etkeni diğerlerinden daha kuvvetle düşündürebilir. Örneğin, sistemik belirtilerin olmadığı akut konjonktivit *Chlamydomphila felis* enfeksiyonu için tipiktir. Buna karşın, akut FHV-1 enfeksiyonu genellikle üst solunum yolu hastalığı belirtileriyle ilişkilendirilir. Bir epidemiyolojik çalışmada (Sykes ve ark 1999) , hapşırarak kedilerde FHV-1'in tespit edilme olasılığının *Chlamydomphila felis*'e göre 2,7 kat daha fazla olduğu sonucuna varmıştır. Bu tür istatistiklerin yanıltıcı yorumlanmasından kaçınılmalı, ancak genel klinik tabloyu tanı

sürecinde dikkate alınmanın önemi unutulmamalıdır. Pratikte, tanıya yönelik bir 'yapboz' yaklaşımı son derece değerli olabilir (Gould 2011).



Şekil 1.5. Pratikte, tanıya yönelik bir 'yapboz' yaklaşımı (Gould 2011).

Karakteristik klinik bulgular FHV-1 keratitinin teşhisine yardımcı olur. Rose bengal ile boyama, kornea epitelinin bozulmasından önce erken dendritik lezyonların belirlenmesine yardımcı olacaktır. Rose bengal, ölü ve dejenere hücreleri ortaya koyan hayati bir boyadır (Strubbe 1999). Topikal sodyum floresein boyasının uygulanması kornea epitelinin bozulmasını ve bunun sonucunda kornea ülserasyonunu tanımlayacaktır. Floresan antikor testi yapılacak ise örneklemeler floresein boyamadan önce alınmalıdır (Curiel ve ark 1991). Kronik keratitte laboratuvar doğrulaması genellikle zordur ve bu vakalarda klinik şüphe ve tedaviye yanıt FHV-1 için ikna edici değilse PCR örneği gönderilmesi tercih edilmelidir (Nasisse ve Weigler 1997).



Şekil 1. 6. Floresein Boyama ile korneal ülserin tespiti (Uğur BAĞRIAÇIK,Ataşehir 2023).

Sonuç olarak teşhis amaçlı kullanılan testler, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) veya serum nötralizasyonu (SN) kullanılarak organizmaya karşı immünolojik bir yanıtın gösterilmesine veya kültür (virus izolasyonu), immünfloresan antikor testi (IFA) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile virusun tespit edilmesine dayanmaktadır (Maggs 2005).

1.8.1.Serolojik Tanı

Konakçının FHV-1'e karşı antikor yanıtını saptamak için serolojik testlerin başında özellikle Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ve Serum Nötralizasyon (SN) testi gelmektedir (Thiry ve ark 2009). ELISA ve SN testlerinin birçok laboratuvar tarafından uygulandığı ve ELISA'nın genellikle antikor tespiti için SN'den daha hassas olduğu ve sonuçların bir spektrofotometre ile absorbands değerleri ölçülerek nicelleştirilebildiği bilinmektedir. Çabuk sonuca gitmek ve hassasiyet avantajı, ELISA'nın daha yaygın kullanımına olanak sağlamaktadır (Dawson ve ark 1998).

Serum Nötralizasyon (SN) testi, fonksiyonel antikorların saptanması için altın standart yöntemlerden biri olarak kabul edilir. Bu testin temel prensibi, serumdaki antikorların virusun hücre kültüründe enfeksiyon oluşturma yeteneğini nötralize etme (engelleme) kapasitesini ölçmektir (Gonzalez 2020).

Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA), antikorları saptamak için yaygın olarak kullanılan bir diğer yöntemdir (Thiry ve ark 2009). ELISA'nın temel

prensibi, katı bir yüzeye (genellikle mikropalak kuyucukları) kaplanmış viral antijenlere serumdaki spesifik antikorların bağlanmasına dayanır. Bağlanan antikorlar daha sonra enzime bağlı bir ikincil antikor kullanılarak saptanır. Enzim, eklenen bir substratı renkli bir ürüne dönüştürür ve oluşan rengin yoğunluğu (absorbans) spektrofotometre ile ölçülerek serumdaki antikor miktarı ile ilişkilendirilir (Munks ve ark 2017). Antikor ELISA testlerinde kullanılan antijenler çeşitlilik gösterebilir; tam virus partikülleri, virusla enfekte edilmiş hücre lizatları (Lappin 2006), saflaştırılmış viral proteinler veya rekombinant olarak üretilmiş spesifik proteinler (örneğin, glikoprotein B - gB) kullanılabilir (Tan ve ark 2019). Bir çalışmada, enfekte hücre lizatları kullanılarak geliştirilen bir ELISA'nın başlıca geç (L) FHV-1 proteinlerine karşı oluşan IgG izotipindeki antikorları saptadığı bildirilmiştir (Munks ve ark 2017). ELISA, genellikle SN'ye göre daha hassas, daha hızlı ve otomasyona daha uygun bir yöntem olarak kabul edilir (Dawson ve ark 1998).

ELISA sonuçları bir spektrofotometre ile absorbans değerleri ölçülerek nicelleştirilebilir (Dussaix ve ark 1987, Van Loon ve ark 1989, Bornstein ve ark 1993). Kedilerde viral rhinotracheitis'e (FRV) karşı aşılama oranının yüksek olması ve bunun sonucunda sistemik antikor titrelerinin oluşması, bu testlerin klinik olarak kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır (Greene 2011). FHV-1 serolojisinin en temel zaafiyetlerinden biri, aşılama sonucu oluşan antikorlar ile doğal enfeksiyon sonucu oluşan antikorları birbirinden ayırt edilmemesidir. Her iki durumda da benzer antikor yanıtları (özellikle IgG) gelişebilir ve mevcut testler bu antikorların kaynağını belirleyemez (Thiry ve ark 2009). Kronik enfekte kedilerin test edilmesinde, eşleştirilmiş serum örneği titrelerinin teşhiste fayda sağlayabilme olanağı yoktur, çünkü titreler kronik enfeksiyonlarda plato çizme eğilimindedir (Nasisse ve Weigler 1997). Bu durum, serolojik sonuçların yorumlanmasını oldukça zorlaştırır. Sağlıklı, aşılanmış kedilerde pozitif antikor titreleri yaygın olarak bulunur (Dall'Ara ve ark 2023). Aynı şekilde, doğal enfeksiyonu takiben latent taşıyıcı haline gelen kediler de genellikle seropozitif ve bu durum ömür boyu sürebilir (Henzel ve ark 2012). Dolayısıyla, pozitif bir antikor testi, kedinin sadece virusa veya aşıya maruz kaldığını gösterir, ancak aktif olarak virus saçtığını veya klinik olarak hasta olduğunu kanıtlamaz (Thiry ve ark 2009). Kediler, herhangi bir klinik belirti göstermeden de (asemptomatik olarak) virus saçabilirler (Henzel ve ark 2012).

Serolojik testin birincil rolü, hayvanlardaki mevcut bağışıklık durumunu tahmin etmek için bir fikir verme niteliğindedir (Lappin ve ark 2002).

FHV-1 serolojik testlerinin mevcut durumu değerlendirildiğinde, aşağıdaki avantajlar ve dezavantajlar öne çıkmaktadır:

Avantajlar:

- Nispeten non-invazivdir (serum örneği yeterlidir). Epidemiyolojik çalışmalar ve seroprevalans araştırmaları için katkı sağlar (Dall'Ara ve ark 2023).
- Geçmiş maruziyeti (doğal enfeksiyon veya aşılama) gösterebilir.
- Şiddetli hastalığa karşı belirli bir düzeyde oluşan humoral bağışıklığı yansıtabilir (Wu ve ark 2025).
- Yeni geliştirilen ELISA kitleri iyi analitik duyarlılık ve özgüllük sunabilir (Munks ve ark 2017).
- Hasta başı testleri klinik ortamında kolaylık ve hız sağlayabilir (DiGangi ve ark 2011).

Dezavantajlar:

- Bireysel olarak kedilerde aktif hastalığın teşhisi için tanısal değeri düşüktür (Thiry ve ark 2009).
- Aşılama ile doğal enfeksiyonu ayırt edemez (Thiry ve ark 2009).
- Hücresel ve mukozal bağışıklığın önemi nedeniyle genel koruyucu bağışıklıkla zayıf korelasyon gösterir (özellikle FPV ile karşılaştırıldığında) (Wu ve ark 2025).
- Evrensel olarak kabul edilmiş standart bir koruyucu antikor titresini eşiği yoktur (Lappin 2012).
- Kronik hastalık veya reaktivasyon durumlarında tanısal değeri sınırlıdır (Thiry ve ark 2009).
- Bağışık hayvanlarda bile titreler düşük veya saptanamayan düzeyde olabilir (Thiry ve ark 2009).

1.8.2. Viral Tanı Yöntemleri

1.8.2.1. Immun Floresein Antikor (IFA) Testi

IFA testi için numuneler tipik olarak konjonktival, korneal kazıma veya biyopsi yoluyla toplanır. Numune daha sonra hücre yüzeyindeki FHV-1 epitoplarını doğrudan veya dolaylı olarak tespit eden floresein ile konjuge edilmiş bir antikorla işleme tabi tutulur. IFA testi için numunelerin floresein boyası kornea üzerine damlatılmadan önce

alınması önemlidir, çünkü bu durumun IFA testinin yorumlanmasını engellediği belirtilmektedir (Bestman-Smith ve Boivin 2002).

FHV-1 için floresein antikor testi, laboratuvar personelinin subjektif değerlendirebilme olasılığından dolayı hassasiyeti düşüktür. Ayrıca, özellikle kronik enfeksiyonlarda, virus zaten konakçı antikoruna bağlı olabilir ve yanlış negatif testle sonuçlanabilir (Nasisse ve Weigler 1997).

Hassasiyetin düşük olması ve alternatif tanı yöntemlerinin varlığı nedeniyle, IFA testi oftalmik uygulamada sınırlı klinik uygulamaya sahip olduğunu görünmektedir (Maggs 2005).

1.8.2.2.Virus İzolasyonu

Virus izolasyonu (VI) uzun zamandır *Alfaherpesvirus* tanısı için altın standart olmuştur. Virus çok hızlı çoğaldığından ve hücre kültüründe karakteristik sitopatik etkiler ürettiğinden, canlı virusun toplanması ve laboratuvara taşınması koşuluyla VI'nın gerçekleştirilmesi nispeten hızlı ve basittir. Örnekler Dacron veya pamuklu çubuklarla toplanmalıdır (Hanson ve Schipper 1976).

Hemen çalışılmayacak numuneler, donma ve çözülme ile virus titresinin kaybını önlemek için buzdolabında (4°C) muhafaza edilmelidir. Test akut enfeksiyonlarda duyarlıdır, ancak reaktivasyon dönemi dışında kronik enfeksiyonlarda daha az duyarlıdır (Nasisse ve Weigler 1997).

Örneklerin alınmasından önce sıklıkla topikal anestezikler kullanılsa da, proparakain içinde 1 saat inkübasyondan sonra FHV-1'in enfeksiyöz kalmadığı unutulmamalıdır, bu da örneklemeden önce topikal anesteziklerin kullanılmasının hassasiyeti azaltabileceği ihtimalini doğurmaktadır (Storey ve ark 2002).

1.8.2.3.Polymerase Chain Reaction (PCR)

PCR, özgül DNA dizilerini milyonlarca kopya çoğaltabilme özelliği sayesinde virolojik tanı çalışmalarında oldukça yaygın olarak kullanılan, hızlı, hassas ve spesifik bir moleküler tanı yöntemidir. Bu teknik; denatürasyon, primerlerin bağlanması (annealing) ve uzama (extension) olmak üzere üç temel aşamada termal döngüler aracılığıyla hedef viral genetik materyalin çoğaltılmasına dayanır (Mackay ve ark 2002).

Günümüzde PCR çalışma metodları DNA virusları için 5 farklı şekilde sınıflandırılmıştır.

Konvansiyonel PCR: Amplifikasyon sonrası oluşan ürünler agaroz jel elektroforezi ile görüntülenir. Sonuç kalitatiftir (Low ve ark 2007).

Nested PCR: İki aşamalı amplifikasyon ile duyarlılığı daha da artırır, ancak kontaminasyon riski daha yüksektir (Arjona ve ark 2007).

Real-Time PCR (qPCR - Gerçek Zamanlı PCR): Amplifikasyonu gerçek zamanlı olarak izleyerek kantitatif (viral yük tayini) sonuçlar verebilir. Daha hızlıdır ve kapalı sistemde çalıştığı için kontaminasyon riski daha düşüktür (Wang ve ark 2017).

Multiplex PCR: Birden fazla hedef dizinin aynı reaksiyon tüpünde eşzamanlı amplifikasyonunu mümkün kılan yöntemdir. Özellikle birden fazla viral ajanı aynı anda tespit etmek amacıyla kullanılmaktadır (Chamberlain ve ark 1988). FHV-1 ve *Chlamydomphila felis*'in eşzamanlı tespiti için bir multiplex real-time PCR testi geliştirilmiştir. 538 farklı kediden alınan oküler svap örneği üzerinde yapılan testlerde FHV-1 varlığı yönünden 123 örnekte pozitif sonuç elde edilmiştir (Helps ve ark 2003).

İzotermal Amplifikasyon Yöntemleri: PCR gibi sıcaklık döngüsü gerektirmeyen, sabit sıcaklıkta çalışan yeni nesil yöntemlerdir (örn. Recombinase Polymerase Amplification - RPA). Çinde gerçekleştirilen bir araştırmada (Liu ve ark 2019) 80 adet nasal oküler svap örneğinden PCR testinde 27 pozitif sonuç elde edilirken, RPA testinde 31 adet pozitif sonuç elde edilmiştir. Araştırmacılar tarafından RPA testinin basit, hızlı, yenilenebilir ve saha koşullarına uygunluğu nedeniyle potansiyel taşıdığı belirtilmektedir (Wang ve ark 2017, Liu ve ark 2019).

PCR ise yüksek duyarlılık sunar, ancak bu duyarlılık beraberinde önemli yorumlama zorluklarını getirir (Wang ve ark 2017).

Tanı testinin seçimi, rapor edilen prevalans oranlarını ve tanısal sonuçları önemli ölçüde etkiler. PCR kullanan çalışmalar, VI veya IFA kullanılanlara göre sürekli olarak daha yüksek saptama oranları bildirilmektedir (Low ve ark 2007). Örneğin, bir çalışmada PCR, aynı kedi popülasyonunda VI'ya göre (%49 duyarlılık) ve IFA'ya (%29 duyarlılık) göre çok daha fazla FHV-1 pozitifliği saptamıştır (Burgesser ve ark 1999). Başka bir çalışmada, solunum yolu hastalığı olan kedilerde FHV-1 izolasyon oranı %11 iken, sağlıklı kedilerde %1 olarak bulunmuştur (Binns ve ark 2000).

PCR testi kullanılan çalışmalarda prevalans oranları değişken ve genellikle daha yüksektir; örneğin klinik bulgu gösteren kedilerde %6.7 (Low ve ark 2007), %15.5 (Gao ve ark 2023), %43 (Najafi ve ark 2014) gibi oranlar raporlanırken, sağlıklı veya klinik belirti göstermeyen kedilerde de %31 (Burgesser ve ark 1999), ~%50 (Najafi ve ark 2014) gibi yüksek oranlar bildirilmiştir. Bu metodolojik farklılık, epidemiyolojik çalışmaları karşılaştırırken mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır; PCR temelli çalışmaların daha yüksek oranlar vermesi ve potansiyel olarak klinik olarak anlamlı olmayan pozitiflikleri de içermesi beklenir.

Aynı yöntemi (PCR) kullanan farklı laboratuvarlar arasında bile sonuçlarda önemli tutarsızlıklar gözlenmesi, standardizasyon ve kalite kontrol konularında ciddi sorunlar olduğunu göstermektedir. Kanada'da yapılan bir çalışmada, aynı örnekler üzerinde FHV-1 PCR testi yapan üç farklı laboratuvar (1 araştırma, 2 ticari) arasında çok düşük bir uyum ($Kappa < 0.20$) bulunmuş ve saptanan prevalans oranları %4 ile %21 arasında değişmiştir. Laboratuvarların VI sonuçlarıyla uyumu da ciddi farklılıklar göstermiştir (Sandmeyer ve ark 2010). Bu durum, primer/prob seçimi, DNA ekstraksiyon verimliliği, PCR döngü parametreleri, kalite kontrol önlemleri ve sonuç yorumlama eşikleri gibi faktörlerin laboratuvarlar arasında önemli ölçüde değiştiğini kuvvetle düşündürmektedir. Standardizasyon eksikliği, klinisyenlerin seçtikleri laboratuvara bağlı olarak aynı hasta için çelişkili sonuçlar alabilmesine yol açarak teste olan güveni sarsmakta ve tutarlı yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Kit tabanlı PCR teknolojisinin yaygınlaşması bu kalite kontrol endişelerini daha da artırmaktadır (Veir ve Lappin 2010). Bu nedenle, standardize edilmiş ve valide edilmiş test protokollerinin kullanılması büyük önem taşımaktadır.

PCR testinin güvenilirliği ve doğruluğu, örnek alımından sonuç yorumlanmasına kadar birçok faktöre bağlıdır. Örnek toplama tekniği, hem yeterli miktarda viral materyal elde etmek hem de kontaminasyonu en aza indirmek açısından kritik öneme sahiptir. Klinik pratikte en sık kullanılan örnekler konjonktival, korneal ve orofaringeal sürüntülerdir (Najafi ve ark 2014).

Standart PCR'ın aşı suşları ile saha suşlarını ayırt edememesi, özellikle aşılanmış popülasyonlarda şüphe oluşturan bir faktördür. Yakın zamanda aşılanmış bir kedide veya potansiyel olarak daha sonra aşı virusunun latent kalıp reaktif olmasıyla elde edilen pozitif bir PCR sonucu, daha ileri (rutin olmayan) testler yapılmadan kesin

olarak saha tipi enfeksiyona atfedilemez (Gould 2011). Bu belirsizlik, aşılannmış hayvanlarda yorumlamayı ciddi şekilde karmaşılaştırır ve bu durum tezin aşılannmamış kedileri inceleme seçiminin ne kadar isabetli olduğunu destekler, çünkü bu değişken ortadan kaldırılmış olur.

PCR teknolojisi çok küçük miktarlardaki DNA'nın tespit edilmesinde devrim yarattığından, özellikle kontaminasyon (ve yanlış pozitif sonuçlarla) ile ilgili olarak laboratuvar protokollerine yeniden dikkat edilmesi ve bu derece test hassasiyetiyle gerçek bir pozitif sonucun ne anlama geldiğinin gözden geçirilmesi ihtiyacını da beraberinde getirmiştir.

Teorik olarak, yeterince yüksek test duyarlılığının epidemiyolojik yanlış pozitif test sonuçlarına yol açması ve böylece hastalığın teşhisinde katkıda bulunmayan gizli veya çok düşük miktarlarda FHV-1 DNA'sı tespit edildiği için aslında tanı duyarlılığını düşürmesi mümkündür. Örneğin, bir PCR protokolü kullanılarak klinik belirti göstermeyen kedilerin %31'inde FHV-1 tespiti yapılmıştır (Burgesser ve ark 1999).

Primer enfeksiyonu takiben, FHV-1, *Alfaherpesvirusların* karakteristik özelliği olan latentlik durumunu oluşturur. Bu epidemiyolojik özellik, tanısal yorumlama açısından önemli sonuçlar doğurur. Popülasyondaki son derece yüksek seroprevalans %97'lere varan (White ve Holmberg 2016) ve latent taşıyıcılık oranının yüksekliği yaklaşık %80 düzeyindedir (Henzel ve ark 2015). Herhangi bir kedide FHV-1 DNA'sına rastlanmasının istatistiksel olarak oldukça yüksek olduğu anlamına gelir. Bu durum, özellikle hassas PCR yöntemleri kullanıldığında, saptanan viral DNA'nın klinik belirtilerle nedensel bir ilişkisi olup olmadığını belirlemeyi zorlaştırır. Yani, pozitif bir test sonucu, her zaman aktif hastalığı göstermeyebilir; latent virusun varlığını veya subklinik saçılımı da yansıtabilir. FHV-1 tespitinin klinik anlamlılığını değerlendirirken dikkatli olmayı gerektirir.

Trigeminal ganglionlar primer latentlik bölgesi olmakla birlikte, viral DNA'nın kornea gibi nöronal olmayan dokularda da latent veya persistan olarak kalabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Stiles 2014).

Herpesviruslar, konakçıda yaşam boyu kalabilmek için çeşitli immün sistemden korunma yöntemleri geliştirmiştir. FHV-1 de konakçının doğuştan gelen immün yanıtlarından (örneğin, interferon [IFN] yolları) kaçınarak enfeksiyonu

başarıyla kurar ve sürdürür. Viral genler (örn. US3 geni) bu immün modülasyon süreçlerinde rol oynayabilir (Tian ve ark 2018).

Herpesvirus enfeksiyonları litik ve latent olmak üzere iki farklı şekilde seyreder. Bu sebeple, virusun tespiti (örneğin PCR ile) ile klinik hastalık arasındaki korelasyonun, altta yatan mekanizmaya bağlı olarak değişebileceği anlamına gelir. Yüksek viral yükler, akut hastalıkla (örn. şiddetli rinotrakeitis, dendritik ülserler) daha iyi korelasyon gösterebilir. Ancak, stromal keratit gibi kronik immün aracılı durumlarda, düşük seviyelerde viral varlık veya sadece persistan viral antijenler bile hasar verici inflamasyonu sürdürmek için yeterli olabilir. Bu durumda, PCR ile saptanan düşük viral DNA miktarının klinik önemi daha yüksek olabilirken, hızla iyileşen hafif akut konjonktivitli bir kedideki benzer düşük pozitiflik anlamsız olabilir. Dolayısıyla, klinik hastalığın tipi, PCR sonuçlarının yorumlanmasını doğrudan etkiler (Maes 2012).

Primer latentlik bölgesinin trigeminal ganglionlar olması (Maes 2012) ve viral DNA'nın kornea gibi periferik dokularda da bulunabilmesi (Stiles 2014), asemptomatik kedilerde saptanan DNA'nın kaynağının netleştirilmesini güçleştirmektedir (Reubel ve ark 1993). Periferik dokulardaki PCR pozitifliği, ganglionlardan düşük seviyeli reaktivasyonu mu, gerçek periferik latentliği mi veya persistantı mı, yoksa sadece kontaminasyonu mu anlaşılmamaktadır. Bir çalışmada, aktif virus saçılımı olmayan taşıyıcı kedilerin baş bölgesindeki dokularda (trigeminal ganglionlar, optik sinirler, olfaktör bulbular, kornealar) FHV-1 DNA'sı saptanmış, ancak bu doku homojenatlarından enfeksiyöz virus izole edilememiştir (Reubel ve ark 1993). Bu bulgu, PCR ile saptanan DNA'nın her zaman replikasyon yeteneğine sahip veya aktif olarak replike olan virusu temsil etmeyebileceğini, dolayısıyla PCR pozitifliği ile aktif enfeksiyon/hastalık riski arasındaki bağın daha da karmaşık olduğunu düşündürmektedir ve pozitif olan sonuçlanan vakaların yanlış pozitiflik ihtimalinden dolayı klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

PCR testi, viral taşıma ortamına ihtiyaç duyulmadan konjunktival veya korneal sürüntüler ile gerçekleştirilebilir. VI'da olduğu gibi, primer litik hastalıkta oküler sürüntüler farengeal sürüntülerle birlikte gönderilebilir. PCR için örnek alınmadan önce topikal anestezik veya floresein kullanımından tamamen kaçınılmasını veya

sürüntü alınmadan önce oküler yüzeyin iyice durulanması önerilmektedir (Goldschmidt ve ark 2006). Örneklerin laboratuvara uygun koşullarda ve hızla ulaştırılması da DNA'nın bütünlüğünü korumak açısından önemlidir.

PCR testinin performansını etkileyen bir diğer faktör, hedeflenen gen bölgesi ve kullanılan primer/prob setleridir. FHV-1 PCR testlerinde sıklıkla timidin kinaz (TK) geni veya glikoprotein B (gB) gibi korunmuş gen bölgeleri hedeflenir. Ancak, aynı gen bölgesi içinde bile farklı primer ve prob tasarımları kullanılabilir. FHV-1 suşları arasında genel olarak sınırlı olsa da var olan minör genetik varyasyonlar, bazı testlerde primer bağlanma etkinliğini potansiyel olarak etkileyerek duyarlılıkta farklılıklara yol açabilir (Gaskell ve ark 2007, Wang ve ark 2017). Yüksek bağlanma (annealing) sıcaklığı, primer ile hedef şablon arasındaki bağlanma verimliliğini azaltırken; düşük sıcaklık ise reaksiyon sisteminde non-spesifik amplifikasyonlara yol açabilmektedir. Aynı şekilde, primer ve prob konsantrasyonları da qRT-PCR verimliliğini önemli ölçüde etkiler. Düşük konsantrasyonlar amplifikasyonun eksik kalmasına neden olabilirken, yüksek konsantrasyonlar ise reaksiyonun engellenmesine neden olabilir (Cao ve ark 2022). Farklı laboratuvarların farklı yayınlanmış veya kendi geliştirdikleri primer setlerini kullanması, aynı hedef gene yönelik olsalar bile gözlenen laboratuvarlar arası sonuç farklılıklarına katkıda bulunan önemli bir faktördür (Sandmeyer ve ark 2010).

Yüksek duyarlılığın en önemli dezavantajlarından biri, klinik olarak anlamlı olmayan viral DNA'nın saptanması riskidir (Wang ve ark 2017) Bu durum birkaç şekilde ortaya çıkabilir:

Bunlardan biri de kontaminasyondur, PCR'ın temelindeki üstel amplifikasyon süreci, onu kontaminasyona karşı son derece hassas hale getirir. Laboratuvar ortamındaki çok küçük miktarlardaki hedef dışı FHV-1 DNA'sı (örneğin, önceki testlerden kalan amplikonlar, pozitif kontrol materyali veya ortamdaki aerosolize virus partikülleri) yanlışlıkla örneğe bulaşırsa, bu da amplifiye edilerek yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, PCR laboratuvarlarında çapraz kontaminasyonu önlemek için çok sıkı protokollerin (ayrı çalışma alanları, tek yönlü iş akışı, aerosol bariyerli pipet uçları, negatif kontrollerin kullanımı vb.) uygulanması zorunludur (Veir ve Lappin 2010).

Ayrıca Modified Live Vaccine (MLV) aşıları kullanılmışsa, aşı suşuna ait viral DNA MLV aşıları replikasyon yeteneğine sahip virus içerir ve bu viruslarda potansiyel

olarak latent kalıp reaktif olabilir. Standart PCR testleri genellikle aşı suşları ile saha suşlarını ayırt edemez (Gould 2011).

PCR'ın epidemiyolojik sürveyans (popülasyonlardaki prevalansı ve taşıyıcıları belirleme) ile bireysel klinik tanı amaçları arasındaki ayrımı vurgulamak önemlidir (Najafi ve ark 2014). Popülasyon düzeyinde yürütülen çalışmalarda PCR, hastalık yayılımının saptanmasında son derece güçlü ve hassas bir araç olarak öne çıkmaktadır. Ancak, bireysel vakalarda tanı koyma amacıyla uygulandığında, elde edilen sonuçların klinik semptomlar ve diğer tanı yöntemleriyle birlikte dikkatli biçimde yorumlanması gerekmektedir. Kontrol gruplarının dahil edildiği epidemiyolojik çalışmalar, test grubunun karşılaştırılabileceği bir referans popülasyon sağlayarak PCR'ın belki de en önemli rolünü oynar (Nasisse ve ark 1998, Maggs ve ark 1999).

1.9. Koruma Kontrol ve Aşılama

1.9.1. Barınaklar

Feline herpesvirus, kedi barınaklarında sık görülen özel bir sorundur ve enfeksiyonu sınırlamak veya kontrol altına almak için yönetim önlemleri aşılama kadar önemlidir. Yeni katılan kedilerin barınak sakinleriyle bir araya geldiği durumlarda yüksek enfeksiyon oranları ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple kural olarak, ilk karşılaşmada kediler 2 hafta süreyle karantinaya alınmalı ve aynı haneden olmadıkları sürece ayrı tutulmalıdır. Barınak tasarımı ve yönetimi çapraz bulaşmayı önlemeyi amaçlamalı ve yeni kediler mümkün olan en kısa sürede aşılanmalıdır (Thiry ve ark 2009).

Hayvanlar varışta 3 ila 4 hafta boyunca izole edilemediği sürece, paranteral aşıların etkili olması için yeterli zaman olmayabilir. Bu durumlarda, mevcutsa burun içi aşıların kullanılması tavsiye edilebilir; aksi takdirde MLV aşılar tavsiye edilir (Gaskell ve ark 2007).

Akut solunum yolu hastalığı görülürse, FHV ve FCV arasında ayrım yaparak etkenin laboratuvarında tanımlanması, uygun önleyici tedbirlerin tasarlanmasında faydalı olabilir (Thiry ve ark 2009).

1.9.2. Üretim Çiftlikleri ya da Damızlık Kediler

Damızlık kedilerde FHV büyük sorunlara neden olabilir. Enfeksiyon en sık sütten kesilmeden önce, tipik olarak yaklaşık 4-8 haftalıkken, maternal antikorlar azalırken genç yavru kedilerde ortaya çıkar. Virus kaynağı genellikle latent

enfeksiyonu (taşıyıcı durumu) yavrulama ve emzirme stresinin ardından yeniden aktive olan annedir.

Klinik belirtiler şiddetli olabilir ve sıklıkla yavrulardaki tüm yavru kedileri kapsayabilir. Hayvanlar ölebilir veya yavru kediler iyileştikleri durumda rinit ile mücadele etmek zorunda kalabilir. Anne kedilerin aşılınması bu sorunu engellemeyecektir çünkü taşıyıcı olmasının önüne geçilmeyecektir. Bununla birlikte, anneler yüksek antikör titresine sahipse, yavrular kolostrumdaki maternal antikordan faydalanacak ve bu da yaşamın ilk haftalarında koruma sağlayacaktır.

Bu nedenle anne kedilerin aşılınması endike olabilir ve çiftleşmeden önce yapılmalıdır. Gebelik sırasında aşılama sadece bir istisna olarak düşünülebilir. Feline herpesvirus için modifiye canlı aşıları gebe kedilerde kullanım için ruhsatlı değildir ve bu durumlarda inaktive edilmiş bir aşı tercih edilebilir (Thiry ve ark 2009).

Hastalıktan ari bir popülasyona katılan kediler, hastalığı inkübasyon sürecinde olan kedileri tespit etmek için üç hafta boyunca karantinaya alınmalıdır. Bu süre zarfında her kediden haftada en az iki kez sürüntü alınmalı ve FHV-1 varlığı açısından değerlendirilmelidir. Mümkünse virus izolasyonu yerine PCR kullanılmalıdır. Bununla birlikte, sonuçlar negatif olsa bile, daha sonra enfeksiyon kaynağı olabilecek gizli bir FHV-1 taşıyıcısının dahil edilmesi riski hala mevcuttur. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde damızlık grupları virustan ari hale getirmek ve bu durumu korumak zordur. Çoğu durum için tek makul yol, büyük ölçüde anne kedilerin düzenli olarak aşılınmasını sağlayarak, stresi azaltarak, anne kedileri ve yavrularını izole ederek ve yavruları erken yaşta sütten kesmeyi veya daha erken yaşta yavruların aşı takvimlerini başlatarak hastalık kontrolünü sağlamaktır (Dawson ve ark 2001, Gaskell ve ark 2004). Bazı durumlarda, gruptaki kedi sayısını azaltmak gerekebilir (Gaskell ve ark 2007) .

1.9.3. Ev Kedileri

Evcil hayvanlar düzenli olarak aşılmalıdır, ancak yeniden aşılama aralıkları maruz kalma riskine bağlı olarak değerlendirilmelidir. Eğer kedi bir pansiyonda kalıyorsa veya diğer yüksek riskli ortamlara giriyorsa her yıl aşılmalıdır; aksi takdirde ilk yıllık aşidan sonra üç yıllık aşı yeterli olabilir. Bu tür ortamlara maruz kalmayı azaltmak için, ideal olarak sahibi tatil deyken bir arkadaş veya komşu kediyi beslemelidir. Bireysel kediler, taşıyıcılardan maruz kalmayı ve yeniden aktivasyonu önlemek için mümkün olduğunca stresten korunmalıdır (Gaskell ve ark 2007). Ülkemizde evcil kedi sahipleri sokak kedileri ile yakın ilişki kurarlar. Bu yakınlık

böyle bulaşıcı hastalıkların evdeki kedilere bulaşmasına neden olabilir. Ülkemizde ev kedilerine aşılama rapel dozları genellikle yıllık olarak yapılmaktadır.

1.9.4. Pansiyonlar

Pansiyona giren tüm kedilerin güncel bir aşı kaydı olmalıdır. Yatılı bir kedi evine girmek yüksek riskli bir durum olduğundan, yıllık aşılama önerilmektedir. Hızlı korumanın gerekli olduğu durumlarda (örneğin bir hastalık salgını karşısında), bunun mevcut olduğu ülkelerde burun içi aşı yapılabilir; yapılmadığı durumlarda modifiye canlı virus aşıları veya İnaktive bir aşı uygulanabilir. MLV aşı uygulandığında inaktif bir aşıdan daha hızlı yanıt gelişmesi muhtemeldir. Hasta sahiplerinin, intranazal aşıların hafif klinik belirtilere neden olabileceğinin farkındalığı aşı öncesi anlatılmalıdır. Kedi sahipleri hastalık kontrolü için sadece aşılamaya güvenmemelidir, çünkü hastalığın gelişmesi için birkaç faktör rol oynar, bu faktörler hastalığı taşıyan kediler var ise reaktif olması, klinik olarak sağlıklı gözükken kedilerden virus saçılımı olması (latent ve inkübasyon periyodundaki kediler) ve klinik olarak hasta olan kedilerden bulaş ve enfeksiyon gelişebilir. Bu sebeple, enfeksiyonun yayılmasını önlemek ve ortamdaki enfeksiyöz ajanların konsantrasyonunu azaltmak için önlemler alınmalıdır (Gaskell ve ark 2004). Bu tür önlemler karmaşık görünebilir, ancak pratikte uygulanması zor değildir ve bir kedi çiftliğindeki verimliliği gerçekten artırabilir (Gaskell ve ark 2007).

1.9.5. Aşılama

Kedi popülasyonlarında enfeksiyon ve latent enfekte hayvan sayısı yüksek olmaktadır. Buna bağlı olarak virus saçılımı yoğun olabilmektedir. Bu da özellikle saçılımı hızlandırabilecek durumlarda (örneğin, barınak değişikliği veya yavrulama ve emzirme) virusa maruz kalma için birçok risk oluşturur. Bu nedenle, önleme ve kontrol genellikle aşılama ve yönetimden oluşan kombine bir yaklaşım gerektirmektedir (Gaskell ve ark 2007).

Feline herpesvirus aşıları hem antikorları hem de hücresel bağışıklığı uyarak etki eder. Diğer lokalize solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi, klinik belirtilere karşı koruma tam değildir (aşılama kısa bir süre sonra, deneysel enfeksiyona karşı klinik semptomlarda yaklaşık %90 azalma elde edilmiştir). Yüksek viral yük durumlarında ve immün supresyon karşısında daha az koruma beklenir. Aşı korumasından kaçabilecek FHV-1 varyantlarına dair bir kanıt bulunmamaktadır (Gaskell ve ark 2007).

Sahada kullanılan çeşitli FHV-1 aşıları mevcuttur ve bunlar FCV aşılılarıyla birlikte çeşitli şekillerde uygulanmaktadır. Hem MLV aşıları hem de paranteral olarak verilen adjuvanlı inaktive virus aşıları yaygın olarak mevcuttur; bazı ülkelerde intranazal MLV aşıları da kullanılmaktadır. Tüm aşı türleri, daha önce aşıya maruz kalmamış kedilerde hastalığa karşı makul bir koruma sağlamaktadır (Orr ve ark 1978, 1980, Sussman ve ark 1997, Weigler ve ark 1997, Gaskell ve Willoughby 1999, Lappin ve ark 2006).

FHV-1 canlı zayıflatılmış aşısının, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri popülasyonundaki eşzamanlı artışa sebep olması, kapsamlı bir bağışıklık yanıtı oluşturduğunu ortaya koymakta ve hücresel bağışıklığı indüklemedeki etkinliğini doğrulamaktadır. Bu yanıt, FHV-1 enfeksiyonuna karşı enfekte hücrelerin ortadan kaldırılmasında kritik bir rol oynamaktadır (Wu ve ark 2025). Modifiye canlı aşılardan bazı riskleri vardır ve yanlış uygulandığında (örneğin kazara aerosolizasyon veya cilde dökülme) klinik belirtilere neden olabilir. Aşılama sonrası seroloji, korumayı tahmin etmek için sınırlı bir değere sahiptir. Metodolojik sorunlar titre karşılaştırmalarını zorlaştırmaktadır ve serokonversiyon geçirmemiş kedilerin yine de korunduğu tespit edilmiştir. Saha virusuna maruz kalmanın ardından, aşılanmış kediler genellikle antijenle temas sonrası immun sistemi uyarılacağı için, humoral immunité veya antikorlarda artış gözlenebilir (Lappin ve ark 2002, Mouzin ve ark 2004).

FHV-1 antijeni içeren karma aşılar genellikle güvenlidir ve kullanımlarını takiben ara sıra hafif geçici klinik belirtiler görülebilmeye rağmen, çoğu durumda bunun FHV-1'den mi yoksa FCV bileşeninden mi kaynaklandığı net değildir (Gaskell ve ark 2002). Bir FHV-1 aşı şusunun deneysel olarak derialtı yolla uygulanmasının ardından hafif geçici belirtiler bildirilmiştir (Kruger ve ark 1996) ve geleneksel olarak zayıflatılmış FHV-1 aşılarının çoğu, yanlışlıkla oro-nazal yolla uygulandığında hastalık oluşturma kapasitesini korumaktadır (Gaskell ve Wardley 1978, Povey ve Wilson 1978, Kruger ve ark 1996). Bu nedenle, kedinin enjeksiyon bölgesini yalamamasına ve veteriner hekimin şırınga ile aşığı aerosol haline getirmemesine dikkat edilmelidir. Bu tür durumların daha fazla araştırılması için, aşı ve saha virusları arasında ayırım yapılmasını sağlayacak güvenilir bir moleküler tiplendirme sistemine veya alternatif olarak marker aşılara sahip olmak yararlı olacaktır. Ancak böyle bir sistem şu anda mevcut değildir. İntranazal MLV aşısı daha iyi koruma sağlar, ancak genellikle geçici hapsırma ve bazen diğer klinik belirtiler gibi bazı hafif yan etkilere neden olur (Orr ve ark 1980, Lappin ve ark 2006). Bununla birlikte, intranazal aşılar,

2 gün sonra kısmi koruma ve 4 ve 6 gün sonra anlamlı koruma ile hızlı koruma başlangıcı için yararlıdır (Cocker ve ark 1984,1986, Lappin ve ark 2006). Barınaklara girişte paranteral aşı ile birlikte kullanılan intranazal aşilar, bu tür kuruluşlarda üst solunum yolu hastalığının şiddetini azaltmıştır (Edinboro ve ark 1999) Ayrıca, bazı parenteral aşiların yavruların korunmasında rol oynayan ve anneden gelen antikörlara rağmen erken yaşlarda da etkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Gaskell 1985, Johnson ve Povey 1985, Dawson ve ark 2001).

İnaktive adjuvanlı aşilar oldukça etkili olabilir ve modern adjuvanlar immünite artışında yol oynayabilmektedir. Bununla birlikte, adjuvanlı aşilar, MLV aşilarına kıyasla önemli ölçüde daha yüksek oranda enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarına neden olmaktadır, ancak bu oranın düşük olduğu bildirilmektedir (Gaskell ve ark 2002). Çok nadiren, özellikle alüminyum bazlı adjuvanların kullanımını takiben enjeksiyon bölgesinde sarkomlar gelişebilir (Macy 1999, Morrison ve Starr 2001, Gaskell ve ark 2002) İnaktive aşilar virusun latent olduğu gruplarda faydalıdır çünkü yayılma veya virulansa geri dönme riski yoktur. Bazı inaktive aşilar kullanım için lisanslıdır ve gebelik sırasında aşılama, anneye ait antikörları artırarak yavru kedilerin korunmasına yardımcı olabilir (Iglauer ve ark 1989).

FHV-1 aşiları için bağışıklık süresi konusu, kediler için uygun aşılama aralıklarını belirlemesi açısından pratik öneme sahiptir. Geleneksel olarak, aşılama yılda bir kez yapılmaktadır ve AB'de bu hala aşılama tavsiyesidir. Ancak ABD'de, çeşitli bilimsel otoriteler tarafından aşılama kılavuzları önerilmektedir ve büyük ölçüde aşıya bağlı sarkomlar gibi yan etkilere ilişkin endişeler nedeniyle, ilk yıllık aşılama sonrası üç yıllık aşılama önerilmektedir (Rodan ve ark 2001, Richards ve ark 2006). Hem ABD'de hem de AB'de, belirli bir hayvan için en uygun aşılama stratejisini belirlemek için bireysel bir risk-fayda değerlendirmesi yapılması da önerilmiştir (Rodan ve ark 2001, Gaskell ve ark 2002, Richards ve ark 2006), (AB kılavuz notu EMEA/CVMP/205/03). Bu nedenle, daha önce düşük maruz kalma riski olan kedilerin, örneğin bir pansiyon veya kurtarma barınağı gibi yüksek riskli bir gruba girmesi durumunda, yıllık aşılamanın hala uygun olduğu düşünülebilir. Aşılama aralığının artırılmasına yönelik eğilime rağmen FHV-1 aşılmasını takiben bağışıklık süresine ilişkin bilgiler nispeten sınırlıdır. Kedilerin çoğunluğu modifiye canlı veya inaktive FHV-1 aşilarının kullanımını takiben bir kısmı ilk aşılama sonrası 3 ay içinde uyarım gerçekleşse bile yada hastalığa karşı korunmuş olsa da hafif belirtiler göstereceklerdir (Bittle ve Rubic 1974, Scott 1977, Orr ve ark 1978, Wilson ve ark

1983, Johnson ve Povey 1985). Bununla birlikte, aşılama aralığı arttıkça koruma seviyesi azalsa da, genel klinik semptomlarda kontrollere kıyasla aşılananlarda genellikle önemli bir azalma görülebilmektedir. Bu nedenle, inaktive aşı ile yapılan çalışmalarda, göreceli etkinliğin birincil aşılamadan kısa bir süre sonra %95'ten 7,5 yıl sonra %52'ye düştüğü gösterilmiştir (Povey ve ark 1980, Scott ve Geissinger 1999).

Dünya Küçük Hayvan Veterinerleri Birliği (WSAVA -World Small Animal Veterinary Association) zorunlu aşılar (tüm kediler için gerekli olan ve hayati önem taşıyan) içerisinde tanımladığı FHV-1'i, inaktif ve modifiye canlı virus (MLV) aşılarının üçlü bir kombinasyonuna dahil etmiş, yavru kedilerin 6-8 haftalıkken FHV-1 ile aşılanmasını, 2-4 hafta sonra en az bir doz daha aşılanmasını ve ardından yıllık aşı yapılmasını önermiştir (Squires ve ark 2024).

WSAVA 2024 Aşı Rehberi'ne göre, özellikle kedi üst solunum yolu hastalıklarına karşı yapılan aşılar, hayvanları hastalanmaktan korumada çok etkili olsalar da, patojenle enfekte olmalarını ve taşıyıcılığı tamamen engelleyemediğini ancak bu durumun, aşılamamanın gereksiz olduğu anlamına gelmeyip, şiddetli hastalık tablolarını önlediği için hayati öneme sahip olduğunu vurgulamaktadır (Squires ve ark 2024).

Virus nötralizasyon (VN) testi gibi laboratuvar testleri, bağışıklık korumasının seviyesini anlamak için faydalı olabilir. Ancak, FHV-1 enfeksiyonunda durum farklıdır. Çünkü kedilerde VN antikor seviyeleri genellikle çok düşük olabilir, hatta bazen tespit edilemeyebilir. Ayrıca, korumada sadece antikorlar değil, hücre aracılı bağışıklık da önemli bir rol oynar. Bu nedenlerle, antikor testleri tek başına, bir kedinin FHV-1 ile karşılaştıktan sonra hastalanıp hastalanmayacağını veya hastalığın ne kadar şiddetli olacağını kesin olarak tahmin etmek için yeterli değildir. Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışma, tespit edilebilir FHV-1 antikorlarına sahip kedilerin çoğunda (VN antikorları için %91; ELISA için %90,5) kontrollere kıyasla klinik belirtilerde %50'den fazla azalma olması bakımından makul bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, tespit edilebilir VN antikoru bulunmayan üç kediden ikisinin hastalığa duyarlı olduğu bildirilmiştir (Lappin ve ark 2002).

1.10. Tedavi

1.10.1. Destekleyici Tedavi

Birçok viral enfeksiyonda olduğu gibi, destekleyici tedavi önerilmektedir. Solunum yollarına iyi nüfuz eden geniş spektrumlu antibiyotikler, ikincil bakteriyel enfeksiyonları önlemek için tüm akut vakalarda uygulanmalıdır (Maes 2012).

Akut üst solunum yolu hastalığı vakalarında sekonder bakteriyel enfeksiyonun kontrolüne yardımcı olmak için geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin kullanılması savunulmaktadır. Kediler 4 ila 5 gün sonra tekrar muayene edilmeli ve gerekliyse bakteri kültürü ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. İyi bir hasta bakımı esastır ve hafif vakalarda genellikle en iyisi evde sahibi tarafından verilmesidir (Gaskell ve ark 2007).

Enfekte kediler koku alma duyularının kaybı veya daha az yaygın olarak ağız boşluğunda ülserlerin varlığı nedeniyle iştahsızlık geliştirdiğinden, lezzetli ve aromalı yiyeceklerin alınması da önemlidir. Şiddetli klinik belirtileri olan kedilerde, tercihen intravenöz olarak sıvıların, elektrolitlerin ve asit-baz dengesinin yeniden sağlanması gerekir. Nazal dekonjestanlar, mukolitik ilaçlar ve serum fizyolojik ile nebulizasyon klinik belirtileri iyileştirebilir. Göz damlaları veya merhemleri kullanıldığında günde birkaç kez uygulanmalıdır (Maes 2012).

1.10.2. Klinik Hastalığın Şiddeti

Bazı vakalarda, özellikle yeniden ortaya çıkan hastalıkta, klinik belirtiler nispeten hafiftir. Bu durumlarda hastalık genellikle kendi kendini sınırladığından tedavi her zaman gerekli olmayabilir. Çevresel stresin azaltılması, yeniden ortaya çıkan hastalık için özellikle önemli bir yönetim stratejisidir. Aşırı ilaç tedavisi bazı kedilerde önemli bir stres kaynağı olabilir ve sadece tedavi rejiminin azaltılması veya durdurulması birçok vakada konakçı bağışıklık sisteminin viral reaktivasyonu baskılamasına izin vermek için yeterli olabilir (Gould 2011).

1.10.3. Finansal Hususlar ve Sahip/Hasta Uyumu

Antiviral ilaçlar pahalı olabilir ve topikal formülasyonların çoğu maksimum etkinlik için sık uygulama gerektirir. Açıkçası bunlar, terapötik karar verme üzerinde etkili olacak iki faktördür (Gould 2011).

1.10.4. Antiviral Tedavi

Antiviral tedavi, topikal veya sistemik olarak uygulanan antivirallerden veya yardımcı tedavilerin kullanımından oluşur (Gould 2011). FHV-1 keratitinin mevcut

tedavisi bu nedenle nükleozid analoglarının topikal kullanımına dayanmaktadır. Trifluridin, idoksuridin, vidarabin ve daha az ölçüde asiklovir, FHV-1 oküler hastalığı için olası topikal tedaviler olarak önerilmiştir, ancak büyük ölçekli klinik çalışmaların yokluğunda etkinliği tespit etmek zordur. (Stiles 1995,2003, Collins 2002,)

Feline herpesvirus-1 kaynaklı oküler lezyonların tedavisinde asiklovirin etkinliği konusunda literatürde farklı bulgular mevcuttur. Bazı erken invitro çalışmalar, asiklovirin FHV-1'e karşı vidarabin, idoksuridin ve trifluridinden gibi diğer antiviral ajanlara kıyasla daha düşük bir etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir (Nasisse ve ark 1989). Hatta bir dizi deneysel çalışma asiklovirin in vitro koşullarda FHV-1 üzerinde etkisiz kaldığı raporlanmıştır (Nasisse ve ark 1989, Maggs ve Clarke 2004). Bununla birlikte, bu in vitro bulgulara rağmen, asiklovirin klinik kullanımı tamamen göz ardı edilmemiştir. Örneğin, alfa interferon ile kombine edildiğinde asiklovirin in vitro antiviral aktivitesinin önemli ölçüde arttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (Weiss 1989). Daha da önemlisi, in vitro ortamdaki zayıf etkinliğine tezat oluşturacak şekilde, herpetik keratitli kedilerde yapılan prospektif bir klinik çalışma umut verici sonuçlar sunmuştur. Bu çalışmada, günde beş kez topikal olarak uygulanan %3'lük asiklovir formülasyonunun klinik olarak etkili olduğu ve bu etkinliğin, yüksek topikal ilaç konsantrasyonunun oküler yüzeyde yeterli bir antiviral etki sağlamasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Williams ve ark 2005). Dolayısıyla, sık uygulama yapıldığında asiklovirin FHV-1 kaynaklı konjonktivit ve keratit üzerinde bazı yararlı klinik etkiler gösterebileceği düşünülmektedir.

Gansiklovir yakın zamanda İngiltere'deki eczanelerden jel formunda temin edilebilir hale gelmiştir (Virgan; Théa). İn vitro çalışmalar FHV-1'e karşı iyi bir etkinliğe işaret etmektedir, bu nedenle kedilerde klinik çalışmalar henüz eksik olsa da bu ilaç umut verici bir tedavi seçeneğidir (Gould 2011). Bu etkene sahip ilacın ülkemizde de satışa çıkmasıyla klinisyen veteriner hekimler tarafından oldukça tercih edilmektedir.

1.10.5. İnterferonlar

İnterferonlar (IFN'ler) viral enfeksiyona yanıt olarak konak hücreler tarafından salınan sitokinlerdir ve geniş kapsamlı antiviral aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir (Katze ve ark 2002). İnterferonlar iki geniş gruba ayrılır: tip I interferon alfa, beta ve omega (IFN- α , IFN- β , IFN- ω) içerir ve viral enfeksiyonu takiben çoğu hücre tipi tarafından üretilebilir; tip II interferon ise gama interferon (IFN- γ) ile temsil edilir ve yalnızca doğal öldürücü hücreler, CD4+ yardımcı hücreler ve CD8+

sitotoksik T hücreleri dahil olmak üzere bağışıklık sisteminin belirli hücreleri tarafından üretilir.

IFN- ω 'nın kedilere oral yolla uygulanmasının ardından konjunktival hücrelerde azalma görülmüştür. Bu durum, oral yolla verilen IFN- ω 'nın göz dokuları üzerinde tedavi edici bir etkisi yok gibi görünmektedir. Bu nedenle göz yüzeyiyle ilgili hastalıkların tedavisinde bu uygulama şekli etkisiz olabileceği anlamına gelmektedir (Bracklein ve ark 2006).

Özellikle FHV-1 oküler hastalığının tedavisinde IFN kullanımına ilişkin olarak, in vitro çalışmalar hem rekombinant insan IFN- α hem de kedi IFN- ω için anti-FHV-1 aktivitesi göstermiştir, bu da in vivo denemelerin gerekli olduğunu düşündürmektedir. Ancak bugüne kadar bu tür klinik çalışmalar sınırlı ve çelişkilidir (Weiss 1989, Sandmeyer ve ark 2005, Siebeck ve ark 2006).

1.10.6. L-Lizin

L-lizinin FHV-1 replikasyonu üzerindeki etkisi son zamanlarda hem in vitro hem de deneysel kedi çalışmalarında araştırılmıştır (Maggs ve ark 2000,2003, Stiles ve ark 2002). L-lizin, insan herpes simpleks virusu ve FHV-1 replikasyonu için gerekli olduğu gösterilen bir arjinine karşı antagonisttir (Maggs ve ark 2003). Bu nedenle L-lizin ile tedavi viral protein sentezini azaltır ve hem insan herpes virusu hem de FHV-1 enfeksiyonuna karşı bir miktar inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. L-lizin ile oral takviye, primer enfeksiyondan önce uygulandığında deneysel olarak indüklenen FHV-1 konjunktivitinin şiddetini (Stiles ve ark 2002). ve yeniden barındırma ile indüklenen latent enfeksiyonun yeniden etkinleşmesi ile ilişkili saçılma ataklarının sayısını azaltmaktadır (Maggs ve ark 2003). Bu nedenle, akut hastalığın erken dönemlerinde veya stres zamanlarında hastalığın şiddetini ve virus saçılmasını azaltmanın bir yolu olarak kullanılabilir (Maggs 2005) (Stiles 2003). Diyetle lizin takviyesinin kedi gruplarında etkili olmadığına ve belki de intravenöz uygulamanın gerekli olduğuna dair kanıtlar vardır (Maggs ve ark 2007)

1.10.7. Laktoferrin

Laktoferrin memelilere ait demir bağlayıcı bir glikoproteindir. Potansiyel olarak FHV-1'in hücrel reseptörüne bağlanması ve/veya duyarlı hücrelere viral penetrasyonuna müdahale etmesinin bir sonucu olarak FHV-1 replikasyonunu in vitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (Maes 2012).

1.10.8. Probiyotikler

Enterococcus faecium SF68 oral uygulamasının bazı kedilerde (tedavi grubunda) CD4⁺ lenfosit yüzdesi anlamlı düzeyde daha yüksek bulmuşlardır. Ancak, gruplar arasında diğer özgül ya da özgül olmayan bağışıklık parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Veir ve ark 2007). İlerleyen yıllardaki yapılan farklı bir çalışmada ise SF68 ile takviye edilen kedilerde, FHV-1'e karşı serum IgG antikor yanıtlarında ve FHV-1 antijenlerine karşı lenfosit yanıtlarında tespit edilebilir bir artış gözlemlenmemiştir. Bu takviyenin FHV-1 e karşı faydasını değerlendirilebilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu ileri sürülmektedir (Lappin ve ark 2009).

Ülkemizde kedilerde solunum sistemi enfeksiyonlarının çok yaygın olarak gözlemlendiği düşünülmektedir. Bu enfeksiyonların etiyolojilerinin araştırıldığı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada kedilerde yaygın olarak gözlemlenen solunum sistemi enfeksiyonları arasında FHV-1'in rolünün tanısal açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bununla birlikte veteriner kliniklerinde son yıllarda birçok viral etkenin teşhisinde hızlı test kitlerinin kullanımı artmaktadır. Ancak FHV-1 teşhisinde kullanılan hızlı test kitlerinin güvenilirliği konusundaki bilgiler oldukça azdır. Planlanan bu çalışmada, solunum yolu enfeksiyonu klinik belirtileri gösteren ve FHV-1'e karşı aşı uygulaması yapılmamış kedilerden alınan örneklerde FHV-1 enfeksiyonu varlığının hızlı test ve PCR ile tespiti, hayvanlarda gözlenen semptomlar ile yaş cinsiyet gibi kriterlerle ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca aşılanmamış ve klinik olarak sağlıklı görünen hayvanlarda, latentliğin bir göstergesi olarak kabul edilen FHV-1'e özgül seropozitivite oranlarının ELISA ile ortaya konulması hedeflenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Etik kurul Onayı

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu Yönergesi doğrultusunda uygun bulunmuş olup, 03.12.2021 tarihli ve 2021/130 numaralı kurul kararıyla onaylanmıştır.

2.2. Araştırmada Kullanılan Örnekler

Bu araştırmada, klinik olarak burun akıntısı, göz yaşı akıntısı ve hapşırma şikayetleri ile gelen 45 farklı kediden (25 erkek, 20 dişi) Feline herpesvirus 1'e yönelik antijen tespiti için oküler/nazal svap örnekleri alındı.

Ayrıca hastalığın bölgedeki prevalansının tespiti amacıyla İstanbul Anadolu yakasında özel veteriner kliniklerine gelen daha önce hiç FHV-1 aşı uygulaması yapılmamış, klinik olarak sağlıklı görünen 92 farklı kediden serum örnekleri toplandı.

2.3. Svap Numunelerinin Hazırlanması

Klinik olarak gözyaşı akıntısı (Şekil 2.1), burun akıntısı ve hapşırma semptomları ile gelen aşı olmamış kedilerden alınan 45 farklı oküler/nazal svap örneği numune saklama tüplerine alındı. Tüplere 1ml antibiyotikli PBS eklenerek oda sıcaklığında 20-30 dk kadar bekletildikten sonra PCR için çalışılmak üzere -80 °C derin dondurucuda muhafaza edildi. PCR çalışmasında kullanılacak pozitif kontroller İstanbul Vetlab Veteriner Laboratuvar'ından temin edildi. Hızlı test kiti için alınan svap örnekleri ise anında test prosedürüne uygun bir biçimde hazırlandı. Uygulama sırasında kullanılan materyaller çevreye herhangi bir zarar vermeden uzaklaştırıldı.



Şekil 2.1. Gözyaşı akıntısı gözlenen bir kedi (Uğur BAĞRIAÇIK, Ataşehir 2024).

2.4. PCR Uygulaması

PCR uygulamasında, ekstraksiyon ile elde edilen DNA'ların uygun ısı ve süre döngüsünde PCR işlemine tabi tutularak ürünlerin jel elektroforezde yürütülmesi sonucu gelişen bantların incelenme amaçlanmıştır.

DNA Ekstraksiyonu

PCR için ekstraksiyon aşamalarında kullanılan malzeme listesi;

1. Poly A
2. Binding buffer
3. Proteinase K
4. Removal buffer (siyah)
5. Wash solution (yıkama solüsyonu, mavi)
6. Elution buffer
7. Örnek numune (svap)
8. Nükleaz içermeyen 1,5 mL mikro santrifüj tüpleri
9. 2 mL eppendorf tüpleri
10. High pure filtre tüpleri (spin kolon içeren)
11. Mikrosantrifüj cihazı (8000 ve 13000 rpm kapasitesinde)
12. Vorteks cihazı

13. Isıtıcı blok veya inkübatör (72 °C için)
14. Mikropipetler (2–20 µl, 20–200 µl, 100–1000 µl)
15. Uygun hacimli pipet uçları (steril, filtreli)



Şekil 2.2. DNA ekstraksiyonu hazırlık aşaması (Uğur BAĞRIAÇIK, Ataşehir 2024).

Çalışma süresince toplanan svap numuneleri PCR analizi için ekstraksiyon işlemine tabi tutuldu. Ekstraksiyon işlemi Roche High Pure Viral Nucleic Acid Kiti (11858874001 Roche, Almanya) kullanılarak, aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi;

1. Çalışılacak her bir numune için 4 µl Poly A ve 200 µl binding buffer karışımı çalışma solüsyonu olarak hazırlandı.
2. Nükleaz içermeyen 1.5 ml mikro santrifüj tüpüne 200 µl örnek alınan numuneden, 200 µl çalışma solüsyonundan eklendi ve vorteks ile 1 dk karıştırıldı. Bu işlemin ardından 50 µl proteinaz K, vorteks ile karıştırılan 400 µl karışımın üzerine eklendi. Karışım yeniden 1 dk vortekslendi.
3. Vorteks işleminin ardından karışım 72 °C 'de 10 dk inkubasyona bırakıldı.
4. İnkubasyon işlemi ardından 100 µl Binding buffer eklendi ve High pure filtre tüpe aktarıldı ve pipetasyon işleminden sonra 8000 rpm de 1 dk santrifüj edildi.

5. Santrifüj sonrası yeni bir high pure filtre tüpe alındı ve üzerine 500 µl removal buffer (siyah) eklendi ve 8000 rpm de 1 dk santrifüj edildi.
6. Yeni bir high pure filter tüpe alındı ve 450 µl yıkama solüsyonu(mavi) eklendi. 8000 rpm de 1 dk santrifüj edildi.
7. Santrifüj sonrası yeni bir high pure filtre tüpe alındı ve üzerine 450 µl yıkama solüsyonu eklendi ve yeniden 8000 rpm de 1 dk santrifüj edildi.
8. Yeni bir high pure filter tüpe alındı ve 13000 rpm’de 10 sn santrifüj edildi.
9. Santrifüj sonrasında 2 ml’lik eppendorf tüpüne alındı. 50 µl elution buffer eklendi ve 8000 rpm de 1 dk santrifüj edildi.
10. Elüsyon sonrasında elde edilen DNA’lar PCR analizinde kullanılmak üzere -20 °C’de saklandı.

PCR Analizi

PCR analizi için kullanılan malzemeler;

1. Mastermix (High Pure Viral Nucleic Acid Kit, Roche).
2. DNA polimeraz enzimi (kit içeriğinde veya ayrı).
3. DNase free su.
4. DNA örnekleri (önceden ekstrakte edilmiş, -20 °C’de saklanmış).
5. Pozitif kontrol.
6. PCR tüpleri (0.2 mL).
7. Mikropipetler (2–20 µL, 20–200 µL).
8. Steril, filtreli pipet uçları.
9. Vorteks cihazı.
10. Mikrosantrifüj veya mini spin santrifüj.
11. Konvansiyonel PCR cihazı (termal sikler).
12. High Pure Viral Nucleic Acid Kit (Roche, Katalog No: 11858874001).

Ekstraksiyon sonucu numunelerden elde edilen DNA ürünleri konvansiyonel PCR işlemine alındı. PCR işlemi esnasında FHV-1 timidin kinaz genini tanımlayan primer çiftleri kullanıldı (Reubel ve ark 1993).

Tablo 2.1. Araştırmada kullanılan PCR primerleri.

F1: 5' –GACGTGGTGAATTATCAGC – 3'	287 Bp
R1: 5' –CAACTAGATTTCCACCAGGA – 3'	287 Bp
F2: 5' –GCATTTACATAGATGGTGCCT – 3'	383 Bp
R2: 5' –ATATCTTGCG AGTGGGAAACAG – 3'	383 Bp

Kit içerisinde belirtildiği gibi, her bir numune için 25 µl mastermix, 4 µl enzim, 2 µl forward 1 , 2 µl reverse 1, 12 µl DNase free su eklendi ve PCR cihazına yerleştirildi.

PCR Isı Döngüsü

Tablo 2.2. PCR Isı Döngüsü.

PCR Isı Döngüsü	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
1. cDNA	60 °C	15 dakika	
2. Başlangıç denatürasyonu	98 °C	30 saniye	
3. Denatürasyon	98 °C	10 saniye	
4. Bağlanma	54°C	20 saniye	35
5. Uzatma	72 °C	30 saniye	
6. Son uzatma	72 °C	2 dakika	
7. Bekleme	4°C	∞	

PCR Ürünlerinin Elektroforezi

Numunelerimizden elde edilen PCR ürünlerinin değerlendirilmesi için jel elektroforez tekniğinden yararlanıldı. Bu işlem esnasında kullanılan malzemeler aşağıda sıralanmıştır;

1. Tris-Base.
2. Borik asit.
3. EDTA-Na₂.
4. Distile su.
5. Agarose (Vivantis, Malaysia).

6. Ethidium bromide (EtBr).
7. DNA ladder (1000 bp).
8. Gel loading solution (Sigma, Almanya).
9. Pozitif kontrol DNA.
10. Negatif kontrol (örn. nükleaz içermeyen su).
11. PCR ürünleri.
12. DNase ve RNase free eppendorf tüpleri.
13. Agaroz jel kalıbı (jel döküm kalıbı ve tarak).
14. Mikropipet uçları (filtreli, steril).
15. Tek kullanımlık eldiven (nitril veya lateks).
16. UV koruyucu gözlük veya yüz siperi.
17. Mikropipetler (2–20 µL, 20–200 µL).
18. Mikrodalga fırın.
19. Su banyosu veya sıcak plak (65–70 °C'ye kadar).
20. Elektroforez tankı (Serva Blue Marine 100).
21. Güç kaynağı (Serva Blue Power Plus).
22. UV transilluminatör (UVP Inc.).

Jel elektroforez işlemi;

- 5xTBE; 54 g Tris-Base, 27.5 g borik asit ve 4.65 g EDTA-Na2 1 l distile su ile tamamlandı
- Tampon solüsyonunun 1/10'luk sulandırması (0.5xTBE) içinde %1'lik agarose (Vivantis, Malaysia) hazırlandı.
- Mikrodalgada (360°C'de 3 dk) çözündürüldü.
- 65–70°C'ye kadar soğutulacak agarose jel içine EtBr (100 ml için 10 µl EtBr) ilave edildi.

- Agaroze jel yatağı elektroforez tankına (Serva, Blue Marine 100, Almanya) yerleştirildi.
- Pozitif ve negatif kontrol de dahil olmak üzere PCR ürünlerinin de bulunduğu DNase ve RNase free eppendorf tüplerine gel loading solution (Sigma, Almanya)'dan konularak pipete edildi.
- Agaroze jeldeki ilk göze 1000 base pair (bp)'lik DNA ladder 2. göze pozitif kontrol, 3. göze negatif kontrol ve takiben sırasıyla PCR ürünlerinden konuldu.
- Elektroforez tankının (Serva Electrophoresis GmBH, Heidelberg, Carl-Benz, Almanya) kapağı kapatılarak güç kaynağı (Serva, Blue Power Plus) ayarlandı ve 45 dk jelde (-)'den (+)'a giden elektrik akımında numuneler yürütüldü. Bu süre sonunda örnekler jel transilluminatör (UVP Inc., Upland CA, ABD) altında incelendi. Gelişen bantlar değerlendirilerek fotoğrafları kaydedildi.

2.5.Hızlı Test Kiti Uygulaması

Solunum yolu enfeksiyonu klinik belirtileri gösteren kedilerden, test kiti içerisinde steril swaplar aracılığıyla oküler-nasal sürüntüler alındı.

Alınan swap sürüntülerinin pamuk ucu test tüpünün tabanına değecek şekilde yerleştirildi ve yanlara ve dip tarafa doğru bastırılarak en az 8-10 kez döndürüldü.

Swap test tüpünden dışarı doğru çıkartılırken tüpün duvarlarına doğru sürtülerek, tüp içerisine süzdürme işlemi yapıldı.

Swap biyolojik atık toplama kaplarına atılarak uzaklaştırıldı.

Tüp içerisinde hazırlanan çözelti 1 dk kadar bekletildi. Tek kullanımlık damlalık aracılığıyla tüp içerisinden alınan çözelti, test kasetinin numune ekleme haznesine 4 damla olarak damlatıldı.

Test sonucu 5-10 dk içerisinde yorumlandı.

2.6.Serum Numunelerinin Hazırlanması

Klinik olarak solunum sistemi hastalıkları semptomları göstermeyen sağlıklı, önceden FHV-1 aşı uygulaması yapılmamış, klinik olarak sağlıklı görünen kedilerin vena cephalica'sından steril enjektör yardımı ile katkısız cam tüplere alınan kanlar 60-120 dakika oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldı.

Daha sonra pıhtılaşılan kanlar 2500 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrasında serumlar mikropipet yardımı ile 2 ml’lik eppendorf tüplerine aktarıldı ve -20 °C ‘de muhafaza edildi.

2.7.ELISA

Buzdolabında 2-8 °C arasında muhafaza edilen ELISA kiti FHV IgG Antibody ELISA Kit KE0019 NBgen) teste başlamadan en az 30 dk öncesinde oda sıcaklığında bekletildi.

ELISA için hazırlanacak seyreltilmiş numuneler 2 ml serum 198 ml sample buffer (1/99 oranında) olacak şekilde hazırlandı.

100 µl pozitif kontrol, 100 µl negatif kontrol 2’şer farklı kuyucuğa eklendi. Diğer 92 kuyucuğa seyreltilen numuneler 100 µl olacak şekilde eklendi.

ELISA pleytinin kapağı kapatılarak 37°C de 30 dk inkubasyona bırakıldı.

İnkubasyondan alınan pleyt her seferinde 300 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 5 kez yıkandı ve 100 µl enzim konjugat eklendi.

ELISA pleyti’nin yeniden kapağı kapatılarak 37°C de 30 dk inkubasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yıkama işlemi tekrarlandı. Her bir kuyucuğa 100 µl substrat eklenerek yeniden pleyt 37°C de 10 dk inkubasyona bırakıldı. Bu aşamanın sonrasında kuyucuklarda renk değişimi gözlenmeye başlandı.

Kuyucukların her birine 50 µl stop solüsyonu eklenerek maviden sarıya doğru renk değişimi gözlemlendi.

Pleyt ELISA okuyucusuna yerleştirilerek 450 nm dalga boyunda okutuldu ve sonuçlar kaydedildi.

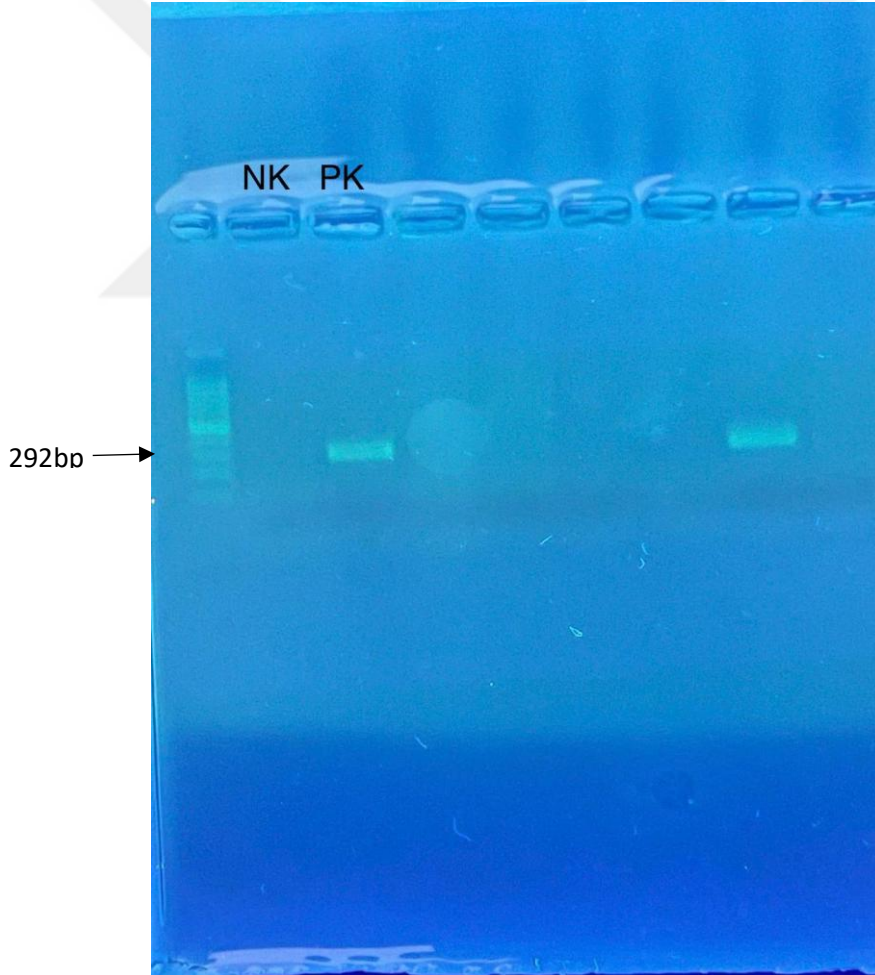
$S/P = (\text{Mean OD of Sample} - \text{NC}) / (\text{PC} - \text{NC})$ formülü kullanılarak sonuçlar tablo haline getirildi.

$S/P \geq 0,3$ pozitif olarak, $S/P \leq 0,3$ negatif olarak yorumlandı.

3. BULGULAR

3.1.PCR Sonuçları

Toplam 45 svap örneği PCR yöntemi ile incelenmiş ve 17 örnekte antijen varlığı yönünden pozitif sonuç elde edilmiştir. PCR sonuçlarına göre FHV-1 genetik materyalinin varlığı %38 (17/45) olarak belirlenmiştir. Pozitif sonuçların % 59'nun erkek (10/17), %41'nin (7/17) dişi hayvanlara ait olduğu saptanmıştır. Pozitif sonuçların 1 yaş altı kedilerde görülme oranı %65 (11/17) olarak belirlenmiştir. PCR testinde pozitif olarak belirlenen 17 adet örneğin alındığı hayvanlarda semptom dağılımı şu şekildedir; 11 hayvanda göz yaşı akıntısı, 16 hayvanda burun akıntısı, 10 hayvanda ise hapşırma, 10 hayvanda göz yaşı ve burun akıntısı bir arada, 6 hayvanda göz yaşı ve burun akıntısı ile birlikte hapşırma semptomu da tespit edilmiştir.

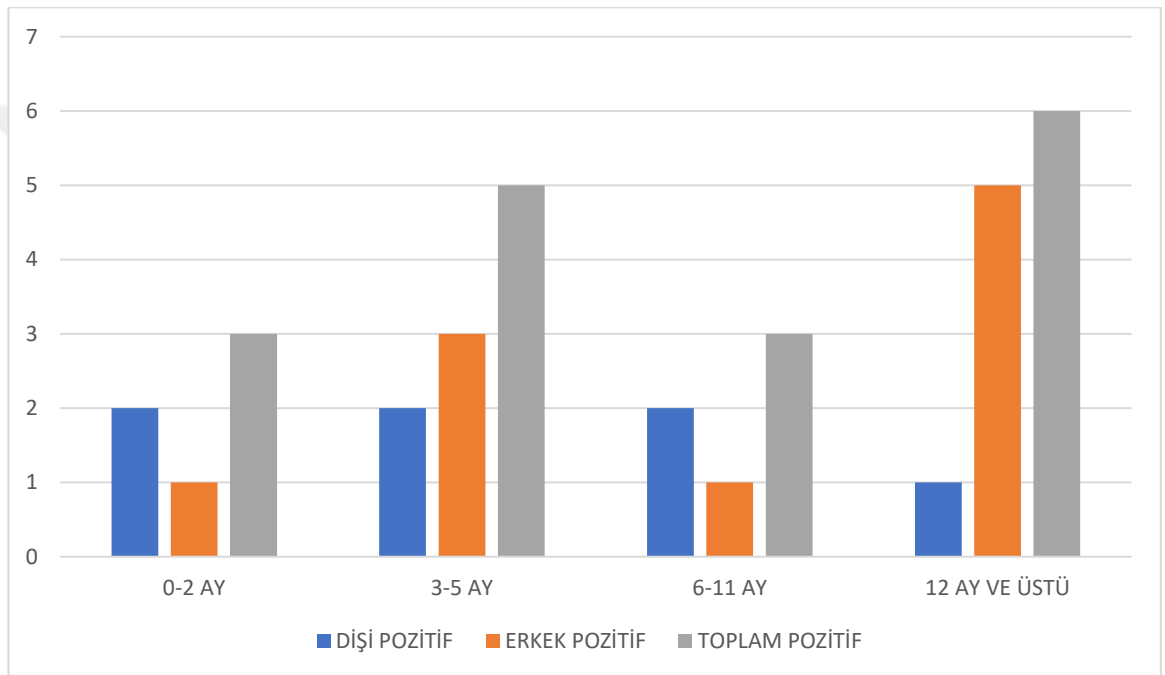


Şekil 3.1. PCR örneklerinin %1'lik agarose jelde görünümü.

Tablo 3.1. PCR sonuçları.

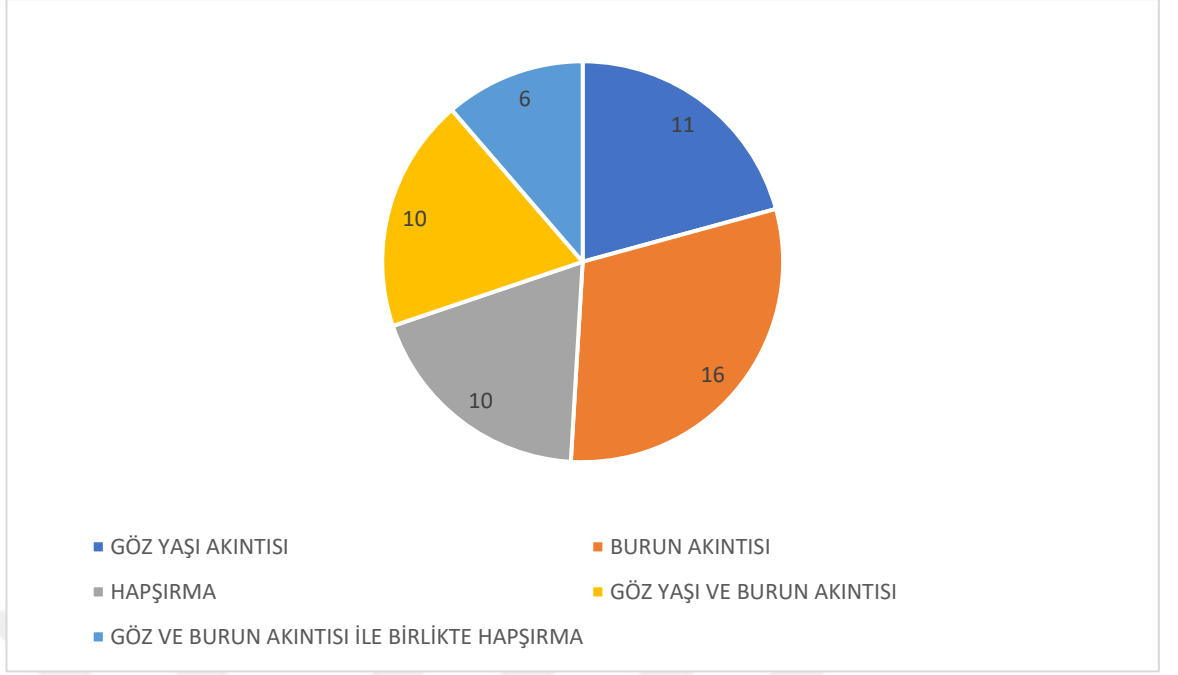
Ö.No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
F1R1'	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+
F2R2'	+	?	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+
Ö.No.	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
F1R1'	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
F2R2'	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Ö.No.	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
F1R1'	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-
F2R2'	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-

("+" ile işaretlenen örnekler pozitif sonuçları, "-" ile işaretlene örnekler negatif sonuçları ifade etmektedir.)



Grafik 3.1. PCR pozitif sonuçların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.

Pozitif sonuçların yaş dağılımı göz önüne alındığında 0-2 ay arası 3 adet örnek pozitif olarak saptanmış olup bunların 1'i erkek diğer 2 si ise dişidir, 3-5 ay arası toplam 5 adet örnek pozitif belirlenmiş olup bunların; 3'ü erkek, 2'si ise dişi şeklindedir, 6-11 ay arası 3 adet pozitif örnek pozitif olarak belirlenmiş olup bunların cinsiyet dağılımları; 1 erkek, 2 dişi şeklindedir, 12 ay ve üstü yaşa sahip hayvanların 6 tanesi pozitif olarak tespit edilmiştir ve bunların 5'i erkek, 1'i dişi olarak belirlenmiştir.



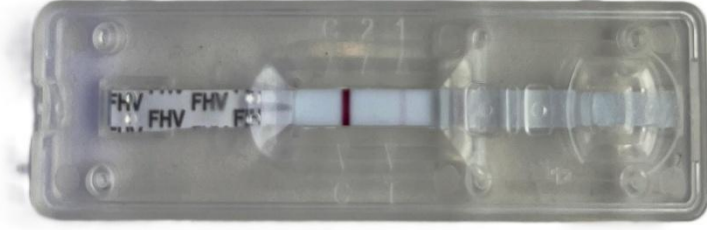
Grafik 3.2. PCR pozitif sonuçların semptomlara göre dağılımı.

PCR testinde pozitif olarak belirlenen 17 adet örneğin alındığı hayvanlarda semptom dağılımı şu şekildedir; 11 örnekte göz yaşı akıntısı, 16 hayvanda burun akıntısı, 10 hayvanda ise hapşırma, 10 hayvanda göz yaşı ve burun akıntısı, 6 hayvanda göz ve burun akıntısı ile birlikte hapşırma semptomu bulunmaktadır.

3.2.Hızlı Test Kiti Sonuçları

Bu araştırmada toplamda 45 örnek test edilmiş olup bunlardan 10 tanesi antijen varlığı yönünden pozitif sonuçlanmıştır. Hızlı test kitine göre FHV-1 antijeni tespit edilme oranı % 22.2 (10/45) olarak belirlenmiştir.

Pozitif sonuçların %40'ı erkek (4/10), %60'ı dişi (6/10) olarak dağılım göstermiştir. Buna ilaveten pozitif ve negatif olarak sonuçlanan örneklerin semptomlarının dağılımı şu şekildedir; 10 pozitif sonuç içerisinde 10 hayvanda göz yaşı akıntısı, bu hayvanların 9'unda aynı zamanda burun akıntısı, 4 hayvanda göz yaşı ve burun akıntısı ile birlikte hapşırma semptomu da bulunmaktadır. Negatif olarak sonuçlanan 35 sonuç içerisinde; 27 göz yaşı akıntısı, 33 örnekte burun akıntısı, 22 hayvanda ise hapşırma, 25 hayvanda göz yaşı ve burun akıntısı, 15 hayvanda göz yaşı ve burun akıntısı ile birlikte hapşırma semptomları belirlenmiştir.

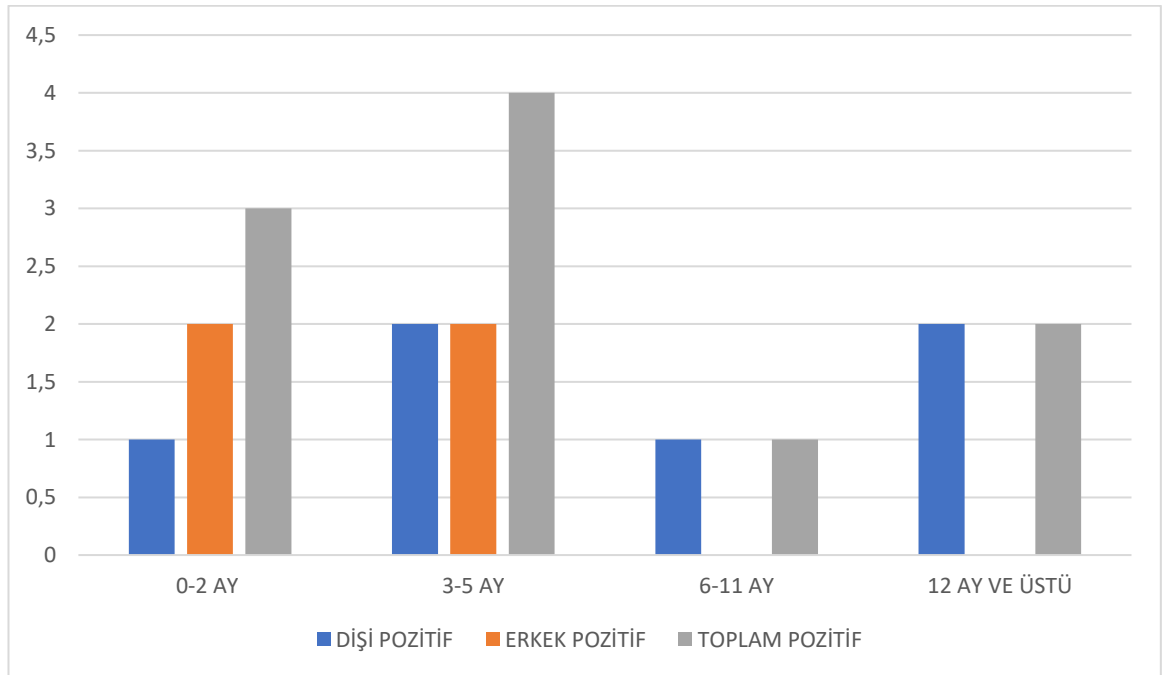


Şekil 3.2. Hızlı tanı kiti ile belirlenen pozitif sonuç (Uğur BAĞRIACIK, Ataşehir 2024).

Tablo 3.2. Hızlı test kiti sonuçları.

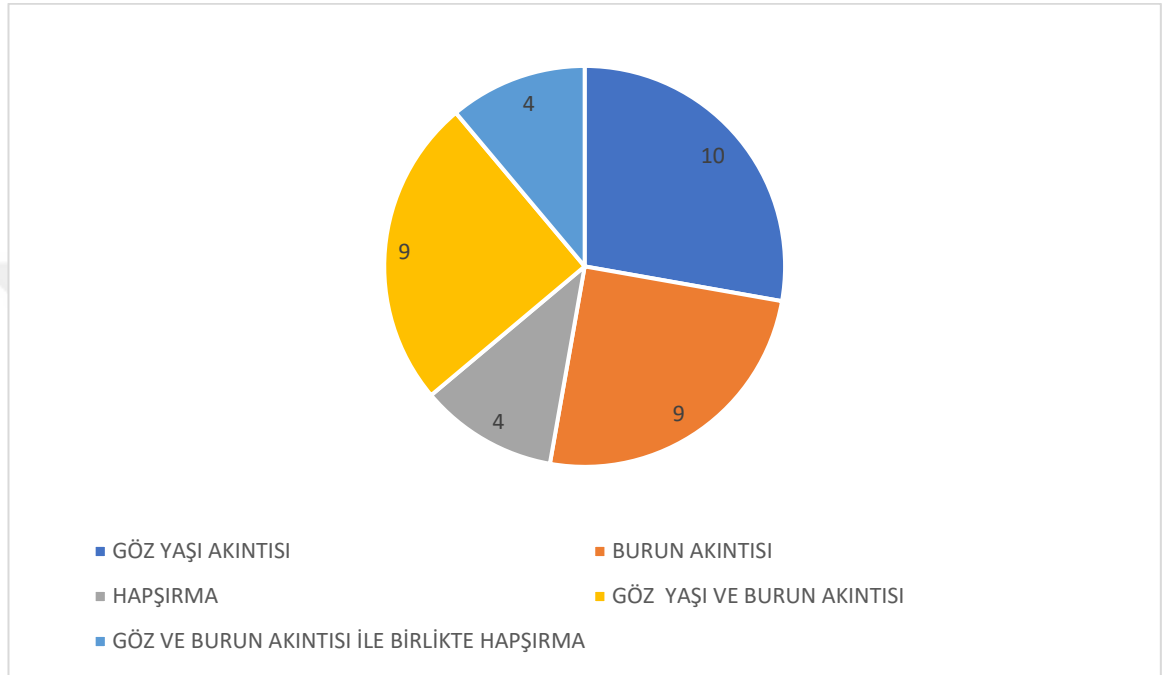
Ö.Nu.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Sonuç	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Ö.Nu.	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Sonuç	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
Ö.Nu.	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Sonuç	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-

("+" ile işaretlenen örnekler pozitif sonuçları, "-" ile işaretlene örnekler negatif sonuçları ifade etmektedir.)



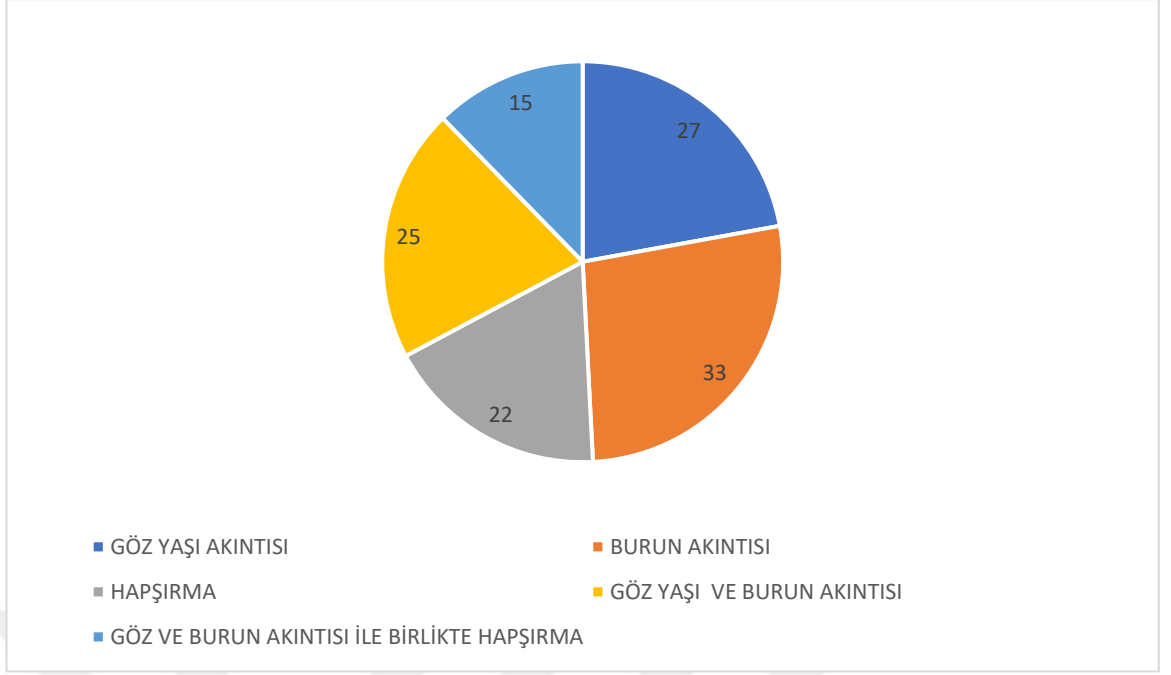
Grafik 3.3. Hızlı test kiti pozitif sonuçların cinsiyete göre dağılımı.

Pozitif sonuçların yaş dağılımı incelendiğinde 0-2 ay arası 3 adet örnek pozitif olarak saptanmış olup bunların 2'si erkek diğer 1 si ise dişidir, 3-5 ay arası toplam 4 adet örnek pozitif belirlenmiş olup bunların; 2'si erkek, 2'si ise dişi şeklindedir, 6-11 ay arası 1 adet örnek pozitif olarak belirlenmiş olup bu örneğin cinsiyet dağılımı ise dişi şeklindedir, 12 ay ve üstü yaşa sahip hayvanların 2 tanesi pozitif olarak tespit edildi ve bunların her ikisi de dişi olarak belirlendi.



Grafik 3.4. Hızlı test kiti ile pozitif elde edilen sonuçların hayvanlardaki semptomların dağılımı.

Hızlı test kitinde pozitif olarak belirlenen 10 adet örneğin alındığı hayvanlarda semptom dağılımı şu şekildedir; 10 örnekte göz yaşı akıntısı, 9 örnekte burun akıntısı, 4 örnekte ise hapşırma, 9 örnekte göz yaşı ve burun akıntısı, 4 örnekte göz yaşı ve burun akıntısı ile birlikte hapşırma semptomu da gözlenmiştir.



Grafik 3.5. Hızlı test kiti negatif sonuçlardaki semptomların dağılımı.

Hızlı test kitinde negatif olarak belirlenen 35 adet örneğin alındığı hayvanlarda semptom dağılımı şu şekildedir; 27 örnekte göz yaşı akıntısı, 33 örnekte burun akıntısı, 22 örnekte ise hapşırma, 25 örnekte göz yaşı ve burun akıntısı, 15 örnekte göz yaşı ve burun akıntısı ile birlikte hapşırma semptomu da bulunmaktadır.

3.3. Teşhis Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Araştırmada elde edilen PCR ve hızlı test sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla ki-kare bağımsızlık testi yapılmıştır.

Tablo 3.5. Test türüne göre test sonuçları hakkındaki ki-kare analizi tablosu.

	Pozitif	Negatif	Toplam	p
PCR	17	28	45	0.107
Hızlı Test Kiti	10	35	45	
Toplam	27	63	90	

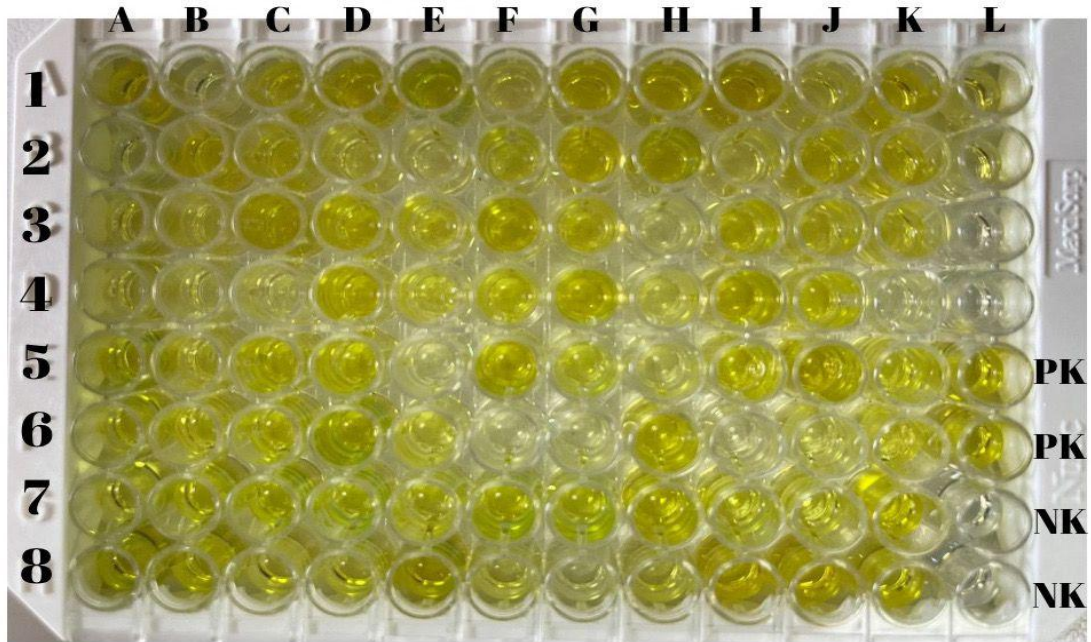
Ki-kare bağımsızlık testi sonucunda araştırmada kullanılan testler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p = 0.107$).

3.4.ELISA Sonuçları

Antijen tespiti için kullanılan hayvanlardan tamamen farklı olarak, enfeksiyonun prevalans ve latentlik durumunu araştırmak amaçlı hayvanlardan alınan ve ELISA ile incelenen 92 serum numunenin 80 tanesi FHV-1 antikorunu yönünden pozitif belirlenmiştir.

Pozitif sonuçların yaş dağılımı; 0-2 ay arası 1 adet, 3-5 ay arası 16 adet, 6-12 ay arası 43 adet, 12 ay ve üstü 20 adet olarak belirlendi.

Pozitif sonuçlar arasındaki cinsiyet dağılımı ise 42 adet dişi ve 38 adet erkek olarak saptanmıştır.

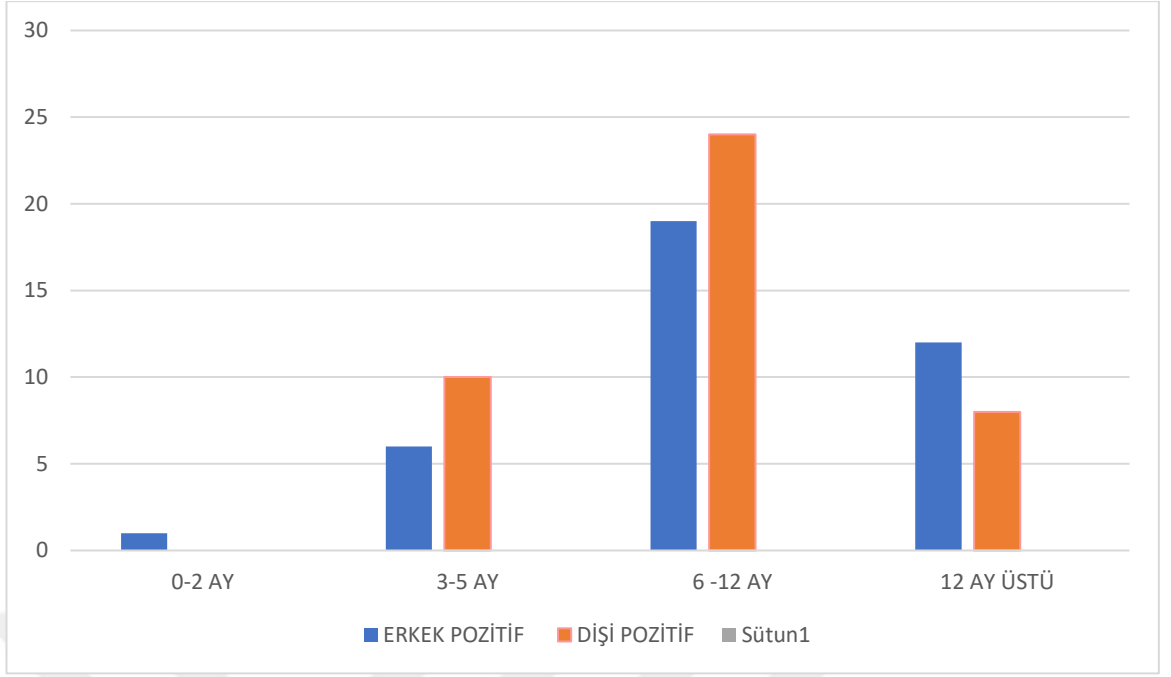


Şekil 3.3. Stop solüsyonu eklendikten sonra ELISA pleytinin görünümü.

Tablo 3.3. ELISA sonuçları

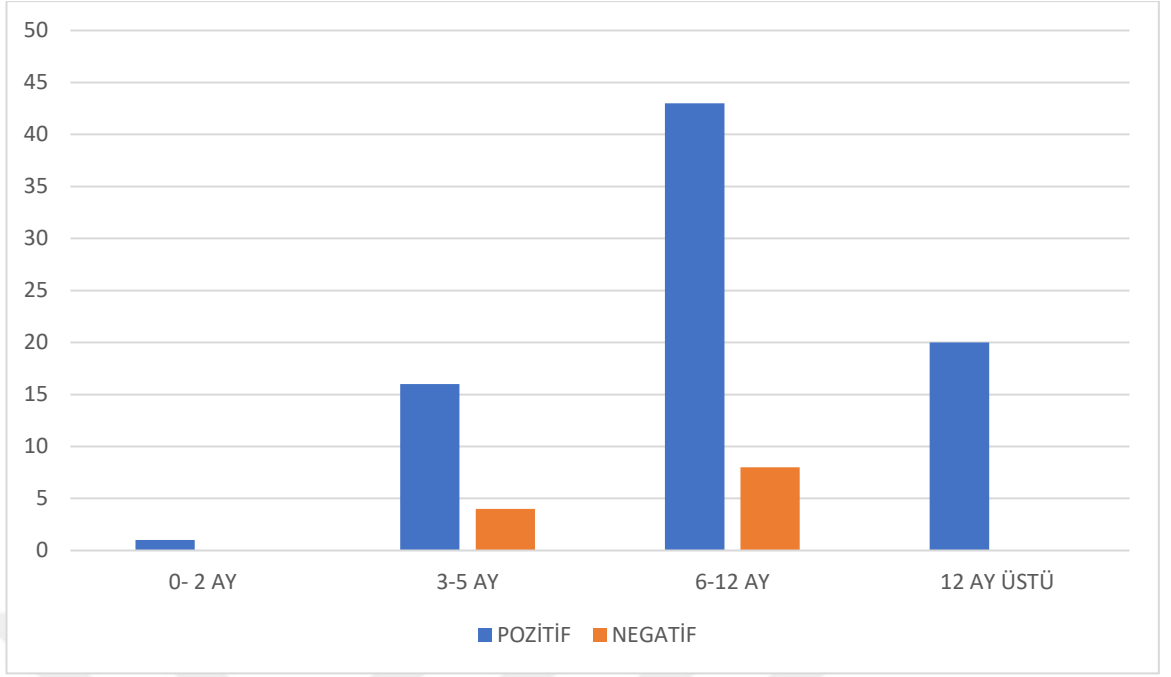
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	1,30	0,18	0,86	2,22	2,01	0,36	1,22	1,11	2,94	0,43	1,35	0,45
2	0,38	1,29	0,95	0,49	0,27	0,73	1,45	1,81	0,39	1,18	1,02	0,26
3	0,6	0,5	2,94	1,19	0,64	1,94	0,69	0,17	0,78	0,65	0,75	-0,00
4	0,53	0,35	0,33	1,86	0,56	0,72	1,93	0,41	2,29	0,85	0,13	0,02
5	1,69	0,53	1,38	1,01	0,18	1,70	0,6	0,25	0,93	4,36	0,67	0,99
6	0,85	0,66	0,87	2,79	0,48	0,08	0,12	1,64	0,66	0,32	0,62	1,00
7	0,56	0,99	1,36	0,80	0,70	1,15	0,88	1,51	0,61	0,54	1,52	0,005
8	2,16	1,00	0,511	0,55	2,84	0,39	0,17	0,44	1,38	1,84	0,86	0,014

Bu tabloda kırmızı ile işaretli hücreler pozitif kontrolleri, turkuaz ile işaretli olanlar negatif kontrolleri, sarı ile işaretli olanlar ise negatif olan sonuçları ifade etmektedir. Boyanmamış hücreler ise pozitif sonuçları ifade etmektedir.



Grafik 3.6. ELISA pozitif hayvanların cinsiyet ve yaş dağılımı.

Pozitif sonuçların yaş dağılımı incelendiğinde 0-2 ay arası 1 adet örneğin erkek hayvana ait olduğu belirlenmiştir, 3-5 ay arası toplam 16 adet pozitif örneğin cinsiyet dağılımları 6 erkek, 10 dişi; 6-12 ay arası 43 adet pozitif örneğin cinsiyet dağılımları 19 erkek, 24 dişi; 12 ay ve üstü yaşa sahip örneklerin 20 tanesi pozitif belirlenmiş olup cinsiyet dağılımları 12 erkek, 8 dişi şeklindedir.



Grafik 3.7. ELISA pozitif hayvanların yaş dağılımı.

Pozitif sonuçların yaş dağılımı; 0-2 ay arası 1 adet, 3-5 ay arası toplam 16 adet, 6-12 ay arası 43 adet, 12 ay ve üstü yaşıya sahip hayvanlardan alınan ise 20 adet olduğu tespit edilmiştir.

4. TARTIŞMA

FHV-1'in doğal enfeksiyon yolları, nazal, oral ve konjonktival mukozalar aracılığıyla gerçekleşir ve bu antijen hem akut hem de kronik oküler hastalıkların gelişmesinde rol oynayabilir. Enfeksiyonu takiben, akut fazda virus replikasyonu ağırlıklı olarak nazal septum, konkalar, nazofarenks ve tonsil mukozalarında gerçekleşir; bunun yanı sıra konjonktivaya, mandibular lenf düğümlerine ve trekeanın üst kısmına sıklıkla yayılabilir. FHV-1, oküler, nazal ve oral sekresyonlarla saçılır ve bulaşma genellikle enfekte bir kediyle doğrudan temas yoluyla gerçekleşir. Akut enfekte hayvanlar, virusun en önemli kaynaklarından biri olarak kabul edilir, ancak latent enfekte taşıyıcı kediler de virus yayabilir ve hassas kedileri enfekte edebilir. Kediler normal solunum sırasında bu ajanlar için bulaşıcı bir aerosol oluşturmaz gibi görünse de hapşırıkla yayılan damlacıklar enfeksiyonu 1–2 metre mesafeden bulaştırabilmektedir.

Bu çalışma İstanbul Anadolu Yakasında bulunan özel veteriner kliniklerine Ocak 2022- Haziran 2024 tarihleri arasında getirilen sokak ve ev kedileri üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda toplamda 137 farklı kediden numuneler alındı. Bu numunelerin 45 adetinden PCR'da ve hızlı test kitinde çalışmak için oküler ve nasal svaplar alındı. Ayrıca seropozitifliği tespit etmek içinde klinik olarak sağlıklı gözükten 92 farklı kediden serum örneği alındı.

Elde edilen %38'lik PCR pozitiflik oranı, literatürdeki bazı çalışmalarla dikkate değer bir benzerlik göstermektedir. Örneğin, Kuzey İtalya'da 2001 Ocak ve 2002 Ocak aylarını kapsayan sürede yapılan bir çalışmada konjunktivitis semptomu gösteren 70 farklı kediden alınan swap örneklerinden 23 (%32) tanesinde FHV-1 antijeni tespit edilmiştir (Rampazzo ve ark 2003), İtalya'nın Teramo Üniversitesinde 2007 yılında yapılan bir çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu gösteren kedilerden toplamış oldukları PCR mukozal svapları PCR yöntemi ile incelenmiş olup, 100 kedinin 42 sinde (%42) FHV-1 antijenini tespit etmişlerdir (Di Martino ve ark 2007).

Viyan'a da 2005 yılında yapılan bir çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren 36 farklı kediden alınan örneklerin 14 (14/36 %38) tanesi PCR analizi ile FHV-1 yönünden pozitif olarak tespit edilmiştir (Volovich ve ark 2005).

Çin'in Kunshan şehrinde 2022 ile 2023 yılları arasında solunum yolu semptomları, konjuktivitis ve korneal ülser semptomlarına sahip aşılanmamış 73 kediden PCR yöntemi ile FHV-1 antijeni varlığı taranmış, sonuç olarak %42,4 (31/73) etken varlığına rastlanmıştır (Kim ve ark 2024). Ülkemizde, 2022 yılında yapılan bir çalışmada, klinik olarak semptom gösteren 88 kediden 33'ünde(%37,5) FHV-1 antijeni tespit edilmiştir (Yıldırım ve ark 2022). Bu benzerlikler, farklı coğrafyalarda ve zaman dilimlerinde de olsa, özellikle semptom gösteren kedi popülasyonlarında FHV-1'in yaygın bir etken olduğunu ve çalışmamızın bulgularının literatürle uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

Bununla birlikte, bazı çalışmalarda bizim bulgularımızdan daha yüksek veya daha düşük FHV-1 prevalansları raporlanmıştır. Schulz ve ark. (2015), yapmış olduğu çalışmada üst solunum yolu semptomları gösteren 104 kediden, burun, farinks, dil ve konjuktivalardan svap örnekleri almışlardır. Örnekleri PCR ile test edilmiş ve 58(58/104 % 56) tanesi pozitif olarak sonuçlanmıştır. Bu sonuçların 47'si (47/104 %45) burundan alınan örneklerden, 36'sı(36/104 %34) da konjuktivadan alınan örneklerden olduğu raporlanmıştır (Schulz ve ark 2015). Her iki çalışmanın kendi içerisinde farklı organ veya dokulardan aldığı svap örneklerinde istatistiki olarak ciddi farklılık olduğu gözlemlenmektedir. Bu sebeple farklı dokulardan alınan numunelerin çalışma sonuçlarında anlamlı istatistiki farklar ortaya çıkarabileceği varsayılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996 yılında yapılan çalışmada bir klinik semptomlar gösteren kediler 2 gruba ayrılmış, 1. Grupta sadece konjuktivitis semptomuna sahip ve evde yaşayan kedilerden oluşmaktadır. İkinci Grupta ise solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren ve konjuktivitise sahip olan bakımevinde yaşayan kedilerden alınan svap örnekleri PCR ile test edilmiş olup. Birinci grupta 8/16 (%50), 2. grupta ise 13/15 (%85) FHV-1 antijeni tespit edilmiştir (Stiles ve ark 1997). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi 2016 ile 2021 yılları arasında cerrahi departmanına gelen eosinofilik keratitisi teşhisi koyulan 12 kediden PCR yöntemi ile FHV-1 antijeni araştırılmış ve bunların 6(%50)'sı pozitif olarak tespit edilmiştir. Pozitif kedilerin 5'i erkek, 1'i dişi olarak kaydedilmiştir (Demir 2022). İstanbul Üniversitesi'nde yapılan bu çalışma ile bizim sonuçlarımız

arasında görülen bu anlamlı farkın numune toplama yöntemindeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Sitobıraş ve biyopsi yolu ile toplanan örneklerde daha derin ve fazla hücre toplanabilmesinden dolayı tespit oranı ile doğru orantılı olduğu düşünülmektedir.

Kaliforniya’ da 2011 yılında yapılan bir çalışmada barınaktaki 22 farklı üst solunum yolu semptomu gösteren kedilerden alınan svap örneklerinin 20(%90) tanesi FHV-1 antijeni yönünden pozitif olarak bulunmuştur. Bu kedilerden 7 tanesinin aşısının olmadığı ve bunların % 6’sının (%85, 6/7) olarak FHV-1antijeni taşıdığı tespit edilmiştir (Burns ve ark 2011).

Güney Kore’de 2005 yılı ocak ayı boyunca klinik olarak sağlıklı görünen(oküler ve üst solunum yolu semptomları göstermeyen) 78 farklı kediden alınan svap örnekleri PCR ile incelenmiş ve 49 (%63) tanesi FHV-1 antijeni yönünden pozitif olarak bulunmuştur (Kang ve Park 2008). Yukarıdaki çalışmalarda pozitif sonuçların yüksek oranda çıkmasının sebebi bu çalışmaların barınaklarda yer alan kedilerde yapılmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü yapılan bazı çalışmalarda özellikle hastalık belirtisi göstermeyen barınak kedilerinin klinik belirti gösteren ev kedilerinden daha yüksek bir prevalansa sahip olduğu araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. FHV -1 ile enfekte olan kediler iyileştikten sonra subklinik taşıyıcı olarak kalabilir ve bu oran %80 lere varmaktadır. Bu nedenle de toplu ortamda yaşayan kedilerde subklinik latent hayvanların klinik belirti göstermemelerinden dolayı PCR pozitif oranların yüksek çıktığı düşünülmektedir (Gaskell ve Povey 1977).

ABD’de 1999 yılında yapılan bir çalışmada; klinik olarak üst solunum sistemi semptomları gösteren 211 farklı kediden alınan svap örnekleri PCR ile incelenmiş olup 29(%13,7) tanesinde FHV-1 etkeni izole edilmiştir (Burgesser ve ark 1999). FHV-1 enfeksiyonunun PCR pozitif tanısını düşük oranlarda çıkmasını sağlayan bir faktörde bölgesel prevalanstır. Aşılama yaygınlığının artması mevcut bölgenin sosyoekonomik yapısının gelişmiş olması sokak hayvan popülasyonunun düşük olması enfeksiyonun prevalansının düşük olmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

İngiltere’de 2002 yılında yapılan farklı bir çalışmada klinik olarak semptom gösteren 538 farklı kediden alınan svap örneklerini PCR ile incelenmiştir ve

123(123/538 %23) svap FHV-1 yönünden pozitif olarak değerlendirilmiştir(Helps ve ark 2003). Bu çalışmada PCR pozitif sonuçların bizim çalışmamızdan farklı çıkmasındaki önemli bir sebebi olarak PCR tekniği farkı, primer seçimi farkı sıcaklık ve döngü sayıları gibi etmenler sayıla bilinir. Ek olarak her iki çalışmada da örnek alınan kedilerin klinik belirtilerinin birçok etkenin neden olduğu genel solunum yolu enfeksiyonu belirtileri göstermeleri, çalışmalardaki farklı sonuçların çıkmasına sebep olabileceği düşünülmektedir (Macías ve Navarro 2018).

Avustralya’da 42 veteriner kliniğinin sunduğu 4 nisan 2009 ile 6 şubat 2012 yıllarını kapsayan araştırmada toplamda 131 FHV vakası raporlanmıştır. Bu vakaların 34’ü (34/131 % 26) hiç aşı olmamış olan kedilerden alınan örneklerin pozitif vermesi sonucu tespit edilmiştir. Pozitif FHV vakalarının, %85’i 2 yaş altı olarak raporlanmıştır (Wong ve ark 2013). Yapmış olduğumuz çalışmanın PCR sonuçlarında pozitiflerin yaş ortalaması 10,5 ay olarak tespit edilmiştir. Bu durum, genç kedilerin FHV-1 enfeksiyonuna daha duyarlı olduğunu veya enfeksiyonun erken yaşlarda daha sık klinik belirti verdiğini desteklemektedir.

Colarado State Üniversitesi(Amerika Birleşik Devletleri)’inde 2007 yılında yapılan bir çalışmada aktif konjuktivitisi olan 49 kediden alınan svap örnekleri PCR ile incelenmiş olup 6 (12,2) örnek FHV-1 yönünden pozitif olarak belirlenmiştir (Low ve ark 2007).

Mireia Fernandez ve arkadaşlarının 2016 yılında İspanyada yaptıkları bir çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu ve konjuktivitisi olan kedilerde yapmış oldukları PCR testlerinde sırası ile 36/127(%28,3) ve 36/149 (%24,2) FHV-1 antijeninin varlığını ortaya koymuşlardır (Fernandez ve ark 2017). Bu çalışmada üst solunum yolu semptomları gösteren kedilerde önemli ölçüde Feline Calici Virus, *Mycoplasma Felis* ve *Chlamydia Felis* enfeksiyonlarının varlıklarını tespit etmişlerdir. Bu çalışma ile bizim çalışmamızdaki sonuç farklılıklarına sebep olarak üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren kedilerde FHV-1 ek olarak birden fazla etkenin rol oynayabileceğini Mireia Fernandez ve arkadaşları göstermiştir. Bu sebepleri de göz önünde bulundurarak farklı etkenlerin ve teşhis yöntemlerine daha

geniş bir perspektifte bakılmasının önemli olacağı akla gelmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomu gösteren kedilerde, farklı çalışmalarda FHV-1 PCR pozitif sonuç örneklerinin oransal olarak anlamlı bir şekilde farklı çıkması bu etmenlerin sebep olmasından kaynaklı olduğu varsayılmıştır.

Avustralya Melbourne 'de 2001 yılında yapılan bir başka çalışmada 104 akut ve kronik solunum yolu semptomu gösteren ev kedilerinden alınan örnekler PCR ile çalışılmış ve 18 kediden FHV-1 antijeni pozitif olarak bulunmuştur (Sykes ve ark 2001). Skeyes ve arkadaşlarının yaptığı 2001 de yaptığı çalışma ile bizim çalışmamız karşılaştırdığında karşımıza çıkan tablo PCR pozitif belirlenen hayvanların sayısında oransal olarak farklılık gözükmemektedir. Bunun nedeninin; belirlenen gen bölgesi, kullanılan test yöntemi (Real Time PCR) ve örnekleme yapıldığı coğrafyanın farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir (Hamano ve ark 2003, Schulz ve ark 2015).

Ülkemizde 2019 yılında, solunum sistemi semptomları gösteren 70 farklı kediden yapılan çalışmada, toplanan 30 konjunktival svaptan 14 (14/30 %46) tanesi FHV-1 yönünden pozitif olarak sonuçlanmış ve 31 nasal svaptan ise (7/31) % 22'sinde FHV-1 yönünden pozitif sonuç elde edilmiştir. Solunum problemi olan kedilerde %45,71 oranında FHV-1 pozitif olarak saptanmıştır. Klinik belirtilere göre söz konusu enfeksiyonların yaygınlığına bakıldığında ise konjunktivitis semptomlu kedilerin %50'si FHV-1 pozitif olarak belirlenmiştir (Dağalp ve ark 2019). Diyarbakır bölgesinde 2021 yılında yapılan bir çalışmada üst solunum yolu semptomlarına sahip, her hangi bir tedavi görmemiş yada aşılanmamış 20 farklı kediden alınan svap örnekleri PCR ile incelenmiş ve 13'ü(%65) FHV-1 antijeni yönünden pozitif olarak saptanmıştır (Şimşek ve Baksi 2021). Karapınar ve ark. (2014) tarafından konjunktivit semptomuna sahip 20 Van kedilerinden alınan oküler svaplar PCR ile incelenmiş olup ve 9 (9/20 %45)'unda FHV-1 etkenine rastlanmıştır (Karapınar ve ark 2014). Brezilya'nın güneyinde 2012 yılında yapılan bir çalışmada 36 farklı aşılanmamış kediden alınan svap örneklerinin 10 (%28) tanesinde FHV-1 antijeni PCR ile tespit edilmiştir (Henzel ve ark 2012).Farklı araştırmacıların yaptığı çalışmaları ve bizim

yaptığımız çalışma ile kıyaslandığında FHV-1 enfeksiyon antijen tespit çalışmalarında farklı sonuçlar elde edildiğini görmekteyiz. Bu sonuçlarda ki farklılıklar şu etmenler ile açıklanabilir. Çeşitli bölgelerden örnekleme yapılması ve kullanılan farklı materyallerden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bunun yanı sıra FHV-1 enfeksiyonu M.Felis ,C.Felis gibi enfeksiyonlar ile klinik bulguları karışabilmekte ve araştırmacılar klinik olarak benzeyen ama antijen olarak farklı etkenler ile araştırmalarında karşılaşabilmektedirler. Tedavi gören antiviral ilaç alan kedilerde virus yükü azalmış olabilmekte bu da pozitif sonuçların düşük çıkmasına sebebiyet verebileceğine işaret etmektedir. Bunların yanı sıra çevresel faktörler(numunelerin saklanma koşulları ve yöntemleri) laboratuvarında çalışan personelin tecrübesi ve FHV-1 virus hakkında yeterli bilgi sahibi olması sonuçların değişmesinde rol oynadığını düşündürmektedir (Low ve ark 2007).

FHV-1 ile ilgili serolojik çalışmalara bakıldığında Kosta Rika’da 2008 yılında yapılan bir çalışmada FHV-1’e yönelik antikor taraması için serum nötralizasyon yöntemini kullanmış ve geçmişinde aşı olmadığı bilinen 45 kedinin 32’sinde(% 71) antikor tespiti yapılmış ve aşı geçmişi bilinmeyenler ise aşısı olmayanlar beraber değerlendirildiğinde 63 kedinin 45’inde (% 71) antikor tespiti yapılmıştır (Blanco ve ark 2009).

Dall’Ara ve ark.(2019) tarafında İtalya’nın Milan kenti ve çevresindeki 9 farklı bölgeden sağlıklı görünüme sahip 107 kediden alınan örneklerin 35’inde (%32,7) FHV-1 e karşı antikor tespiti yapılmıştır (Dall’Ara ve ark 2019). Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi yaşı ileri kedilerde daha fazla pozitiflik oranı belirlenmiştir. Antikor titresi ve seropozitif kedilerin oranlarının yaşlı kedilerde belirgin şekilde daha yüksek olması, yaş arttıkça bu viruslerle karşılaşma olasılığının artacağını ve bu nedenle yaşlı hayvanların daha yüksek oranda seropozitive ve antikor titrelerine sahip olabileceğini akla getirmektedir (Day 2007, Day ve Schultz 2014, Tizard 2017).

Avustralya’da 1981 yılında yapılan bir çalışmada yabani kedilerden toplanan serum örnekleri serum nötralizasyon metodu ile incelenmiş ve sonuç olarak 300 kediden 33 ünde(%11) FHV-1 e karşı antikor varlığını tespit edilmiştir (Coman ve ark 1981).

Oxfordshire’da 1996 yılında bir çalışmada birbirine yakın çiftliklerde yaşayan sokak kedilerinden yapılan çalışmada 43 farklı kediden alınan örneklerin tamamında (%100) FHV-1 antikorı tespit edilmiştir (Yamaguchi ve ark 1996). Güney Kore’de ülke çapında 2018 yılında bir çalışmada 299 serum örneğinin 293’ü (293/299 %97) pozitif olarak sonuçlanmıştır (Hwang ve ark 2018). Bu her iki çalışmada da kedilerin dışarıda olması, mama ve su kaplarını paylaşmaları aynı zamanda ortak tuvalete sahip olmalarından dolayı sonuçların oldukça yüksek çıktığı düşünülmektedir.

A.B.D. Florida eyaletinde Fischer ve arkadaşlarının 2007 yılında yaban kedilerinin kısırlaştırma işlemi öncesinde yapmış oldukları FHV-1 antikorı taramasında 61 kediden alınan örneklerde %28 olarak seropozitifliğe rastlamışlardır (Fischer ve ark 2007).

Galapagos adalarında J.K. Levy ve ark.(2007) yapmış olduğu bir çalışmada kısırlaştırma öncesinde 52 kediden kan almışlardır ve 5 inde(%10) FHV-1 antikorı tespit edilmişlerdir (Levy ve ark 2008).

Fransada Hellarda ve Ark. (2011) yılında yapmış oldukları çalışmada 469 farklı kediden alınana örneklerde FHV-1 antikorı aranmış olup ve 290 (%62) kedide seropozitivite tespit edilmiştir. Mevcut pozitif sonuçlarda sahipli kedilerdeki oran %56’ dır. Yaş dağılımı olarak 1 yaş üstü kedilerin %68 i FHV-1 antikorı taşımaktadır (Hellard ve ark 2011).

Florida’da bir barınak popülasyonuna kediler katılmadan önce yapılan tarama testinde 347 kedinin 38’inde (%11) FHV-1 antikoruna rastlamıştır (DiGangi ve ark 2012). Bu Sonuçların yaş dağılımında, kedilerin yaşları büyüdükçe sahip oldukları antikor varlığının daha genç kedilere göre daha fazla orana sahip olduğu dikkati çekmektedir (Day 2007, Day ve Schultz 2014, Tizard 2017).

Test yöntemlerinin karşılaştırılması amaçlı yapılan ki kare bağımsızlık testinde istatistiksel olarak ilişki bulunmamasına istinaden, solunum sistemi semptomları gösteren kedilerde PCR ve hızlı test kitlerinin kullanımı sırasında yanılma ihtimali göz önünde bulundurulduğunda etken tespiti için uygulanacak tanı yöntemlerinin doğrulanmaya ihtiyacı olduğu düşünülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, İstanbul Anadolu Yakası'ndaki bir veteriner kliniğine Ocak 2022 Haziran 2024 tarihleri arasında getirilen kedilerde Feline herpesvirus-1 (FHV-1) enfeksiyonunun prevalansı ve tanısında kullanılan hızlı test kitlerinin performansı araştırılmıştır.

Çalışma kapsamında, solunum yolu ve/veya oküler belirti gösteren 45 kediden alınan svap(nazal-oküler) örnekleri PCR ve hızlı test ile analiz edilmiş, ayrıca klinik olarak sağlıklı 92 kedide FHV-1'e karşı antikor varlığı ELISA ile değerlendirilmiştir.

Temel bulgularımız, FHV-1'in incelenen popülasyonda yaygın bir etken olduğunu ortaya koymuştur. PCR analizleri sonucunda %38 oranında FHV-1 pozitifliği saptanmıştır.

Bu durum, FHV-1'in bölgemizdeki kedilerde görülen solunum ve oküler hastalıkların etiyolojisinde önemli bir rol oynadığını teyit etmektedir. Bununla birlikte, literatürdeki çalışmaların FHV-1 prevalansının çalışılan popülasyonun niteliği (barınak, sahipli vb.), coğrafi konum, örnekleme yöntemi ve yeri, kedilerin yaşı ve klinik durumu gibi faktörlere bağlı olarak büyük değişkenlik gösterebildiğini ortaya koyduğu da unutulmamalıdır. Bu çalışmada PCR pozitifliği saptanan kedilerin yaş ortalamasının (10,5 ay) genç olması, genç hayvanların enfeksiyona daha duyarlı olduğu veya klinik belirtileri daha sık gösterdiği ortaya koymaktadır.

Araştırmada hızlı test kiti sonuçlarına göre, daha az sayıda antijen belirlenmesi bu testlerin özellikle enfeksiyonu dışlamada yetersiz kaldığını ve yanlış negatif sonuçlara yol açabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın PCR yönteminde daha fazla sayıda antijen tespit edilmesi, FHV-1'in aktif enfeksiyonunun tespitinde PCR'ın daha güvenilir ve tercih edilmesi gereken yöntem olarak öne çıkabileceği kanısına varılmıştır. Sonuç olarak, bu çalışma örnekleme sayısı sınırlı da olsa kedi popülasyonlarında FHV-1'in önemli bir prevalansa sahip olduğunu doğrulamış, prevalansı etkileyen faktörlerin çeşitliliğini ortaya koymuştur. Tanısal yaklaşımlarda, özellikle hızlı testlerin sınırlılıkları göz önünde bulundurularak, PCR gibi duyarlı yöntemlerin kritik önemini ortaya koymuştur.

Bu çalışmanın serolojik bulguları, FHV-1'in incelenen kedi popülasyonundaki yaygınlığını ve geçmiş maruziyet durumunu net bir şekilde ortaya koymuştur. Klinik

olarak sağlıklı görünen 92 kediden alınan serum örneklerinin ELISA yöntemi ile analizi sonucunda, %88 gibi oldukça yüksek bir oranda FHV-1'e özgü antikor pozitifliği saptanmıştır.

Yüksek hassasiyete sahip bir serolojik test olan ELISA ile elde edilen bu sonuç, sağlıklı görünen kedilerin dahi büyük çoğunluğunun yaşamlarının bir döneminde FHV-1 ile karşılaştığını (doğal enfeksiyon veya aşılama yoluyla) ve potansiyel olarak virüsü latent formda taşıyabileceğini göstermektedir.

Ayrıca, çalışmamızda seropozitiflik oranlarının yaşlı kedilerde gençlere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu önemli bulgu, yaşla birlikte virüsle karşılaşma olasılığının arttığına ve buna bağlı olarak antikor yanıtının geliştiğine veya güçlendiğine dair literatür bilgileriyle tam bir tutarlılık içindedir. Bu durum, virusun popülasyonda sürekli dolaşımının ve zamanla biriken maruziyetin bir göstergesidir.

Dolayısıyla, ELISA testi bu çalışmada, popülasyonun FHV-1'e maruziyet düzeyini, geçmiş enfeksiyonları ve latent taşıyıcılık potansiyelini belirlemede değerli ve hassas bir araç olduğunu kanıtlamıştır. Sonuçlarımız, ELISA'nın aktif klinik hastalığın tanısından ziyade, özellikle epidemiyolojik araştırmalarda, subklinik veya geçirilmiş enfeksiyonların saptanmasında ve popülasyonun bağışıklık durumunun anlaşılmasındaki kritik önemini vurgulamaktadır.

Araştırma sonuçları ve literatür verileri ışığında, FHV-1 enfeksiyonunun yönetimi ve kontrolüne yönelik aşağıdaki önerilerde bulunulabilir;

- Hızlı tanı kitleri pratik olmalarına rağmen, düşük duyarlılıkları nedeniyle FHV-1 enfeksiyonunu belirlemek için sonuçların diğer tanı yöntemleriyle doğrulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.
- Hızlı test kitlerinin duyarlılığını artırmaya yönelik teknolojik geliştirmeler ve yeni araştırmalar desteklenmelidir. Testlerin sahada doğru uygulanması ve yorumlanması için veteriner hekimlere yönelik eğitimler düzenlenmelidir.
- Kliniklerde PCR test olanaklarının yaygınlaştırılması teşvik edilmelidir. Genç kedilerin enfeksiyona daha yatkın olabileceği klinik yaklaşımlarda dikkate alınmalıdır.

- Farklı örnekleme bölgelerinin (nazal, konjonktival, faringeal) ve yöntemlerinin (svap, sitobıraş) tanısal verimliliğini karşılaştıran standardize çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Türkiye genelinde, farklı coğrafi bölgelerde ve farklı yaşam koşullarına sahip (sahipli, barınak, sokak) kedi popülasyonlarında FHV-1 prevalansını belirlemek amacıyla daha geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmaların yapılması tavsiye edilir.
- Yaşın seropozitiflik üzerindeki etkisi göz önüne alınarak, farklı yaş gruplarındaki kedilerde seroprevalans çalışmalarının yaygınlaştırılması ve risk faktörlerinin (yaşam tarzı, aşı durumu vb.) detaylı analizi önerilir. Klinik tablonun daha iyi anlaşılması için, FHV-1 ile birlikte diğer solunum ve oküler patojenlerin (Feline calicivirus, Mycoplasma felis, *Chlamydia felis* vb.) varlığını araştıran multidisipliner çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Bölgesel FHV-1 suşlarının genetik çeşitliliğinin araştırılması, virusun yayılım dinamikleri ve potansiyel virulans farklılıkları hakkında bilgi verebilir. Latent enfeksiyon, reaktivasyon ve virus saçılımı dinamiklerini anlamak için longitudinal (uzun süreli takip) çalışmalar planlanmalıdır.
- Aşılamada canlı attenüe (MLV) ve inaktive aşılar kullanılabilir; yavru kedilerde aşılama 6-8 haftalıkken başlamalı, son doz 16 haftadan sonra yapılmalıdır. Riskli kedilerde yıllık rapel önerilir. FHV-1'e karşı etkili kontrol için aşı takibi, klinik şüpheli olguların düzenli izlenmesi, risk gruplarına özel tarama protokolleri ve diğer solunum patojenleriyle birlikte değerlendirme yapılması önerilir.
- ELISA ile saptanan yüksek seropozitiflik oranı (%88), bu testlerin FHV-1'in aktif klinik hastalığının bireysel tanısı yerine, daha çok epidemiyolojik sürveyans çalışmaları, popülasyonların virusa maruziyet düzeyini ve yaygınlığını belirleme, latent taşıyıcılık potansiyelini tahmin etme ve aşı programlarının etkinliğini dolaylı olarak izleme gibi amaçlarla kullanılmasının daha uygun olacağını göstermektedir.

5. KAYNAKLAR

- Acheson NH, 2011. Fundamentals of molecular virology, John Wiley & Sons, p.285-301.
- Agelidis AM, Shukla D, 2015. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future virology*, 10, 10, 1145-54.
- Arjona A, Barquero N, Doménech A, Tejerizo G, Collado VM, Toural C, Martín D, Gomez-Lucia E, 2007. Evaluation of a novel nested PCR for the routine diagnosis of feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9, 1, 14-22.
- Aziz M, Janeczko S, Gupta M, 2018. Infectious disease prevalence and factors associated with upper respiratory infection in cats following relocation. *Animals*, 8: 91.
- Bestman-Smith J, Boivin G, 2002. Herpes simplex virus isolates with reduced adefovir susceptibility selected in vivo by foscarnet therapy. *J Med Virol*, 67, 1, 88-91.
- Binns S, Dawson S, Speakman A, Cuevas L, Hart C, Gaskell C, Morgan K, Gaskell R, 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, 123-33.
- Bittle JL, Rubic WJ, 1974. Studies of feline viral rhinotracheitis vaccine. *Vet Med Small Anim Clin*, 69, 12, 1503-5.
- 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, 661-3.
- Boehmer PE, Lehman I, 1997. Herpes simplex virus DNA replication. *Annual review of biochemistry*, 66, 1, 347-84.
- Bornstein J, Ben-Porath E, Nizri M, Satinger Y, Sperber S, Abramovici H, 1993. Evaluation of a monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for early detection of herpes simplex virus genital infection. *Israel journal of medical sciences*, 29, 8, 445-8.
- Bracklein T, Theise S, Metzler A, Spiess BM, Richter M, 2006. Activity of feline interferon-omega after ocular or oral administration in cats as indicated by Mx protein expression in conjunctival and white blood cells. *American journal of veterinary research*, 67, 6, 1025-32.
- Burgesser KM, Hotaling S, Schiebel A, Ashbaugh SE, Roberts SM, Collins JK, 1999. Comparison of PCR, virus isolation, and indirect fluorescent antibody staining in the detection of naturally occurring feline herpesvirus infections. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 11, 2, 122-6.
- Burns RE, Wagner DC, Leutenegger CM, Pesavento PA, 2011. Histologic and molecular correlation in shelter cats with acute upper respiratory infection. *Journal of clinical microbiology*, 49, 7, 2454-60.
- Cao N, Tang Z, Zhang X, Li W, Li B, Tian Y, Xu D, 2022. Development and application of a triplex TaqMan quantitative real-time PCR assay for simultaneous detection of feline calicivirus, feline parvovirus, and feline herpesvirus 1. *Front Vet Sci*, 8: 792322.
- Campadelli-Fiume G, De Giovanni C, Gatta V, Nanni P, Lollini PL, Menotti L, 2011. Rethinking herpes simplex virus: the way to oncolytic agents. *Reviews in medical virology*, 21, 4, 213-26.
- Chamberlain JS, Gibbs RA, Rainer JE, Nguyen PN, Thomas C, 1988. Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic acids research*, 16, 23, 11141-56.

- Chen Y, Bai P, Mackay S, Korza G, Carson JH, Kuchta RD, Weller SK, 2011. Herpes simplex virus type 1 helicase-primase: DNA binding and consequent protein oligomerization and primase activation. *Journal of virology*, 85, 2, 968-78.
- Claude M, Fauquet M, 2004. *Virus taxonomy: eighth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, Elsevier Science & Technology.
- Cliffe AR, Wilson AC, 2017. Restarting lytic gene transcription at the onset of herpes simplex virus reactivation. *J Virol*, 91, 2, 10.1128/jvi.01419-16.
- Cocker FM, Gaskell RM, Newby TJ, Gaskell CJ, Stokes CR, Bourne FJ, 1984. Efficacy of early (48 and 96 hour) protection against feline viral rhinotracheitis following intranasal vaccination with a live temperature sensitive mutant. *Vet Rec*, 114, 14, 353-4.
- Cocker FM, Newby T, Gaskell R, Evans P, Gaskell C, Stokes C, Harbour D, Bourne J, 1986. Responses of cats to nasal vaccination with a live, modified feline herpesvirus type 1. *Research in veterinary science*, 41, 3, 323-30.
- Collins B, 2002. Treatment of feline ocular herpesvirus infections: a review. *Adv. Small Anim. Med. Surg*, 15, 1-3.
- Coman B, Jones E, Westbury H, 1981. Protozoan and viral infections of feral cats. *Australian Veterinary Journal*, 57, 7, 319-23.
- Cook WJ, Gu B, Deluca NA, Moynihan EB, Coen DM, 1995. Induction of transcription by a viral regulatory protein depends on the relative strengths of functional TATA boxes. *Mol Cell Biol*, 15(9): 4998–5006.
- Crandell RA, Maurer F, 1958. Isolation of a feline virus associated with intranuclear inclusion bodies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 97, 3, 487-90.
- Curiel JMA, Nasisse MP, Hook RR Jr, Wilson HH, Collins BK, Mandell CP, 1991. Topical fluorescein dye: effects on immunofluorescent antibody test for feline herpesvirus keratoconjunctivitis. *Prog Vet Comp Ophthalmol*, 1, 2, 99-104.
- Dağalp SB, Doğan F, Farzani TA, Babaoğlu AR, Kırmızı GA, Çabalar M, 2019. Solunum sistemi problemlili kedilerde Feline Herpesvirus 1 (FHV-1) ve Feline Calicivirus varlığının moleküler olarak araştırılması. *Eurasian J Vet Sci*, 35, 3.
- Dall'Ara P, Labriola C, Sala E, Spada E, Magistrelli S, Lauzi S, 2019. Prevalence of serum antibody titres against feline panleukopenia, herpesvirus and calicivirus infections in stray cats of Milan, Italy. *Preventive veterinary medicine*, 167, 32-8.
- Dall'Ara P, Lauzi S, Turin L, Servida F, Barbieri L, Zambarbieri J, Mazzotti G, Granatiero F, Scarparo E, Mirabile A, 2023. Prevalence of Serum Antibody Titers against Core Vaccine Antigens in Italian Cats. *Life*, 13, 12, 2249.
- Darwish AS, Grady LM, Bai P, Weller SK, 2016. ICP8 filament formation is essential for replication compartment formation during herpes simplex virus infection. *J Virol*, 90, 5, 2561-70.
- Dawson D, Carman J, Collins J, Hill S, Lappin M, 1998. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of feline herpesvirus 1 IgG in serum, aqueous humor, and cerebrospinal fluid. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 10, 4, 315-9.
- Dawson S, Willoughby K, Gaskell R, Wood G, Chalmers W, 2001. A field trial to assess the effect of vaccination against feline herpesvirus, feline calicivirus and feline panleukopenia virus in 6-week-old kittens. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3, 1, 17-22.
- Day M, 2007. Immune system development in the dog and cat. *J Comp Pathol*, 137(Suppl. 1): S10–5.
- Day MJ, Schultz RD, 2014. *Veterinary immunology: principles and practice*. 2nd ed. Boca Raton, CRC Press, Taylor & Francis Group, p. 336.
- Demir A, 2022. Feline Eosinophilic/Proliferative Keratitis: A Retrospective Study. *Kocatepe Veterinary Journal*, 15, 2.
- Deng M, Liang H, Xu Y, Shi Q, Bao F, Mei C, Dai Z, Huang X, 2024. Identification, genetic characterization, and pathogenicity of three feline herpesvirus type 1 isolates from domestic cats in China. *Vet Sci*, 11: 285.

- Di Martino B, Di Francesco CE, Meridiani I, Marsilio F, 2007. Etiological investigation of multiple respiratory infections in cats. *MICROBIOLOGICA-BOLOGNA*-, 30, 4, 455.
- DiGangi BA, Gray LK, Levy JK, Dubovi EJ, Tucker SJ, 2011. Detection of protective antibody titers against feline panleukopenia virus, feline herpesvirus-1, and feline calicivirus in shelter cats using a point-of-care ELISA. *J Feline Med Surg*, 13, 12, 912-8.
- DiGangi BA, Levy JK, Griffin B, McGorray SP, Dubovi EJ, Dingman PA, Tucker SJ, 2012. Prevalence of serum antibody titers against feline panleukopenia virus, feline herpesvirus 1, and feline calicivirus in cats entering a Florida animal shelter. *J Am Vet Med Assoc*, 241(10): 1320–5.
- DuRaine G, Johnson DC, 2021. Anterograde transport of α -herpesviruses in neuronal axons. *Virology*, 559: 65–73.
- Dussaix E, Cerqueti P, Pontet F, Bloch-Michel E, 1987. New approaches to the detection of locally produced antiviral antibodies in the aqueous of patients with endogenous uveitis. *Ophthalmologica*, 194, 2-3, 145-9.
- Edinboro CH, Janowitz LK, Guptill-Yoran L, Glickman LT, 1999. A clinical trial of intranasal and subcutaneous vaccines to prevent upper respiratory infection in cats at an animal shelter. *Feline Practice*, 27(6): 7–13.
- Enquist LW, Husak PJ, Banfield BW, Smith GA, 1998. Infection and spread of alphaherpesviruses in the nervous system. *Advances in virus research*, 51, 237-347.
- Fargeaud D, Jeannin CB, Kato F, Chappuis G, 1984. Biochemical study of the feline herpesvirus 1: identification of glycoproteins by affinity. *Archives of virology*, 80, 2-3, 69-82.
- Fernandez M, Manzanilla EG, Lloret A, León M, Thibault J-C, 2017. Prevalence of feline herpesvirus-1, feline calicivirus, *Chlamydomphila felis* and *Mycoplasma felis* DNA and associated risk factors in cats in Spain with upper respiratory tract disease, conjunctivitis and/or gingivostomatitis. *Journal of feline medicine and surgery*, 19, 4, 461-9.
- Fields BN, 2007. *Fields' virology*, Lippincott Williams & Wilkins, p 1802-2080.
- Fischer SM, Quest CM, Dubovi EJ, Davis RD, Tucker SJ, Friary JA, Crawford PC, Rieke TA, Levy JK, 2007. Response of feral cats to vaccination at the time of neutering. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230, 1, 52-8.
- Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA (Eds.), 2005. *Virus taxonomy: VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Academic Press, San Diego, 1259 p.
- Fuchs W, Klupp BG, Granzow H, Hengartner C, Brack A, Mundt A, Enquist LW, Mettenleiter TC, 2002. Physical interaction between envelope glycoproteins E and M of pseudorabies virus and the major tegument protein UL49. *Journal of virology*, 76, 16, 8208-17.
- Gao J, Li Y, Xie Q, Al-Zaban MI, Al-Saeed FA, Shati AA, Al-Doaiss AA, Ahmed AE, Nawaz S, Ebrahim H, 2023. Epidemiological investigation of feline upper respiratory tract infection encourages a geographically specific FCV vaccine. *Veterinary Sciences*, 10, 1, 46.
- Gaskell R, 1985. *Viral-induced upper respiratory tract diseases. Feline medicine and therapeutics*/edited by EA Chandler, ADR Hilbery; scientific editor CJ Gaskell; for the British Small Animal Veterinary Association.
- Gaskell R, Dawson S, Radford A, Thiry E, 2007. Feline herpesvirus. *Vet Res*, 38, 2, 337-54.
- Gaskell R, Gettinby G, Graham S, Skilton D, 2002. Veterinary Products Committee working group report on feline and canine vaccination. *The Vet Rec*, 150, 5, 126-34.
- Gaskell R, Povey R, 1977. Experimental induction of feline viral rhinotracheitis virus re-excretion in FVR-recovered cats. *The Vet Rec*, 100, 7, 128-33.
- Gaskell R, Radford A, Dawson S, 2004. Feline infectious respiratory disease. *Feline medicine and therapeutics*, 577-95.
- Gaskell R, Willoughby K, 1999. Herpesviruses of carnivores. *Vet Microbiol*, 69, 1-2, 73-88.
- Gaskell RM, Wardley R, 1978. Feline viral respiratory disease: a review with particular reference to its epizootiology and control. *J Small Anim Pract*, 19(1–12): 1–16.

- Goldschmidt P, Rostane H, Saint-Jean C, Batellier L, Alouch C, Zito E, Bourcier T, Laroche L, Chaumeil C, 2006. Effects of topical anaesthetics and fluorescein on the real-time PCR used for the diagnosis of Herpesviruses and Acanthamoeba keratitis. *British Journal of Ophthalmology*, 90, 11, 1354-6.
- Gonzalez SE, 2020. A literature-based review of vaccine titers in companion animal practice. *Today's Vet Pract*, 10(5): 58–64.
- Gould D, 2011. Feline herpesvirus-1: ocular manifestations, diagnosis and treatment options. *Journal of feline medicine and surgery*, 13, 5, 333-46.
- Greene CE, 2006. *Infectious diseases of the dog and cat*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 1397 p.
- Hamano M, Maeda K, Mizukoshi F, Une Y, Mochizuki M, Tohya Y, Akashi H, Kai K, 2003. Experimental infection of recent field isolates of feline herpesvirus type 1. *J Vet Med Sci*, 65(8): 939–43.
- Hanson B, Schipper I, 1976. Effects of swab materials on infectious bovine rhinotracheitis virus. *American journal of veterinary research*, 37, 6, 707-8.
- Hellard E, Fouchet D, Santin-Janin H, Tarin B, Badol V, Coupier C, Leblanc G, Poulet H, Pontier D, 2011. When cats' ways of life interact with their viruses: A study in 15 natural populations of owned and unowned cats (*Felis silvestris catus*). *Preventive veterinary medicine*, 101, 3-4, 250-64.
- Helps C, Reeves N, Egan K, Howard P, Harbour D, 2003. Detection of *Chlamydomydia felis* and feline herpesvirus by multiplex real-time PCR analysis. *J Clin Microbiol*, 41(6): 2734–6.
- 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. *Braz J Microbiol*, 43: 560–8.
- Henzel A, Lovato LT, Weiblen R, 2015. Epidemiological status of felid herpesvirus type-1 and feline calicivirus infections in Brazil. *Ciência Rural*, 45, 1042-9.
- Herold BC, Visalli RJ, Susmarski N, Brandt CR, Spear PG, 1994. Glycoprotein C-independent binding of herpes simplex virus to cells requires cell surface heparan sulphate and glycoprotein B. *Journal of General Virology*, 75, 6, 1211-22.
- Hopcraft SE, Pattenden SG, James LI, Frye S, Dittmer DP, Damania B, 2018. Chromatin remodeling controls Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus reactivation from latency. *PLoS pathogens*, 14, 9, e1007267.
- Hwang J, Gottdenker NL, Oh D-H, Nam H-W, Lee H, Chun M-S, 2018. Disentangling the link between supplemental feeding, population density, and the prevalence of pathogens in urban stray cats. *PeerJ*, 6, e4988.
- Iglauer F, Gartner K, Morstedt R, 1989. Maternal protection against feline respiratory disease by means of booster vaccinations during pregnancy—a retrospective clinical study. *Kleintierpraxis*, 34, 235.
- Jacobi S, 2008. Molecular pathology of FHV-1 infection within feline cornea, conjunctiva, lacrimal gland, nictitans gland, trigeminal ganglion and ciliary ganglion. *Doktora Tezi*, Michigan State University, Department of Small Animal Clinical Sciences, ABD.
- Johnson R, Povey R, 1985. Vaccination against feline viral rhinotracheitis in kittens with maternally derived feline viral rhinotracheitis antibodies. *J Am Vet Med Assoc*, 186(2): 149–52.
- Jones C, Chowdhury S, 2007. A review of the biology of bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), its role as a cofactor in the bovine respiratory disease complex and development of improved vaccines. *Animal Health Research Reviews*, 8, 2, 187-205.
- Kang BT, Park HM, 2008. Prevalence of feline herpesvirus 1, feline calicivirus and *Chlamydomydia felis* in clinically normal cats at a Korean animal shelter. *J Vet Sci*, 9(2): 207–9.
- Karapınar Z, Dinçer E, Ataseven VS, Karaca M, 2014. Felid herpesvirus-1 infection in Van cats with conjunctivitis. *YYU Vet Fak Derg*, 25(1): 15–7.
- Katze MG, He Y, Gale M, 2002. Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nature Reviews Immunology*, 2, 9, 675-87.

- Kennedy U, Paterson MBA, Magalhaes RS, Callaghan T, Clark N, 2024. A scoping review of the evidence on prevalence of feline upper respiratory tract infections and associated risk factors. *Vet Sci*, 11: 232.
- Kim S, Cheng Y, Fang Z, Zhongqi Q, Weidong Y, Yilmaz A, Yilmaz H, Umar S, 2024. First report of molecular epidemiology and phylogenetic characteristics of feline herpesvirus (FHV-1) from naturally infected cats in Kunshan, China. *Virol J*, 21, 1, 115.
- Kruger JM, Sussman MD, Maes RK, 1996. Glycoproteins gI and gE of feline herpesvirus-1 are virulence genes: safety and efficacy of a gI–gE[−] deletion mutant in the natural host. *Virology*, 220(2): 299–308.
- Lappin M, 2006. Use of serology for the prediction of canine and feline core vaccine needs.
- Lappin MR, 2012. Feline panleukopenia virus, feline herpesvirus-1 and feline calicivirus antibody responses in seronegative specific pathogen-free kittens after parenteral administration of an inactivated FVRCP vaccine or a modified live FVRCP vaccine. *J Feline Med Surg*, 14(2): 161–4.
- Lappin MR, Andrews J, Simpson D, Jensen WA, 2002. Use of serologic tests to predict resistance to feline herpesvirus 1, feline calicivirus, and feline parvovirus infection in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 220(1): 38–42.
- Lappin MR, Sebring RW, Porter M, Radecki SJ, Veir 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(3): 158–63.
- Lappin MR, Veir JK, Satyaraj E, Czarnecki-Maulden G, 2009. Pilot study to evaluate the effect of oral supplementation of *Enterococcus faecium* SF68 on cats with latent feline herpesvirus 1. *J Feline Med Surg*, 11(8): 650–4.
- Levy J, Crawford P, Lappin M, Dubovi E, Levy M, Alleman R, Tucker S, Clifford E, 2008. Infectious diseases of dogs and cats on Isabela Island, Galapagos. *J Vet Intern Med*, 22(1): 60–5.
- Lewin AC, Kolb AW, McLellan GJ, Bentley E, Bernard KA, Newbury SP, Brandt CR, 2018. Genomic, recombinational and phylogenetic characterization of global feline herpesvirus 1 isolates. *Virology*, 518: 385–97.
- Lillycrop KA, Latchman D, 1992. Alternative splicing of the Oct-2 transcription factor RNA is differentially regulated in neuronal cells and B cells and results in protein isoforms with opposite effects on the activity of octamer/TAATGARAT-containing promoters. *J Biol Chem*, 267(35): 24960–5.
- Liu MZ, Han XH, Yao LQ, Zhang WK, Liu BS, Chen ZL, 2019. Development and application of a simple recombinase polymerase amplification assay for rapid point-of-care detection of feline herpesvirus type 1. *Arch Virol*, 164: 195–200.
- Liu X-f, Wang X, Yan S, Zhang Z, Abecassis M, Hummel M, 2013. Epigenetic control of cytomegalovirus latency and reactivation. *Viruses*, 5, 5, 1325–45.
- Low HC, Powell CC, Veir JK, Hawley JR, Lappin MR, 2007. Prevalence of feline herpesvirus 1, *Chlamydomydia felis*, and *Mycoplasma* spp DNA in conjunctival cells collected from cats with and without conjunctivitis. *Am J Vet Res*, 68(6): 643–8.
- Macías P, Navarro C, 2018. Molecular detection of feline herpesvirus by means polymerase chain reaction. *Dairy and Vet Science J*, 8, 3, 555736.
- Mackay IM, Arden KE, Nitsche A, 2002. Real-time PCR in virology. *Nucleic acids research*, 30, 6, 1292–305.
- Maclachlan NJ, Dubovi EJ, 2010. *Fenner's veterinary virology*, Academic press, p. 179–201.
- Macy DW, 1999. Current understanding of vaccination site-associated sarcomas in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1, 1, 15–21.
- Maes R, 2012. Felid herpesvirus type 1 infection in cats: a natural host model for alphaherpesvirus pathogenesis. *Int Sch Res Notices*, 2012: 495830.

- Maggs DJ, 2005. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of feline herpesvirus type 1. *Clinical techniques in small animal practice*, 20, 2, 94-101.
- Maggs DJ, Clarke HE, 2004. In vitro efficacy of ganciclovir, cidofovir, penciclovir, foscarnet, idoxuridine, and acyclovir against feline herpesvirus type-1. *Am J Vet Res*, 65(4): 399-403.
- Maggs DJ, Collins BK, Thorne JG, Nasisse MP, 2000. Effects of L-lysine and L-arginine on in vitro replication of feline herpesvirus type-1. *Am J Vet Res*, 61(12): 1474-8.
- Maggs DJ, Nasisse MP, Kass PH, 2003. Efficacy of oral supplementation with L-lysine in cats latently infected with feline herpesvirus. *Am J Vet Res*, 64(1): 37-42.
- Maggs DJ, Sykes JE, Clarke HE, Yoo SH, Kass PH, Lappin MR, Rogers QR, Waldron MK, Fascetti AJ, 2007. Effects of dietary lysine supplementation in cats with enzootic upper respiratory disease. *J Feline Med Surg*, 9(2): 97-108.
- Makhov AM, Lee SS-K, Lehman IR, Griffith JD, 2003. Origin-specific unwinding of herpes simplex virus 1 DNA by the viral UL9 and ICP8 proteins: Visualization of a specific preunwinding complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 3, 898-903.
- Mettenleiter TC, 2002. Herpesvirus assembly and egress. *J Virol*, 76, 4, 1537-47.
- Moore PS, Chang Y, 2010. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nature reviews cancer*, 10, 12, 878-89.
- Morrison WB, Starr RM, 2001. Vaccine-associated feline sarcomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218, 5, 697-702.
- Mouzin DE, Lorenzen MJ, Haworth JD, King VL, 2004. Duration of serologic response to three viral antigens in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 224(1): 61-6.
- Munks MW, Montoya AM, Pywell CM, Talmage G, Forssen A, Campbell TL, Dodge DD, Kappler JW, Marrack P, 2017. The domestic cat antibody response to feline herpesvirus-1 increases with age. *Veterinary immunology and immunopathology*, 188, 65-70.
- Najafi H, Madadgar O, Jamshidi S, Langeroudi AG, Lemraski MD, 2014. Molecular and clinical study on prevalence of feline herpesvirus type 1 and calicivirus in correlation with feline leukemia and immunodeficiency viruses. *Vet Res Forum*, 5(4): 255-61.
- Nasisse M, Guy J, Davidson M, Sussman W, De Clercq E, 1989. In vitro susceptibility of feline herpesvirus-1 to vidarabine, idoxuridine, trifluridine, acyclovir, or bromovinyldeoxyuridine. *Am J Vet Res*, 50(1): 158-60.
- Nasisse MP, Weigler BJ, 1997. The diagnosis of ocular feline herpesvirus infection. *Vet Comp Ophthalmol*, 7(1): 44-51.
- Nicoll MP, Hann W, Shivkumar M, Harman LE, Connor V, Coleman HM, Proença JT, Efstathiou S, 2016. The HSV-1 latency-associated transcript functions to repress latent phase lytic gene expression and suppress virus reactivation from latently infected neurons. *PLoS pathogens*, 12, 4, e1005539.
- Orr C, Gaskell C, Gaskell R, 1978. Interaction of a combined feline viral rhinotracheitis-feline calicivirus vaccine and the FVR carrier state. *The Veterinary Record*, 103, 10, 200-2.
- Orr C, Gaskell C, Gaskell R, 1980. Interaction of an intranasal combined feline viral rhinotracheitis, feline calicivirus vaccine and the FVR carrier state. *The Veterinary Record*, 106, 8, 164-6.
- Pan D, Flores O, Umbach JL, Pesola JM, Bentley P, Rosato PC, Leib DA, Cullen BR, Coen DM, 2014. A neuron-specific host microRNA targets herpes simplex virus-1 ICP0 expression and promotes latency. *Cell host & microbe*, 15, 4, 446-56.
- Packard JE, Dembowski JA, 2021. HSV-1 DNA replication coordinated regulation by viral and cellular factors. *Viruses*, 13: 2015.
- Perng G-C, Jones C, 2010. Towards an understanding of the herpes simplex virus type 1 latency-reactivation cycle. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*, 2010.
- Povey R, Koonse H, Hays M, 1980. Immunogenicity and safety of an inactivated vaccine for the prevention of rhinotracheitis, caliciviral disease, and panleukopenia in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 177(4): 347-50.

- Povey RC, Wilson MR, 1978. A comparison of inactivated feline viral rhinotracheitis and feline caliciviral disease vaccines with live-modified viral vaccines. *Feline Pract*, 8(3): 35–42.
- Rampazzo A, Appino S, Pregel P, Tarducci A, Zini E, Biolatti B, 2003. Prevalence of *Chlamydomphila felis* and feline herpesvirus 1 in cats with conjunctivitis in northern Italy. *J Vet Intern Med*, 17(6): 799–807.
- Reubel G, Ramos R, Hickman MA, Rimstad E, Hoffmann DE, Pedersen N, 1993. Detection of active and latent feline herpesvirus 1 infections using the polymerase chain reaction. *Archives of Virology*, 132, 409–20.
- Richards JR, Elston TH, Ford RB, Gaskell RM, Hartmann K, Hurley KF, Lappin MR, Levy JK, Rodan I, Scherk M, 2006. The 2006 American Association of Feline Practitioners Feline Vaccine Advisory Panel report. *J Am Vet Med Assoc*, 229(9): 1405–41.
- Rodan I, Elston T, Flemming D, Ford R, Henry S, Hustead D, Paul M, Rosen D, Scherk M, Scott F, 2001. 2000 Report of the American Association of Feline Practitioners and Academy of Feline Medicine Advisory Panel on Feline Vaccines. *J Feline Med Surg*, 3: 47–72.
- Roizman B, 2007. Herpes simplex viruses. *Fields virology*, 2501–602.
- Rowe M, Lear A, Croom-Carter D, Davies A, Rickinson A, 1992. Three pathways of Epstein-Barr virus gene activation from EBNA1-positive latency in B lymphocytes. *J Virol*, 66(1): 122–31.
- Sandmeyer LS, Keller CB, Bienzle D, 2005. Effects of interferon- α on cytopathic changes and titers for feline herpesvirus-1 in primary cultures of feline corneal epithelial cells. *Am J Vet Res*, 66(2): 210–6.
- Sandmeyer LS, Waldner CL, Bauer BS, Wen X, Bienzle D, 2010. Comparison of polymerase chain reaction tests for diagnosis of feline herpesvirus, *Chlamydomphila felis*, and *Mycoplasma* spp. infection in cats with ocular disease in Canada. *Can Vet J*, 51(6): 629.
- Schulz C, Hartmann K, Mueller RS, Helps C, Schulz BS, 2015. Sampling sites for detection of feline herpesvirus-1, feline calicivirus and *Chlamydia felis* in cats with feline upper respiratory tract disease. *J Feline Med Surg*, 17(12): 1012–9.
- Scott F, 1977. Evaluation of a feline viral rhinotracheitis-feline calicivirus disease vaccine. *Am J Vet Res*, 38(2): 229–34.
- Scott FW, Geissinger CM, 1999. Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine. *Am J Vet Res*, 60(5): 652–8.
- Shen W, Sa e Silva M, Jaber T, Vitvitskaia O, Li S, Henderson G, Jones C, 2009. Two small RNAs encoded within the first 1.5 kilobases of the herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript can inhibit productive infection and cooperate to inhibit apoptosis. *J Virol*, 83(18): 9131–9.
- Shukla D, Spear PG, 2001. Herpesviruses and heparan sulfate: an intimate relationship in aid of viral entry. *J Clin Invest*, 108(4): 503–10.
- Siebeck N, Hurley DJ, Garcia M, Greene CE, Köstlin RG, Moore PA, Dietrich UM, 2006. Effects of human recombinant alpha-2b interferon and feline recombinant omega interferon on in vitro replication of feline herpesvirus-1. *Am J Vet Res*, 67(8): 1406–11.
- Skovgaard N, 2008. *Virology. Principles and Applications*. In: Carter J, Saunders V (Eds.). John Wiley & Sons, Ltd., UK, 358 p.
- Squires RA, Crawford C, Marcondes M, Whitley N, 2024. 2024 guidelines for the vaccination of dogs and cats – compiled by the Vaccination Guidelines Group (VGG) of the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA). *J Small Anim Pract*, 65(5): 277–316.
- Stiles J, 1995. Treatment of cats with ocular disease attributable to herpesvirus infection: 17 cases (1983–1993). *J Am Vet Med Assoc*, 207(5): 599–603.
- Stiles J, 2000. Feline herpesvirus. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 30, 5, 1001–14.
- Stiles J, 2003. Feline herpesvirus. *Clinical techniques in small animal practice*, 18, 3, 178–85.
- Stiles J, 2014. Ocular manifestations of feline viral diseases. *Vet J*, 201(2): 166–73.

- Stiles J, McDermott M, Willis M, Roberts W, Greene C, 1997. Comparison of nested polymerase chain reaction, virus isolation, and fluorescent antibody testing for identifying feline herpesvirus in cats with conjunctivitis. *Am J Vet Res*, 58(8): 804–7.
- Stiles J, Townsend WM, Rogers QR, Krohne SG, 2002. Effect of oral administration of L-lysine on conjunctivitis caused by feline herpesvirus in cats. *Am J Vet Res*, 63(1): 99–103.
- Storey ES, Gerding PA, Scherba G, Schaeffer DJ, 2002. Survival of equine herpesvirus-4, feline herpesvirus-1, and feline calicivirus in multidose ophthalmic solutions. *Veterinary Ophthalmology*, 5, 4, 263-7.
- Strubbe D, 1999. Ophthalmic examination and diagnostic procedures. *Veterinary ophthalmology*.
- Summers BC, Leib DA, 2002. Herpes simplex virus type 1 origins of DNA replication play no role in the regulation of flanking promoters. *Journal of virology*, 76, 14, 7020-9.
- Sussman MD, Maes RK, Kruger JM, 1997. Vaccination of cats for feline rhinotracheitis results in a quantitative reduction of virulent feline herpesvirus-1 latency load after challenge. *Virology*, 228, 2, 379-82.
- Sykes JE, Allen JL, Studdert VP, Browning GF, 2001. Detection of feline calicivirus, feline herpesvirus 1 and *Chlamydia psittaci* mucosal swabs by multiplex RT-PCR/PCR. *Veterinary Microbiology*, 81, 2, 95-108.
- Sykes JE, Anderson GA, Studdert VP, Browning GF, 1999. Prevalence of feline *Chlamydia psittaci* and feline herpesvirus 1 in cats with upper respiratory tract disease. *J Vet Intern Med*, 13(3): 153–62.
- Şimşek A, Baksi N, 2021. Üst solunum sistemi problemlili kedilerde Feline Herpesvirus 1 enfeksiyonunun PCR yöntemi ile araştırılması. *Dicle Univ Vet Fak Derg*, 14(2): 142–4.
- Tai SS, Niikura M, Cheng HH, Kruger JM, Wise AG, Maes RK, 2010. Complete genomic sequence and an infectious BAC clone of feline herpesvirus-1 (FHV-1). *Virology*, 401, 2, 215-27.
- Tan Y, Dong G, Niu J, Guo Y, Yi S, Sun M, Wang K, Hu G, 2019. Development of an indirect ELISA based on glycoprotein B gene for detecting of feline herpesvirus type 1. *Pol J Vet Sci*, 22(3): 631–3.
- Thiry E, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, 2009. Feline herpesvirus infection. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg*, 11(7): 547–55.
- Tian J, Liu Y, Liu X, Sun X, Zhang J, Qu L, 2018. Feline herpesvirus 1 US3 blocks the type I interferon signal pathway by targeting interferon regulatory factor 3 dimerization in a kinase-independent manner. *J Virol*, 92(12): e00047-18.
- Tizard IR, 2017. *Veterinary Immunology-E-Book: Veterinary Immunology-E-Book*, Elsevier Health Sciences, p.871-910
- Townsend WM, Stiles J, Guptill-Yoran L, Krohne SG, 2004. Development of a reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay to detect feline herpesvirus-1 latency-associated transcripts in the trigeminal ganglia and corneas of cats that did not have clinical signs of ocular disease. *Am J Vet Res*, 65(3): 314–9.
- Van Loon A, Van der Logt J, Heessen F, Postma B, Peeters M, 1989. Diagnosis of herpes simplex virus encephalitis by detection of virus-specific immunoglobulins A and G in serum and cerebrospinal fluid by using an antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*, 27(9): 1983–7.
- Veir JK, Knorr R, Cavadini C, Sherrill SJ, Benyacoub J, Satyaraj E, Lappin MR, 2007. Effect of supplementation with *Enterococcus faecium* (SF68) on immune functions in cats. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine*, 8, 4, 229-38.
- Veir JK, Lappin MR, 2010. Molecular diagnostic assays for infectious diseases in cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40, 6, 1189-200.
- Volopich S, Benetka V, Schwendenwein I, Möstl K, Sommerfeld-Stur I, Nell B, 2005. Cytologic findings, and feline herpesvirus DNA and *Chlamydia felis* antigen detection rates in

- normal cats and cats with conjunctival and corneal lesions. *Veterinary ophthalmology*, 8, 1, 25-32.
- Wagner DC, Kass PH, Hurley KF, 2018. Cage size, movement in and out of housing during daily care, and other environmental and population health risk factors for feline upper respiratory disease in nine North American animal shelters. *PLoS ONE*, 13: e0190140
- Wang J, Liu L, Wang J, Sun X, Yuan W, 2017. Recombinase polymerase amplification assay—A simple, fast and cost-effective alternative to real time PCR for specific detection of feline Herpesvirus-1. *PloS one*, 12, 1, e0166903.
- Weigler B, Guy J, Nasisse M, Hancock S, Sherry B, 1997. Effect of a live attenuated intranasal vaccine on latency and shedding of feline herpesvirus 1 in domestic cats. *Archives of virology*, 142, 2389-400.
- Weiss R, 1989. Synergistic antiviral activities of acyclovir and recombinant human leukocyte (alpha) interferon on feline herpesvirus replication. *Am J Vet Res*, 50(10): 1672–7.
- Weller SK, Coen DM, 2012. Herpes simplex viruses: mechanisms of DNA replication. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4, 9, a013011.
- White BL, Holmberg BJ, 2016. Runny eyes: feline herpesvirus infection. *Today's Vet Pract*, 6(3): 65–70.
- Williams D, Robinson J, Lay E, Field H, 2005. Efficacy of topical aciclovir for the treatment of feline herpetic keratitis: results of a prospective clinical trial and data from in vitro investigations. *Veterinary record*, 157, 9, 254-7.
- Wilson JS, Glodt EG, Koonse HJ, 1983. Evaluation of an inactivated feline rhinotracheitis-calicivirus-panleukopenia vaccine for potency and safety. *Vet Med Small Anim Clin*, 78(12): 1869, 1872–4.
- Wong W, Kelman M, Ward M, 2013. Surveillance of upper respiratory tract disease in owned cats in Australia, 2009–2012. *Preventive veterinary medicine*, 112, 1-2, 150-5.
- Wu H, Qiao P, Chen Y, Liu C, Huo N, Ding H, Wang X, Wang L, Xi X, Liu Y, 2025. Cellular and humoral immune responses in cats vaccinated with feline herpesvirus 1 modified live virus vaccine. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1516850.
- Yang DK, Kim HH, Park YR, Yoo JY, Choi SS, Park Y, An S, Park J, Kim J, Kim HJ, 2020. Isolation and molecular characterization of feline herpesvirus 1 from naturally infected Korean cats. *J Bacteriol Virol*, 50: 263–72.
- Yamaguchi N, Macdonald D, Passanisi W, Harbour D, Hopper C, 1996. Parasite prevalence in free-ranging farm cats, *Felis silvestris catus*. *Epidemiology & Infection*, 116, 2, 217-23.
- Yıldırım Y, Dağalp SB, Doğan F, Küçük A, Acar G, Yıldız R, Kale M, Hasırcıoğlu S, Atlı K, Saltık HS, 2022. Kedilerde felid alphaherpesvirus 1 (FeHV-1)'in moleküler tanısı ve asemptomatik kedilerin enfeksiyonun epidemiyolojisindeki rolünün belirlenmesi. *MAE Vet Fak Derg*, 7(1): 13–19.
- Zhou ZH, Chen DH, Jakana J, Rixon FJ, Chiu W, 1999. Visualization of tegument-capsid interactions and DNA in intact herpes simplex virus type 1 virions. *Journal of virology*, 73, 4, 3210-8.

Feline Herpesvirus-1 (FHV-1) Enfeksiyonlarının Virolojik ve Serolojik Olarak Araştırılması

Yazar Uğur Bağrıaçık

Gönderim Tarihi: 23-Ara-2024 12:25PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2557684809
Dosya adı: UĞUR_BAĞRIAÇIK_TEZ_23_ARALIK_K1_2_.docx (1.84M)
Kelime sayısı: 16263
Karakter sayısı: 103523

Feline Herpesvirus-1 (FHV-1) Enfeksiyonlarının Virolojik ve Serolojik Olarak Araştırılması

ORJİNALLIK RAPORU

%8 BENZERLİK ENDEKSİ	%8 İNTERNET KAYNAKLARI	%4 YAYINLAR	%2 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	----------------------------------	-----------------------	-------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	pdffox.com İnternet Kaynağı	%1
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
3	iyrrsc.mehmetakif.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	webadmin.selcuk.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	openaccess.mku.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1
7	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
8	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
9	guaiaca.ufpel.edu.br:8080 İnternet Kaynağı	<%1