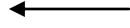


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**CORONAVİRUS SAPTANAN KEDİLERDE HEMOGRAM,
KARACİĞER VE BÖBREK PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

EZGİ YURDAARMAĞAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. M. ERMAN OR**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İÇ HASTALIKLARI PROGRAMLARI**

İSTANBUL-2015

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında Ezgi YURDAARMAĞAN tarafından hazırlanan Coronavirüs saptanan kedilerde hemogram, karaciğer ve böbrek parametrelerinin değerlendirilmesi başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

04 / 12 / 2015

Tez Sınav Jürisi

- | <u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u> | <u>İmzası</u> |
|--|---------------|
| 1.Prof.Dr.M.Erman OR (İstanbul Üni. Veteriner Fak. İç Hastalıkları ABD)
(Tez danışmanı) | |
| 2.Prof.Dr.Yakup AKGÜL (Yüzüncü Yıl Üni. Vet. Fak. İç Hastalıkları ABD) | |
| 3.Prof.Dr.Adullah KAYA (Yüzüncü Yıl Üni. Vet. Fak. İç Hastalıkları ABD) | |
| 4.Prof.Dr.Hüseyin YILMAZ (İstanbul Üni. Veteriner Fak. Viroloji ABD) | |
| 5.Prof.Dr.Utku BAKIREL (İstanbul Üni. Veteriner Fak. İç Hastalıkları ABD) | |

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ezgi YURDAARMAĞAN

(İmza)

İTHAF

Anneme, Babama ve Kardeşime ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Hayatımın her alanında verdiğim bütün kararlarda sonuna kadar, her türlü desteği veren sevgili babam Hikmet YURDAARMAĞAN, annem Aysel YURDAARMAĞAN ve kardeşim Yazgı YURDAARMAĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuyu rahatlıkla danıştığım, karşılaştığım sıkıntıları anlayışla değerlendiren ve bilimsel tecrübesini esirgemeyip daha da gelişmemiz için elinden gelen her türlü desteği içtenlikle sunan saygıdeğer danışman hocam İ.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Erman OR'a, hoşgörü ve yardımları için Doç. Dr. Abdullah KAYAR'a ve diğer anabilim dalı emekli ve çalışan öğretim üyelerine, çalışmamızdaki virüs taraması analizlerinin yapılmasında bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof. Dr. Nuri TURAN ve Araş. Gör. Utku ÇİZMECİGİL'e ve çalışmamızın istatistiksel analizini yapan Doç. Dr. Ömür KOÇAK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Lisans eğitimini birlikte tamamlayıp yüksek lisans kararını birlikte verdiğimiz sevgili dostlarım Merve ÖZBABA ve Dok. Öğr. Kutay YILDIZ'a, yüksek lisans eğitiminin bana kazandırdığı en değerli insan olan iş arkadaşım Özge ŞAHİN'e , tez süresince her zaman ilgi ve yardımıyla yanımda olan Dr. Onur İSKEFLİ ve Dok. Öğr. Efrahim SARGIN'a ve diğer doktor, araştırma görevlileri ve asistan arkadaşlarıma, anabilim dalı sekreteri ve teknisyenlerine, İ.Ü. Veteriner Fakültesi Merkez Laboratuvar çalışanlarına, bıkmadan sıkılmadan her konuda yardımcı olan sevgili arkadaşım Ceyda FETTAHOĞLU'na ve eğitimim süresince desteğini esirgemeyen iş arkadaşım Fatih ADALIGİL'e tüm kalbimle teşekkür ediyorum.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:33581

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Feline Coronavirus.....	4
2.1.1 Virusun yapısı	4
2.1.2. Sınıflandırma, Biyotip ve Serotipleri	5
2.1.2.1. Sınıflandırma.....	5
2.1.2.2. Biyotip ve Serotipleri	6
2.1.3. Epidemiyoloji ve Bulaşma	7
2.1.4. Patogenez	9
2.1.4.1. FECV.....	9
2.1.4.2. FİP	10
2.1.5. Klinik Semptomlar	11
2.1.5.1. FECV Enfeksiyonları	11
2.1.5.2. FİPV Enfeksiyonları.....	11
2.1.6. Tanı	13
2.1.6.1. FECV.....	13
2.1.6.2. FİP	14
2.1.6.2.1. Hematoloji ve Serum Biyokimyası	14
2.1.6.2.2. Efüzyon sıvısı.....	17
2.1.6.2.3. Serebrospinal Sıvı	18

2.1.6.2.4. Serolojik Testler	18
2.1.6.2.5. Viral RNA'nın Saptanması	19
2.1.6.2.6. Histopatoloji ve Immunohistokimyasal Boyama	20
2.1.7. Tedavi.....	21
2.1.8. Korunma.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	34
KAYNAKLAR	41
ETİK KURUL KARARI	53
ÖZGEÇMİŞ	54

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: FCoV enfeksiyonu saptanan (Grup I) ve kontrol grubunu (Grup II) oluşturan sağlıklı kedilerde hematolojik parametrelerin ortalama değerleri, standart hataları ve gruplar arasındaki farklılıkların önem kontrolleri	30
Tablo 4-2: FCoV enfeksiyonu saptanan (Grup I) ve kontrol grubunu (Grup II) oluşturan sağlıklı kedilerde biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri, standart hataları ve gruplar arasındaki farklılıkların önem kontrolleri	31
Tablo 4-3: Hızlı test, ELISA ve Real time RT-PCR sonuçları	32
Tablo 4-4: Hızlı test ve ELISA sonuçlarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 4-5: Real Time RT- PCR sonuçları	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: FCoV virionunun şematik yapısı (Drechsler ve ark. 2011).	5
Şekil 2-2: Nidovirales takımının taksonomisi (Cornelissen 2009).	6
Şekil 4-1:FCoV saptanan kediler ile kontrol grubunu oluşturan kedilerin yaşlarına göre sayısal dağılımı	26
Şekil 4-2:FCoV saptanan kediler ile kontrol grubunu oluşturan kedilerin cinsiyetlerine göre sayısal dağılımı	27
Şekil 4-3:Islak FİP’li kedilerdeki klinik semptomlar	28
Şekil 4-4:Kuru FİP veya FECV enfeksiyonuna sahip kedilerdeki klinik semptomlar ...	28

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

µl :	Mikrolitre
A/G :	Albumin Globulin Oranı
AGP :	Alfa 1 Asit Glikoproteini
ALB :	Albumin
ALP :	Alkalin Fosfataz
ALT :	Alanin Amino Transferaz
Anti-FCoV:	Anti- Feline Coronavirus
AST :	Aspartat Amino Transferaz
Bat-SARS-CoV :	Yarasa SARS Coronavirüsü
BCoV:	Sığır Coronavirus
CCoV :	Köpek Coronavirüs
cDNA:	Komplementer DNA
CrFK :	Crandell Rees Feline Kidney
DCoV :	Ördek Coronavirus
DIC :	Disemine İntravasküler Koagülasyon
dl :	Desilitre
DNA :	Deoksiribonükleik Asit
dNTP :	Deoksinükleotid Trifosfat
E Protein:	Küçük Zar Proteini
ECoV :	Equine Coronavirus
EDTA :	Etilendiamintetraasetik Asid
ELISA :	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FCoV :	Feline Coronavirüs

Fcwf :	Felis Catus Whole Fetus
FECV :	Feline Enterik Coronavirüs
FIV :	Feline İmmun Yetmezlik Virusu
FİP :	Feline Enfeksiyöz Peritonitis
FİPV :	Feline Enfeksiyöz Peritonitis Virüs
fL :	Femtolitre
FrECV :	Yaban Gelinciği Enterik Coronavirusu
g :	Gram
GGT :	Gama Glutamil Transferaz
GLB :	Globulin
H & E :	Hemotoksilin ve Eozin
HCT :	Hematokrit
HECoV :	İnsan Enterik Coronavirus
HGB :	Hemoglobin
IBV :	Bulaşıcı Kanatlı Bronşitis Virüsü
ICTV:	Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi
IFA :	İndirekt Floresan Antikor
IFAT :	İndirekt İmmunfloresan Antikor Testi
IFN :	İnterferon
IgG :	İmmunglobulin G
IgM :	İmmunglobulin M
IU :	İnternasyonal Ünite
İHA :	İmmun Hemolitik Anemi
L :	Litre
M protein:	Transmembran protein
mAb :	Monoklonal Antikor

MCH :	Ortalama Eritrosit Hemoglobin
MCHC :	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV :	Ortalama Eritrosit Hacmi
mg :	Miligram
MRI :	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA :	Mesajcı Ribonükleik Asit
N protein	Nükleokapsit Protein
PCR :	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
pg :	Pikogram
PiCoV:	Güvercin Coronavirüsü
PLT :	Platelet
RBC :	Kırmızı Kan Hücresi
RNA :	Ribonükleik Asit
Rpm:	Dakikadaki devir sayısı
RT-PCR :	Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S protein :	Spike protein
SAA :	Serum Amiloid A
SARS-CoV :	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
TCoV :	Hindi Coronavirüsü
TGEV:	Bulaşıcı Gastroenteritis Virüsü
TP :	Total Protein
VN :	Virüs Nötralizasyon
WBC :	Lökosit

ÖZET

Yurdaarman, E. (2015). Coronavirus Saptanan Kedilerde Hemogram, Karaciğer ve Böbrek Parametrelerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada, kedilerde son yıllarda yaygınlığı artan feline coronavirus enfeksiyonlarının tanısı yapılarak, bu enfeksiyonun kan, böbrek ve karaciğer üzerindeki etkileri incelenip, olası hematolojik ve kan biyokimyası değişimlerinin teşhis, prognoz ve tedavideki etkinliği değerlendirildi. Çalışma materyali olarak farklı ırk ve cinsiyette 50 adet 0-10 yaş arası kedi kullanıldı. Klinik bulgular, hemogram, biyokimyasal parametreler, hızlı test, ELISA ve real time RT- PCR sonuçlarına göre Coronavirus saptanan hasta grubunu oluşturan 40 adet kedi Grup I'i, hayvan sahiplerinden alınan anamnez bilgisi doğrultusunda herhangi bir şikayeti olmayan, genel muayene ve laboratuvar sonuçlarına göre sağlıklı bulunan 10 adet kedi de Grup II'yi oluşturdu. Kedilerden alınan kan örnekleri ile hematolojik (RBC, HGB, HCT, WBC, PLT, MCV, MCH, MCHC) ve biyokimyasal parametreler (üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, total protein, albumin, globulin, A/G oranı) incelendi. Çalışma sonunda hasta grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; RBC, HGB ve HCT parametrelerinde, kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma ($p < 0.01$) belirlendi. Ayrıca serum albümin değerinde ve albumin globulin oranında (A/G) kontrol grubuna kıyasla önemli düşüklük ($p < 0,05$) tespit edildi. Sonuç olarak, bu parametrelerin klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, özellikle ıslak FİP enfeksiyonuna sahip kedilerde hastalığın prognozu ve tedaviye yön vermesi açısından kullanılabilir olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler : Feline, coronavirus, hemogram, böbrek, karaciğer

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33581

ABSTRACT

Yurdaarmağan, E. (2015). Evaluation of Hemogram, Liver and Kidney Parameters in Cats with Coronavirus. İstanbul University, Institute of Health Science, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine. Master's Thesis. İstanbul.

In this study, diagnosis of feline coronavirus infections that have become widespread among cats in recent years was made; the effects of this infection on blood, kidney and liver were analyzed; and the effectiveness of the possible hematologic and blood biochemistry changes on the diagnosis, prognosis and treatment was also evaluated. As study materials, 50 cats with different races and genders ranging between the ages of 0-10 were used. 40 cats making up the patient group with detected Coronavirus according to clinical findings, hemogram, biochemical parameters, fast test, ELISA and real time RT-PCR results constituted the Group I and 10 cats, which did not have any complaints in line with the anamnesis information obtained from the cat owners and were found healthy according to the general examinations and laboratory results, constituted the Group II. With the blood samples taken from the cats, hematologic (RBC, HGB, HCT, WBC, PLT, MCV, MCH, MCHC) and biochemical parameters (urea, creatinine, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, total protein, albumin, globulin, A/G ratio) were analyzed. At the end of the study, when the patient group was compared with the control group; a significant decrease ($p < 0.01$) was detected in RBC, HGB and HCT parameters compared to the control group. Moreover, a significant decrease ($p < 0,05$) in the serum albumin value and albumin globulin ratio (A/G) was detected, when compared to the control group. As a result, especially in cats with wet FIP, it was concluded that these parameters can be used for the prognosis of the disease and for determining the course of treatment when evaluated with the clinical findings.

Key Words: Feline, coronavirus, hemogram, kidney, liver

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 33581

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Feline koronavirüs (FCoV), *Nidovirales* takımının *Coronaviridae* ailesine ait olup hem vahşi hem de evcil kedileri etkilemektedir (Myrrha ve ark. 2011). Koronavirüsler, kanatlı ve memelilerde üst solunum yolu enfeksiyonu, enteritis, serositis, hepatitis, ensefalitis gibi birçok hastalığa neden olan, birbirleriyle yakın ilişkili virüslerden oluşmuş bir familyadır (Pratelli ve ark. 2009). Feline koronavirüsler feline enterik koronavirüs (FECV) ve sistemik patojen enfeksiyöz peritonitis virüs (FİPV) olmak üzere iki biyolojik tipe ayrılır. FECV enfeksiyonu yavru kedilerde hafif seyirli enteritise neden olsa da yetişkinlerde asemptomatik olarak seyredebilir. Buna karşın FİPV'nin neden olduğu feline enfeksiyöz peritonitis (FİP) letal bir hastalıktır (Chang ve ark. 2011; Myrrha ve ark. 2011; Tanaka ve ark. 2012; Vogel ve ark. 2010).

Avirulent FECV'lerin sindirim sistemi ile sınırlı kaldığı ve subklinik olarak enfekte kedilerin, enfeksiyonu, duyarlı yavru kedilere aylar sonra bile bulaştırdığı görülmüştür (Pratelli ve ark. 2009). Doğal enfeksiyonlarda inkubasyon periyodu süresinin belli olmadığı, hastalığın subklinik olarak haftalar, aylar, hatta yıllar bile devam ettiği fakat genellikle 2-3 haftadan 3 aya kadar olduğu belirtilmiştir (Scott, 1999; Pedersen 2009).

Feline koronavirüs enfeksiyonlarının patogenezinin karışık ve hastalığa özgü olduğu bildirilmiştir (Scott, 1999). Virüsler fekal-oral yolla bulaşmakta, öncelikli olarak enterositleri enfekte etmekte, sonrasında monositlerle yayılmakta ve viremi meydana getirmektedirler. Bazı enfekte kedilerde virulent virüs mutantlarının FİP'i meydana getirdiği ve ölümcül sistemik hastalığın viremi ile birlikte geliştiği düşünülmektedir (İmren,1998; Kipar ve ark. 2010). Persiste enfekte kedilerin FCoV'nin kaynağını oluşturdukları ve etkeni devamlı olarak dışkılarında barındırdıkları belirtilmiştir (Herrewegh ve ark. 1997; Kipar ve ark. 2010).

Araştırmacılar (Herrewegh ve ark. 1997; Kipar ve ark. 2010) yaptıkları çalışmalarda gastrointestinal sistemin en alt kısmını viral replikasyonun gerçekleştiği yer olarak saptamışlardır. Kalın bağırsaktaki enfekte hücrelerin, lieberkühn kriptlerinin lümenal tarafı boyunca; ileumdakilerin ise, payer plaklarının periferinde lokalize olduğunu belirtmişlerdir. Enfekte olan enterositlerin, feline koronavirüsün dışkıda bulunmasının temel kaynağını oluşturduğunu bildirmişlerdir. Kipar ve arkadaşları

(2010) virüs atılımının daha çok enfeksiyonun erken fazlarında gerçekleştiğini ve mezenterik lenf yumrularının yanında karaciğerin de en sık ve nispeten yüksek düzeylerde virüs barındıran organlardan olduğunu belirtmişlerdir. Karaciğerin portal vena yoluyla kanı direkt olarak barsaklardan direne etmesi bu düşüncüyü desteklemektedir. Ayrıca hepatik kupffer hücrelerinin FCoV ile enfekte olduğunda, karaciğerde çok fazla sayıda bulunması ve vücuttaki doku makrofajlarının % 80-90'ını oluşturmasının, onları karaciğerde yüksek bir viral yük kaynağına dönüştürdüğünü bildirmişlerdir.

FİP'in tanısındaki zorluğun, spesifik klinik semptomların ve patognomik biyokimyasal parametrelerin eksikliği ile rutinde kullanılan testlerin düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Sharif ve ark. 2010). Norris ve arkadaşları (2005) bulguların çeşitliliğinin kediye göre değişiklik gösterdiğini fakat en sık rastlanan semptomların iştahsızlık, kilo kaybı, solgun mukoz membranlar, ateş, abdominal gerginlik ve hassasiyet, abdominal palpasyonda organomegali, kusma, ishal, sarılık, multifokal nörolojik bulgular, dispne, üveitis ve submandibular lenfadenopati olduğunu belirtmişlerdir. Addie ve arkadaşları (2004) da Anti-FCoV antikorlarının ölçümünün, feline coronavirus enfeksiyonunun gözlemlenmesinde kullanışlı olduğunu; ayrıca alfa 1 asit glikoprotein konsantrasyonu, albumin globulin oranı, effüzyon hematolojisi veya sitolojisi gibi diğer klinikopatolojik parametrelerle birlikte kullanılırsa FİP'in tanısında da yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir.

FİP'li kedilerde yaygın az sayıda laboratuvar bulgusu olup bunların da patognomik olmadığı belirtilmiştir (Sharif ve ark. 2010). FİP için kan muayenelerinin tanı değeri hastalığın lokalize olduğu organa göre farklılık gösterebilmektedir. Hematokrit değerin % 41, hemoglobin konsantrasyonunun % 37 oranına kadar azalabileceği ve normositer normokromik aneminin şekillenebileceği bildirilmiştir. Lökositosis meydana gelmesine karşın lenfopeni şekillenebilmekte ve hastalığın son döneminde lökopeni meydana gelebilmektedir (Aytuğ ve ark 1997 p.45; Bilal 2013 p.482). Lenfopeni ve nötrofili FİP'te tipik olarak görülse de kedilerde birçok sistemik hastalıkta görülen stres lökogramından da kaynaklanabilir. FİP'te artan total serum protein konsantrasyonu çok sık karşılaşılan bir laboratuvar bulgusu olup FİP'in effüzif form vakalarının % 50'sinde, noneffüzif form vakalarının % 70'inde görüldüğü belirtilmiştir. Total protein konsantrasyonundaki artışın, özellikle gama globulin seviyesindeki artıştan kaynaklandığı bildirilmektedir. Serum protein profilindeki bu

değişiklik albumin ve globulin oranının azalmasına neden olmaktadır. Bazı kaynaklarda albumin globulin oranının 0.5'ten az olması durumunun FİP ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Karaciğer enzimleri, bilirubin, üre, kreatinin gibi diğer laboratuvar parametreleri organlardaki lokalizasyon ve oluşturduğu zarar durumuna göre artabilse de kesin tanıda bir fayda sağlamadığı belirtilmiştir (Aytuğ ve ark 1997 p.45; Aytuğ, 2011 p.94; İmren, 1998 pp. 373-374; Ramsey ve Tennant, 2001 p. 161; Sharif ve ark. 2010).

Planlanlanan bu tez çalışmasında, son dönemde Türkiye’de de sıklığı gittikçe artan feline coronavirus enfeksiyonlarının klinik bulgular, kan sonuçları, hızlı test, ELISA ve Real time RT-PCR ile tanısı yapılarak, bu enfeksiyonun kan, böbrek ve karaciğer üzerindeki etkileri incelenip, bu yapılardaki hematolojik ve kan biyokimyası değişimleri değerlendirilecektir. Böylece tanıda kesinlik sağlamsa da, hematolojik ve kan biyokimyası değişimlerinin hastalığın teşhisinde ve tedaviyi yönlendirmedeki etkinliği değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Feline Coronavirus

Coronavirüs familyası birbirleriyle yakın ilişkili virüslerden oluşmuştur. Bu virüslerin kanatlı ve memelilerde üst solunum yolu enfeksiyonu, enteritis, serositis, hepatitis, ensefalitis gibi birçok hastalığa neden olduğu belirtilmiştir (Pratelli ve ark. 2009). Türkiye dahil dünya genelinde yapılan serolojik ve virolojik çalışmalara göre Feline coronavirüs enfeksiyonunun (FCoV), evcil ve vahşi kedigillerde yaygın bir şekilde görüldüğü bildirilmiştir (Holst ve ark. 2006; Manasateinkij ve ark 2009; Pratelli ve ark. 2009; Oğuzoğlu ve ark. 2010; An ve ark. 2011).

2.1.1 Virusun yapısı

Coronaviridae ailesinin üyeleri, geniş pozitif iplikçikli RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir. Virion içinde yer alan RNA genomu, nükleokapsid proteinleri ile çevrilmiştir (Drechsler ve ark. 2011). Viral RNA, kendileri de zarf ile çevrelenmiş olan ve spike (S) glikoprotein, transmembran protein (M) ve küçük zar proteini (E) olmak üzere üç zar proteini içeren nükleokapsit proteini (N) ile çevrelenmiştir. Bazı coronavirüslerde fazladan zar glikoproteini ve hemaglutinin esteraz bulunmaktadır (Haijema ve ark. 2004; Le Poder 2011). FCoV virionunun şematik yapısı Şekil 2-1’de gösterilmiştir.

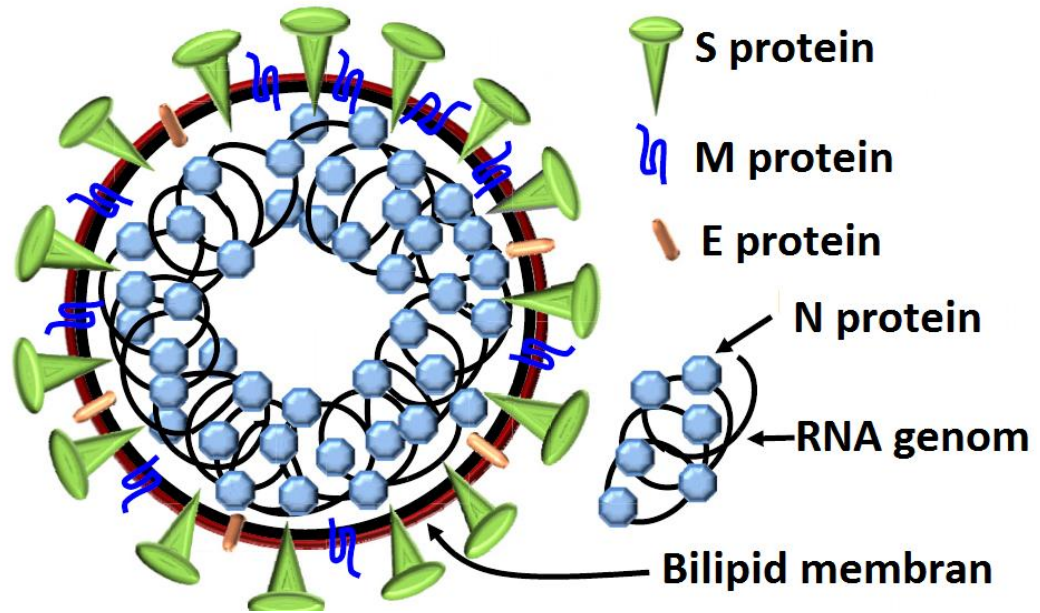
Coronavirüslerin geniş yaprak şeklinde virüs yüzeyinde yer alan S glikoproteini, konak çeşitliliğinin ve hücrel birleşmenin göstergesi olan viral bağlanmadan sorumlu spesifik konak hücre reseptörü olup birçok biyolojik fonksiyonun gerçekleşmesine aracılık etmektedir (Haijema ve ark. 2004; Pratelli 2008). S proteini S1 ve S2 olmak üzere iki bölgeye ayrılmakta ve S1 bölgesi daha değişken olup farklı coronavirüs suşlarının ya da izolatlarının çeşitli derecelerde kopma ve birleşme durumlarını içermektedir (Manasateinkij ve ark 2009).

Golgi içinde yer alan M proteini, viral zarfın esas parçasını oluşturmakta ve % 10’luk bir kısmı viral zarfın dışında yer almaktadır. Aynı zamanda N protein ile etkileşim halinde olup virionun bir arada olmasını sağlamaktadır. Enfekte hücrelerdeki golgide heteromultimerik kompleks içinde bulunan S ve M proteinleri arasındaki etkileşim, S proteininin plazma membranına transportunu engellemekte ve yeni

virionlar içine enkapsülasyona yardımcı olmaktadır (The Ugent FIP study group 2008; Cornelissen 2009).

N protein, RNA sarmalına bağlanan ve sarmal nükleokapsid yapısını oluşturan bir yapıdır. M ve N protein arasında etkileşimler aracılığıyla bu nükleokapsid, yeni oluşturulmuş virionlar içine entegre edilmektedir. N protein, replikasyon ve/ya da transkripsiyonda da görev almaktadır (Rottier 1999; Cornelissen 2009).

E proteini, pre-golgi membranında tutulan küçük bir protein olup virion içinde düşük sayıda bulunmaktadır (The UGent FIP study group 2008; Kipar ve Meli 2014). Bu proteinler, zarf bilgisi ve gelişen kısımdaki diğer membran proteinleri ile bir arada bulunmak için gereklidir (Cornelissen 2009).



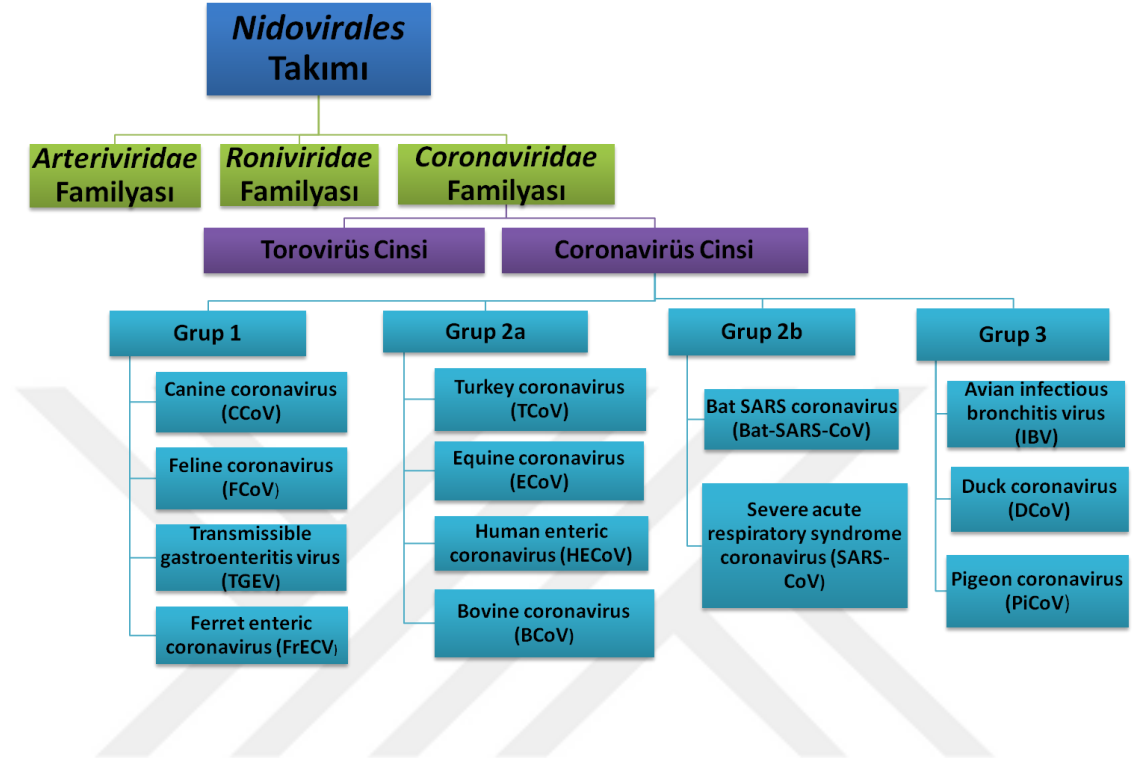
Şekil 2-1: FCoV virionunun şematik yapısı (Drechsler ve ark. 2011).

2.1.2. Sınıflandırma, Biyotip ve Serotipleri

2.1.2.1. Sınıflandırma

FCoV, Torovirüs ile birlikte *Coronaviridae* familyasındaki, Coronavirüs cinsine ait bir virüstür. *Coronaviridae* familyası, *Arteriviridae* ve *Roniviridae* familyalarıyla birlikte *Nidovirales* takımındadır. Coronavirüs cinsi serolojik, genetik ve antijenik özelliklerine göre üç gruba ayrılır. FCoV birinci gruba dahildir ve caninecoronavirüs (CCoV) ve transmissible gastroenteritis virüs (TGEV) ile yakından ilişkilidir (Rottier

1999; Cornelissen 2009; Myrhna ve ark. 2011). Nidovirales takımının taksonomisi Şekil 2-2’de gösterilmiştir.



Şekil 2-2: Nidovirales takımının taksonomisi (Cornelissen 2009).

2.1.2.2. Biyotip ve Serotipleri

Feline koronavirüsler kendilerini değişik formlarda gösteren, birbirleriyle çok yakın ilişkili iki biyotip içermektedirler. Bunlar düşük virulentli (avirulent) ve yüksek virulentli biyotipler olup, düşük virulentli olan, semptom göstermeyen ya da hafif klinik belirtiler gösteren feline enterik koronavirüs (FECV) biyotipidir. Sahada daha predominant olan FECV enfeksiyonları genellikle virüsü dışkılarında taşıyan sağlıklı hayvanlarda süreklilik göstermekte ve virüsün replike olduğu villöz epitel hücrelerin bulunduğu intestinal bölge ile sınırlı kalmaktadırlar. Yüksek virulansa sahip olan biyotip, feline enfeksiyöz peritonitis virüs (FİPV)’dür. FİPV, periton başta olmak üzere birçok organ ve dokuda lezyon oluşturarak sistemik enfeksiyona neden olduğundan bu hastalığa feline enfeksiyöz peritonitis (FIP) denir. FECV’nin aksine FİPV, kediler arasında çabuk yayılmamaktadır (Kennedy ve ark. 1998; Vogel ve ark. 2010).

Genel olarak kabul edilen teoriye göre FİPV, FECV’nin enfekte kedilerin gastrointestinal sistemlerinde mutasyona uğramasıyla oluşup sistemik olarak yayılmakta

ve ölümcül FİP'e neden olabilmektedir. Mutasyon alanlarının tam olarak anlaşılmasına rağmen, bazı aksesuar genlerin buna aday oldukları düşünülmektedir. Saf ırk kedilerin yaklaşık % 80'inin FECV ile enfekte olduğu ve bunların % 5-12'sinin FİP'in effüziv, non-effüzif ya da her iki formunun birden semptomlarını gösterdikleri belirtilmiştir. Hem FECV hem de FCoV'nin virülanslarına bağlı olarak viremi oluşturabildikleri bildirilmiştir (Benetka ve ark. 2004; Tanaka ve ark. 2012).

FCoV'ler, in vitro ortamda üreme özelliklerine, CCoV ile olan antijenik ilişkilerine, S protein-spesifik monoklonal antikorlar (mAb) ile olan nötralizasyon reaktivasyonlarına ve S protein geninin dizilim analizine göre iki gruba ayrılmaktadırlar (Gonon ve ark. 1999; Benetka ve ark. 2004; An ve ark. 2011).

Tip 1 FCoV, tamamen kedilerle alakalı ve doğal koronavirüs enfeksiyonlarında yaygın olarak görülse de hücre kültüründe çok az üremektedir. Öte yandan tip 2 FCoV'nin, daha az yaygın olup Crandell Rees feline kidney (CrFK) ve *Felis catus* whole fetus (Fcwf-4) gibi pek çok hücre kültüründe üreyebildiği; CCoV ve TGEV ile yakın antijenik ve genetik ilişki içinde olduğu ve FCoV tip 1 ve CCoV'nin ikili rekombinasyonundan oluştuğu bildirilmiştir (Kummrow ve ark. 2005; Pratelli 2008; Amer ve ark. 2012). Ayrıca, FCoV tip 1 ve 2 farklı hücre tropizmalarına sahip olmaları S proteinin farklı hücre reseptörlerine bağlanması ile açıklanabilir. Bu iki virüs tipinin S proteinlerinin farklılıklarına dayanarak, reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) analizi tip 1 ve tip 2'yi birbirinden ayırmak için alternatif metod olarak kullanılabilir (Shiba ve ark. 2007; Lin ve ark. 2009).

2.1.3. Epidemiyoloji ve Bulaşma

FCoV enfeksiyonları, evcil kediler arasında çok yaygın olup birbirleriyle yakın ilişkide olan konaklar arasında yayılım göstermektedirler (Addie and Jarrett 2001; Drechsler ve ark. 2011). Antikorların % 80-90 oranında kedi barınaklarında, % 10-50 oranında tek kedili evlerde görüldüğü belirtilmiştir. Birçok kedinin avirulent FCoV ile enfekte olduğunun düşünülmesi, seropozitif kedilerin sadece % 5'inin FİP enfeksiyonundan ölmesi ile ilgilidir. Tek kedili evlerde FİP enfeksiyonunun insidansının daha düşük olduğu bildirilmektedir (Herrewegh ve ark. 1995, Hartmann ve ark. 2003). Özellikle fazla sayıda kedinin birlikte yaşadığı ortamlarda FCoV görüldüğünde prevalans % 90'ın bile üzerine çıkabilmekte hatta bütün kedilerin

seropozitif olarak kabul edildiği belirtilmektedir (Turgut ve Ok 2001 p.323, Paltineri ve ark. 2002, Dye ve ark. 2008).

Çok kedili ortamlarda, kedilerin büyük bir çoğunluğunun (% 75-100) birkaç haftalık ya da aylık periyotlarda virüsü devamlı ya da kısa süreli olarak yaymaya devam ettiği ve her kedinin enfeksiyon, saçılım, iyileşme ve tekrar enfeksiyon şeklinde bir döngüye maruz kaldığı bildirilmiştir (Pedersen 1995; Addie and Jarrett 2001; Dye ve ark 2008).

Kedinin viral etkene maruz kaldığı andaki yaşı, genetik faktörler, stres, fiziksel kondisyon, eş zamanlı başka bir hastalığın bulunması (feline lökemia, feline immun yetmezlik virüsü), çok kedili ortam, FCoV'nin titresini ve suşu, önceden var olan FCoV antikorları ve hücrel immun cevabının seviyesi gibi faktörlerin epidemiyoloji ve FIP gelişmesi için önemli etkenler olduğu belirtilmiştir (Can-Şahna ve ark. 2007). FCoV seroprevalansının farklı populasyonlarda çeşitlilik göstermesi ırk, hastalığın idaresi ve coğrafik lokalizasyon gibi faktörlere bağlı olmaktadır (Holst ve ark. 2006). Pesteanu-Somogyi ve arkadaşlarının (2006) yaptıkları çalışmada, Birman, Ragdoll, Bengal, Rex, Abyssinian, Himalayan gibi ırkların FIP enfeksiyonuna daha yatkın oldukları saptanmıştır.

Bulaşma genellikle fekal-oral yolla gerçekleşmektedir (Pedersen 1995). FCoV ile enfekte kedilerin büyük bir çoğunluğunun virüsü intermittent olarak dışkılarıyla saçabildiği ve bu yolla virüsün, duyarlı hayvanlarda enfeksiyon oluşturmak üzere çevrede bulunabildiği belirtilmiştir (Johann ve ark. 2009). Araştırmacılar (Herrewegh ve ark. 1997, Gunn-Moore ve ark. 1998, Horzinek ve Lutz 2000), persiste enfekte kedilerin epidemiyolojik olarak virüsün yayılmasında önemli rol oynadıklarını, bağırsaklarında ve kanlarında FCoV'yi barındırarak daimi enfeksiyon kaynağını oluşturduklarını ve virüsü dışkı, tükürük ve diğer vücut sıvılarıyla saçtıklarını bildirmişlerdir. Addie ve Jarrett (2001) ise yaptıkları çalışmada virüse maruz kalan kedilerin % 13'ünün persiste enfekte olduğunu ve büyük olasılıkla hayatları boyunca sağlıklı taşıyıcı olarak virüsü dışkılarıyla saçmaya devam edeceklerini belirtmişlerdir.

Bit ve pire yoluyla bulaşmanın pek sık karşılaşılan bir durum olmadığı, transplasental bulaşma görülebildiği fakat doğal koşullarda çok nadir karşılaşıldığı bildirilmiştir. Virüs saçan yetişkin kedilerden ayrılan 5-6 haftalık yavru kedilerin çoğu enfekte olmamaktadırlar. Genellikle, yavru kediler maternal antikorlarının azaldığı 6-8

haftalık yaşlarda, annelerinin ya da FCoV taşıyıcı başka bir kedinin dışkısı ile direkt temas ettiklerinde enfekte olmaktadır (Hartmann 2010a p.709) FİP'in, iki yaşından genç kedilerde yetişkinlere göre daha çok görüldüğü ve 3-5 aylık yaştaki kedi yavrularında görülen ölümün yaygın bir nedeni olduğu belirtilmiştir (Holst ve ark. 2006).

2.1.4. Patogenezi

2.1.4.1. FECV

FECV enfeksiyonunun çok kedili ortamlarda, barınaklarda ve yetiştirme çiftliklerinde çok endemik ve yüksek derecede enfeksiyöz olduğu ve kedilerde morbiditenin nedenlerinden olmamasına rağmen, deneysel ve doğal enfeksiyonlu kedilerde subklinik olarak devam ettiği; genellikle semptom göstermediği ya da geçici bir gastroenterit meydana getirdiği bildirilmiştir (Foley ve ark. 1997a; Pedersen ve ark. 2008).

İntestinal bölgede replike olan FECV, bulaşmayı takiben sindirim yolunu ince bağırsaklara kadar dolaşır kendini intestinal villusların yüzeyindeki epitel hücrelere (enterositler) bağlamaktadır. Virüs, öncelikli olarak ince bağırsakta özellikle duodenum, jejunum ve ileumdaki enterositleri enfekte etmekte ve sitoplazmanın içerisinde replike olup konak hücrelerini öldürmektedir. Eğer immün sistem harekete geçmeden yeterli sayıda enterosit zarar görürse, enteritis semptomları görülmeye başlamaktadır. FECV aynı zamanda kan yoluyla vücutta yayılıp mesenterial lenf yumruları, tonsiller, timus, dalak ve kemik iliği gibi organlara da ulaşabilmektedir (Pedersen 1995; Kipar ve ark. 2006; Cornelissen 2009; Vogel ve ark. 2010).

Cornelissen (2009)'ın belirttiği üzere genel olarak FECV enfeksiyonunun sonucunda kediler;

1. İmmün sistemleri harekete geçip, enfeksiyonu atlatır ve zamanla tekrar yeni FECV enfeksiyonlarına karşı duyarlı hale gelebilirler (% 70-80),
2. Asemptomatik taşıyıcı ve bulaştırıcı olabilirler (% 10-15),
3. FCoV enfeksiyonuna karşı dirençli hale gelebilirler (% 5'den az),
4. Virüs mutasyona uğrar ve FİP geliştirebilirler (% 5'den az).

Virüsün kedinin bağırsaklarından atılmasının, hastalığın nüksetmesini engellemediği ve virüs devamlılığının olduğu sistemik bölgelerde, enfeksiyonun yeniden ortaya çıkmasını sağlayabildiği bildirilmiştir (German 2012).

2.1.4.2. FİP

FİP'in yaygın ve geniş çapta görülen FECV enfeksiyonunun çok sık rastlanmayan bir klinik semptomu olduğu düşünülmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalarla, FİP ajanlarının hastalık potansiyelinin FECV'den farklı olduğu fakat her iki virüsün de aynı populasyondan doğduğu ve antijenik olarak farksız olduğu belirtilmiştir. En son FİPV'nin FECV'nin basit bir mutanı olduğu varsayılmış ve sonra iki virüs birbirinin biyotipi olarak tanımlanmıştır (Meli ve ark. 2004; Pedersen ve ark. 2009).

FECV ile karşılaştırıldığında FİP virüslerinin, daha yüksek virulentli fakat daha az bulaşıcı olduğu, etkin bir şekilde makrofaj ve monositleri enfekte ettiği ve bağırsaktan çıkıp bir çok organa bulaşarak sistemik letal enfeksiyona neden olduğu bildirilmiştir (Chang ve ark. 2010). FİP'in patolojisi tipik olarak serosal membranların sistemik yangısal hasarı ve lenf dokuları, karaciğer, akciğer ve beyin gibi organlarda meydana gelen geniş çaplı pyogranülamatöz lezyonlar ile tanımlanmıştır (Brown ve ark. 2009)

FİPV'leri FECV'lerden ayıran temel fark makrofajlar içinde replike olabilmeleridir. FİPV'ler, gezici hücreler olan makrofajlar içinde replike olup kolaylıkla vücudun diğer doku ve organlarına yayılarak sistemik intraselüler patojen halini almaktadırlar (Pedersen 1995). Hedef dokular mesenterik lenf yumruları, bağırsağın serosal yüzeyleri ikincil olarak da pleura ve omentumdur. Bazı virüslerin beyin omurilik zarlarına (özellikle beyinin posterior ventral kısmında), ventrikülleri çevreleyen ependim hücrelerine, spinal kordun duramaterine, retinanın uveal kısmına ulaştıkları da görülmüştür (Pedersen 2009).

Enfeksiyonun ilk dönemlerinden sonra hücresel bağışıklık şekillenmeye başlamaktadır. Selüler ve humoral bağışıklık sonunda, önemli miktarda virüs spesifik antikorlar meydana gelmekte ve virüsler immün kompleks oluşturmak için antikorlara bağlanmaktadır (Ramsey ve Tennant 2001 p.158; Bilal, 2013 p.480).

Enfeksiyonun antikor fazının belirleyici özelliği, hızla yayılan serosal/omental kaynaklı yangının, artan makrofaj enfeksiyonu, virüs replikasyonu, virüslerin ölü enfekte makrofajlardan uzaklaşması ve daha çok virüsün, daha çok makrofaj tarafından bağlanmasıyla ilişkili olmasıdır. Bu reaksiyon küçük kan damarlarından köken almakta ve pyogranüloma adı verilen lezyonlarla sonuçlanmaktadır. FİP'in daha kronik seyirli olan 'nonefüzif (kuru)' formunun bu şekilde oluştuğu belirtilmektedir. Damar duvarlarında oluşan yangısal değişiklikler sonucunda pıhtılaşma faktörleri aktive olmasıyla dissemine intravasküler koagulopati (dissemine intravascular coagulopathie-DIC) şekillenmektedir. Vasküler permeabilitenin artması ve proteinden zengin eksudatın vücut boşlukları ve perikardial kese ve skrotum gibi potansiyeli yüksek yerlerde toplanmasıyla hastalığın 'efüzif (ıslak)' formu meydana gelmektedir. Generalize perivaskülit, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu bütün organ ve paranşim dokularında oluşmaktadır (Ramsey ve Tennant 2001 p.158; Pedersen 2009; Bilal 2013 p.480)

2.1.5. Klinik Semptomlar

2.1.5.1. FECV Enfeksiyonları

FECV enfeksiyonu nadiren veteriner ilgisi gerektiren hafif ishal ile kendini belli eden tehlikesiz bir hastalıktır. Ciddi vakalarda bile geçici kusmayı takip eden en fazla birkaç gün süren ishal meydana gelmektedir. Letal FECV enfeksiyonlarına çok az rastlanmakta hatta bazı kedilerde hiçbir klinik semptom gözlemlenmemektedir (Pedersen 1995; Goodson ve ark. 2009).

2.1.5.2. FİPV Enfeksiyonları

FİP enfeksiyonunun iki formu bulunmaktadır. Efüzif ya da ıslak form en sık görülen ve tanısı en kolay formdur. Islak FİP vücut boşluklarını özellikle abdomeni hedef almakta ve karakteristik sıvı efüzyonu kolayca fark edilmektedir. Hastalığın ikinci formu böbrekler, mesenterik lenf yumruları, bağırsak duvarları, karaciğer, sentral sinir sistemi ve göz gibi paranşim dokularda meydana gelen granülamatöz lezyonlarla karakterize olan, vücut boşluklarında herhangi bir yangı eksudasyonunun oluşmadığı 'kuru', 'paranşimatöz' ya da 'nonefüzif' formudur (Pedersen 1995; 2009). Nonefüzif tip enfeksiyona sahip kediler hastalığın terminal safhasında efüzyon geliştirebilirler (Norris 2007a).

Nonefüzif ve efüzif formu birbirinden ayıran özelliklerin yanında her ikisinde de görülen ortak klinik semptomlar vardır. Her iki formda da kronik, dalgalı seyreden ve antibiyotiğe cevap vermeyen ateş, ilerleyici anoreksiya, kilo kaybı görülebilmektedir (Pedersen 1995; Tsai ve ark 2011). Hamileliğinde FİPV enfeksiyonuna yakalanmış bir kedinin yavrularında intrauterin bulaşma gözlemlenmiş ve etkilenen kedi yavrularında pnömoni, pleuritis, hepatitis saptanmıştır (Pedersen 2009).

FİP'in ıslak formuna sahip kedilerin abdominal şişkinlik, solgunluk, taşipne, dispne ya da peritoneal veya pleural boşluktaki sıvı birikiminin bir sonucu boğuk kalp sesleri gibi semptomları sergiledikleri belirtilmiştir (Goodson ve ark. 2009). Abdominal gerginlik ıslak FİP'de en sık karşılaşılan semptom olup, kedilerde kardiyovasküler hastalıklar, neoplazi, hepatik ve renal yetmezlik sonucu oluşan asitesten daha yüksek orana sahip olduğu bildirilmiştir. Abdomenin aşırı derecede genişlemesinin yanı sıra, palpasyonunun hamurumsu kıvamda ve ağrısız olduğu, perküsyonda sıvı dalgalanmasının kolayca hissedilebildiği belirtilmiştir. Kısırlaştırılmamış erkek kedilerde sıklıkla peritonitisin yaptığı ödeme bağlı olarak skrotumda da genişleme görülebildiği de bildirilmiştir (Pedersen 2009).

FİP'in nonefüzif formunun genellikle daha belirsiz olduğu; ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi nonspesifik bulgularla kendini gösterdiği belirtilmiştir. Klinik bulgular genellikle karaciğer, böbrek, dalak, pankreas, abdominal lenf yumruları, sentral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, gözler, deri ve kalp gibi etkilenen doku ve organlarla ilişkilidir (Norris 2007a). Nonefüzif FİP'li kedilerin % 60'ında gözlere ve sentral sinir sistemine bulaşma; % 40'ında ise ya göz ve sentral sinir sistemi bulguları ile birlikte ya da bu bulgular olmadan abdominal bulaşma görüldüğü belirtilmiştir (Pedersen 2009).

Asitesin çok az olması ya da olmamasına rağmen abdominal bölge nonefüzif FİP lezyonlarını bulmak için en bilinen bölgedir. Abdominal lezyonlar özellikle böbreklerde ve mezenterik lenf yumrularında, daha az olarak da karaciğer ve hepatik lenf yumrularında bulunmaktadır. Granülatöz lezyonların özellikle abdominal duvarlarda ve böbreklerde palpe edilebildiği veya ultrasonografik olarak da görülebildiği bildirilmiştir (Pedersen 1995;2009; Goodson ve ark. 2009).

Sentral sinir sistemi bulaşması genellikle FİP'in kuru formuna sahip kedilerde olmakta, aynı zamanda nörolojik semptom göstermeyen kedilerde de mikroskopik sentral sinir sistemi tutulumu görülebilmektedir (Vite 2005; Pedersen 2009). Bradshaw

ve arkadaşları (2004) yaptıkları çalışmada, sentral sinir sisteminde yangısal bir hastalık olan kedilerin yarısından fazlasında FİP tespit etmiş, bununla birlikte altıda birinde ise başka hastalıklara bağlı semptomların geliştiğini ortaya koymuşlardır. Sinirsel klinik semptomlar primer lezyonların nöroanatomik lokalizasyonlarına göre ataksi, nistagmus ve krizler şeklinde gözlemlenebilir (Diaz ve Poma 2009; Goodson ve ark. 2009). Foley ve arkadaşları (1998), FİP’li kedilerde hiperestezi, hiperrefleksi, çapraz ektensör refleksi, dört ayakta zayıflamış propriyosepsiyon, kaudal parezis, serebellar vestibular işaretler gibi bulgular olduğunu belirtmişlerdir.

Üveitis ve korioretinitin, nonenfüzüf FİP’li kedilerde en sık rastlanan göz problemleri olduğu bildirilmiştir (Pedersen 2009). Baydar ve arkadaşlarının (2014) yaptıkları çalışmada değerlendirmeye aldıkları kedide göz lezyonlarıyla belirgin feline enfeksiyöz peritonitis olgusuna rastlanmıştır. Oküler lezyonlar üveitis, iritis, retina damarlarında balon oluşumunu içermektedir (Goodson ve ark 2009).

Araştırmacılar (Foster ve ark. 1996; Kipar ve ark. 1999; Cannon ve ark. 2005; Trotman ve ark. 2007; Rota ve ark. 2008; Goodson ve ark 2009; Scherk ve ark. 2013) feline enfeksiyöz peritonitiste, genellikle kolonik olan intestinal granuloma, masif olarak genişlemiş abdominal lenf yumruları, orşitis, priapizm, deri lezyonları ve pnömoninin de nadir olarak rastlanan klinik semptomlar olduğunu belirtmişlerdir.

2.1.6. Tanı

FCoV’nin virulent variantlarının, diğer feline koronavirüslerinden antijenik ve genellikle genetik olarak ayırt edilemez olduğundan, onları tanımlayacak diagnostik testlerin tasarlanması çok zordur (Norris 2007b).

2.1.6.1. FECV

FECV enfeksiyonuna sahip kedilerin birçoğu klinik olarak belirti göstermediğinden semptomlarına göre tanı koymanın zor olduğu bildirilmiştir. Genç yavrularda kısa süreli ve hafif seyirli ishalin enfeksiyonun tek göstergesi olduğu ve intestinal semptomlar gösterdikleri zaman, diğer enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan nedenlerden ayırt edilemediği bildirilmiştir (Pedersen 1995; Cornelissen 2009; Sharif ve ark. 2010).

Enfekte kedilerde dışkıda virusun elektron mikroskobu ve RT-PCR ile saptanabildiği belirtilmiştir (Sharif ve ark. 2010). Pedersen ve arkadaşları (1981)

yaptıkları çalışmada FECV saçılımını, fekal örneği boyandıktan sonra elektron mikroskopu ile tespit etmişlerdir. Daha sonra bu yöntemin elverişsiz, pahalı ve rutin kullanıma uygun olmadığı belirtilmiştir (Pedersen 1995). Dışkıdan virüs izolasyonu da yapılabilmekte fakat serotip 1 suşunun hücre kültüründe üreme kabiliyetinin düşük olmasının yanlış negatiflik verme olasılığını arttırdığı bildirilmiştir (Cornelissen 2009). Yapılan çalışmalar (Herrewegh ve ark. 1997; Foley ve ark. 1997a; Addie ve Jarrett 2001, Cornelissen 2009) dışkı, kan ve salya örneklerinden yapılan RT-PCR testlerinin çok kedili ortamlarda kronik virüs saçılımını identifiye etmek için kullanılabildiğini ve bunun virüs sirkülasyonunu sınırlamak için önemli olduğunu belirtmişlerdir.

2.1.6.2. FİP

FİP'in klinik pratikte tanındaki zorluğu, hastalığın nonspesifik klinik semptomları, patognomik olmayan hematolojik ve biyokimyasal anormallikleri, yeterli duyarlılık ve hassasiyete sahip rutin testlerinin olmamasından kaynaklanmaktadır. Anamnez, bulunduğu ortam, klinik bulgular ve laboratuvar veriler (hematolojik ve biyokimyasal analiz, serum protein elektroforezis, serolojik testler, PCR analizi, efüzyon sıvısının analizi) muhtemel bir FİP tanısı için yeterli olabilmektedir. Ancak FİP tanısı için en güvenilir yöntemlerin, etkilenen organların histolojik muayenesi ve immunohistokimyasal analiz olduğu bildirilmiştir (Hartman ve ark. 2003; Ishida ve ark. 2004; Giordano ve ark. 2005; Diaz ve Poma 2009; Tsai ve ark. 2011).

2.1.6.2.1. Hematoloji ve Serum Biyokimyası

Tam kan sayımının, hastalığın hangi formda olduğu önemsenmeden benzer anormallikler gösterdiği, fakat bu değişikliklerin patognomik olmadığı belirtilmiştir (Pedersen 1995; Hartmann 2010b p.940).

Lökosit sayısında artış veya azalış görülebilse de lenfopeni ile sıklıkla karşılaşıldığı bildirilmiştir. Genellikle sola kayan tarzda nötrofili ile birlikte seyreden lenfopeni, kedilerde tipik 'stres lökogram' olarak çoğu ciddi hastalıkta ortaya çıkmaktadır (Gaskell CJ ve Gaskell RM 1997; Ramsey ve Tennant, 2001 p.161; Hartmann 2010b p. 940).

FİP'li kedilerin % 65'in de anemi saptanabilmektedir. Hafif veya orta derecede aneminin nonrejeneratif formunun özellikle belli bir süredir hasta olan kedilerde yaygın olduğu, tipi ve sebebi gözlemlenmeksizin kronik hastalıkla alakalı olduğu belirtilmiştir.

Hematokrit değeri ($< \% 30$) ve hemoglobin miktarının düşebildiği gözlemlenmiştir (Pedersen 1995; Addie 2012 p. 99; Hartmann 2005; Norris 2007b; Bilal 2013 p.482).

Kedilerde trombositopeninin bir nedeninin de FİP olduğu düşünülmektedir. Trombositopeni immün kaynaklı yıkım ya da trombositlerin kemik iliğindeki üretiminin azalmasına bağlı olarak gelişebilmektedir. Deneysel olarak FİPV ile enfekte edilmiş kedilerde yaygın vaskülit ve yangı, düşük trombosit sayısı ve DIC ile sonuçlanabilmektedir (Jordan ve ark. 1993; Hartmann 2005; Goodson ve ark. 2009; Addie 2012 p. 99).

FİP'li kedilerde en çok karşılaşılan laboratuvar bulgusu serumdaki total protein konsantrasyonunun artışıdır. Bu bulgunun efüzyonlu kedilerin $\% 50$ 'sinde, efüzyonu olmayan kedilerin yaklaşık $\% 70$ 'inde görülebildiği bildirilmiştir (Hartmann ve ark. 2003; Hartmann 2005; Norris ve ark. 2005). Total protein konsantrasyonunun artmasının esas nedeni, globülin antikorlarının özellikle γ -globulin seviyesinin artması ve albüminin azalması olarak belirtilmiştir (Pedersen 1995; Addie ve ark. 2009).

Yüksek serum protein konsantrasyonuna sahip her kedinin FİP olmadığı, kronik stomatit, kronik üst solunum yolu hastalıkları, kalpkurdu hastalığı, multipl miyeloma gibi hastalıklardan da kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Hartmann 2005; Norris 2007b).

Hipergamaglobülinemi, FCoV antikor titresiyle direkt olarak ilişkili olmamaktadır. Nonspesifik antikorlar ve/veya komplement faktörler globulin artışının önemli katılımcılarıdır (Pedersen 2009). Fakat karakteristik olarak yüksek γ -globulin seviyesi ve artmış antikor titresi, hipergamaglobulineminin, FCoV antikorlarının immün yanıtı olarak oluştuğunu göstermektedir (Hartmann 2005).

Sadece globülin oranındaki artış değil, albümin oranındaki azalmanın da FİP için karakteristik olduğu bildirilmiştir. Serum albümin seviyesindeki düşmenin karaciğer hasarına bağlı üretimin azalması ya da protein kaybına bağlı gerçekleştiği belirtilmiştir. Protein kaybı, immün kompleks birikiminin neden olduğu glomerülofropatilerde, bağırsaklarda meydana gelen granülatöz değişikliklerin neden olduğu eksudatif enteropatilerde ve proteinden zengin sıvı kaybının olduğu vaskülitlerde meydana gelebilmektedir (Hartmann 2005; 2010a p.712). Hipoalbuminemi, hepatik yetmezlik ya da endotelial sızıntıdaki kaybın artmasıyla ilişkili olarak görülebilmekte, dolayısıyla albumin:globulin (A/G) oranının azalmasına neden olmaktadır. Düşük A/G oranı büyük oranda FİP ile ilişkili olarak düşünülmekte,

fakat hiperglobulineminin diğer sebeplerinin de elemine edilmesi gerekmektedir (Hartmann ve ark. 2003; Goodson ve ark. 2009; Drechsler ve ark. 2011).

Albümin ve globülin oranı (A/G), total serum protein ya da gamaglobülin oranından daha yüksek tanı değerine sahiptir. Çünkü karaciğerin etkilendiği durumlarda hem albümin hem globülin artar. Araştırmacılar (Addie ve ark. 2009; Hartmann 2010a p.712) glomerüllerinde viral antijenin bulunmadığı FİP'li kedilerde azalmış albümin konsantrasyonunun, immun kompleks birikimine bağlı glomerülofropati ya da proteinden zengin sıvı kaybının olduğu vaskülitislerde meydana gelen protein kaybı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Eğer serum albümin-globülin oranı 0,8'den azsa kedinin FİP olma olasılığının yüksek (% 92'lik pozitif belirleyicilik değerinde); fazla ise kedinin FİP olma olasılığının düşük olduğu belirtilmiştir (Hartmann ve ark. 2003; Hartmann 2005).

Serum amiloid A (SAA), alfa-1-asit glikoprotein, immunglobulin G (IgG) ve IgM FCoV'ye maruz kalmış kedilerde ve FİP'li kedilerde yükseldiği bildirilmiştir (Giordano ve ark. 2004). Alfa-1-asit glikoproteini (AGP), pek çok yangısal ve enfeksiyöz hastalıkta serumdaki miktarı artan bir akut faz proteini olup yüksek serum konsantrasyonu (>3mg/ml) FİP'in diagnozunu desteklediği belirtilmiştir (Saverio ve ark. 2007). Özellikle enfeksiyonun endemik olduğu ortamlarda asemptomatik FCoV taşıyıcılarında da yüksek çıkabildiği bildirilmiştir (Paltrinieri ve ark. 2002; Goodson ve ark. 2009). Paltrinieri ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları bir çalışmaya göre; yapılan ön testlerde FİP olasılığı yüksek olduğunda, orta derecedeki serum AGP artışları FİP'li kedileri diğerlerinden ayırmada faydalı olurken; ön test olasılığı düşük olan kedilerde yalnızca yüksek serum AGP konsantrasyonları FİP tanısını destekleyebilmektedir. Ayrıca Stranieri ve arkadaşları (2015) da kanda yapılan AGP ölçümlerinin sensitivitesinin %81.8, spesifitesinin %100 olduğunu belirtmişlerdir.

Araştırmacılar (Pedersen 2009; Hartmann 2010a p.712; Sharif ve ark. 2010;) karaciğer enzimleri, bilirubin, üre, kreatinin gibi diğer laboratuvar parametrelerinin, organların etkilenme derecesi ve hasarın lokalizasyonuna göre değişiklik gösterdiğini, fakat diagnozu ortaya koymak için çok yardımcı olmadığını belirtmişlerdir. Alkalen fosfataz (ALP) ve alanin aminotransferaz (ALT) aktiviteleri, kolanjiohepatit ve hepatik lipidozis benzeri karaciğer hastalıklarındaki gibi önemli ölçüde artış göstermeyebilir. Buna karşın hiperbilirubinemi ve sarılık, hepatik nekrozisin bir yansıması olarak

genellikle gözlemlenebilmektedir. Hiperbilirubinemiye, nadiren otoimmün hemolitik anemi sonucu şekillenen ciddi seyirli hemoliz neden olmaktadır. Bilirubin bazen hemoliz, karaciğer hastalıkları ya da kolestaz bulguları göstermeden de artabilmektedir. Sarılık olmadan görülen hiperbilirubinemi, daha az yaygın olarak hiperbiliverdinemi özellikle efüzif formdaki FİP'li kedilerde yaygın olarak görülebilmektedir (Hartmann 2005; Addie 2012 p. 99; Hartmann 2010b p. 941; Kipar ve Meli 2014).

2.1.6.2.2. Efüzyon sıvısı

Efüzyon sıvısından yapılan testlerin, kandan yapılanlara göre daha yüksek diagnostik değer taşıdığı düşünülmektedir (Hartmann 2010a p.712). Efüzyon sıvısının renginin genelde açık sarı ve berrak olduğu fakat bilirubin ve biliverdin seviyesinin yüksek olduğu durumlarda sıvının karakterinin daha farklı olabileceği; ayrıca çok nadir de olsa pembe ve kilöz karakterde olabileceği belirtilmiştir. Örneğin kanlı, irinli, kilöz ya da kötü kokulu durumunun FİP ile ilişkili olma olasılığının düşük olduğu bildirilmiştir (Pedersen 2009; Addie 2012 p.98).

Genellikle alınan sıvının yüksek miktarda protein içerdiği (>3.5 g/dl), sitolojik bakıda makrofaj, lenfosit, polimorf çekirdekli hücreler ve mesotal hücrelerin saptanabildiği ve total olarak çekirdekli hücrelerin sayısının az olduğu (<5000 hücre/ml) belirtilmiştir. Efüzyon sıvısından yapılan elektroforezde albumin-globulin oranı ölçülüp, bu oran 0,4'den küçük ise FİP'in pozitif, 0,8'den büyük ise FİP'in negatif olduğu düşünülmektedir (Ramsey ve Tennant, 2001 p.161; Kipar ve Meli 2014).

Lenfositik kolangitis ve özellikle karaciğer tümörlerinde benzer sıvı birikimlerinin görülebildiği fakat efüzyon sıvısının sitolojisi, ultrasonografik ve radyografik bulguların, FİP'i neoplazi, kardiyomiyopati, portal vasküler hipertansiyonlu karaciğer hastalıklarından ayırt etmede yardımcı olduğu belirtilmiştir (Addie 2012 p.98).

Rivalta testinin FİP'e bağlı olan efüzyonla diğer hastalıklara bağlı efüzyonu birbirinden ayırmaya yardımcı olan, laboratuvar ekipmana ihtiyaç duyulmayan, pratikte çok kolay yapılan bir test olduğu bildirilmiştir. Yüksek protein miktarı, yüksek fibrin konsantrasyonu ve yangı mediatörlerinin pozitif reaksiyona neden olduğu düşünülmektedir (Hartmann 2010a p.713). Fischer ve arkadaşlarının (2012) 497 effüzyon görülen kedi ile yaptıkları bir çalışmada, % 35'inin FİP olduğu onaylanmış ve

rivalta testinin sensitivitesinin % 91 ve spesifitesinin % 66 olarak saptandığı bildirilmiştir.

2.1.6.2.3. Serebrospinal Sıvı

Efüzyon ve serebrospinal sıvı gibi kan dışındaki vücut sıvılarında antikor miktarlarının ölçülmesi araştırılmaktadır. Serebrospinal sıvının analizi yükselmiş protein değeri (>2g/l) ve özellikle nötrofil ve lenfositlerin saptandığı lökositoz ile (>100 hücre/ μ l) karakterize olduğu belirtilmiştir. Anti-coronavirüs antikorlarının serebrospinal sıvıda ve serumda varlığının gösterilmesinin diagnostik değer taşıyabileceği ancak bunun sadece hayvanın coronavirüse maruz kaldığını gösterebileceği bildirilmiştir. Bu yüzden antikorların varlığının dikkatli yorumlanması ve hastanın geçmişi, klinik semptomları ve diğer diagnostik testler ışığında değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (Diaz ve Poma 2009; Hartmann 2010a p.714).

Foley ve arkadaşları (1998) 16 FİP'li kedi üzerinde yaptıkları çalışmada, serebrospinal sıvıda pozitif immunglobulin G (IgG) anti-coronavirus antikorlarının saptanması, yüksek serum total protein konsantrasyonu ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) hidrosefalus, ventriküler dilatasyon ve periventriküler kontrastın artması gibi bulguların görülmesinin antemortem muayenede nörolojik FİP'in tanısında kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir. Fakat Boettcher ve arkadaşları (2007) serebrospinal sıvıda anti-coronavirüs IgG'nin saptanmasının, klinik kullanım için şüpheli olduğunu belirtmişlerdir.

Doenges ve arkadaşları (2015) serebrospinal sıvıdan real time RT-PCR ile FCoV saptanmasının FİP tanısında güvenilir ve spesifik bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

2.1.6.2.4. Serolojik Testler

İmmunofloresan antikor (İFA), virüs nötralizasyon (VN), enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) gibi pek çok serum antikor testi FİP'in tanısı için kullanılabilir (Pedersen 2009). Pratelli (2008) yaptığı çalışmada ELİSA'nın FCoV antikorlarının belirlemede sensitivitesi en yüksek test olduğunu saptamış fakat diğer antikor testlerinin de uygun koşullarda yapıldığı takdirde kullanılabilir olduğunu bildirmiştir. Addie ve arkadaşları (2015) ise ELISA ve indirekt immunofloresan antikor testinin (IFAT), antikor titresi ve virüs varlığının tespitinde en iyi metodlar olduğunu

belirtmişlerdir. FCoV için yapılan serolojik testlerin, virulent ve avirulent suşları birbirinden ayırt edemediği ve kedinin ne zaman FCoV ile enfekte olduğunu ya da neden olduğu klinik hastalığa duyarlı veya bağışık olup olmadığını belirleyemediği bildirilmiştir (Andrew 2000).

FİP immun kaynaklı bir hastalık olup, antikor-antijen kompleksi patogeneğinde önemli bir rol oynadığından, efüzyon ve serum içindeki immun komplekslerin incelenmesinde fayda olduğu düşünülmüştür. Serum ve peritoneal sıvıdaki immun kompleksi ortaya koymak amacıyla kompetitif ELİSA testi geliştirilmiştir (Bilal 2013 p.484). Fiscus ve arkadaşları (1985) yaptıkları çalışmada kompetitif ELISA'nın IFA'dan daha basit ve çabuk sonuç alınan bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

2.1.6.2.5. Viral RNA'nın Saptanması

FİP tanısında nükleik asit problemleri ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemlerinin, dokularda ve çeşitli vücut sıvılarında düşük seviyedeki viral RNA'yı saptayabilmek için uygulanan testler olduğu bildirilmiştir (Pedersen 1995). Virüs DNA'lı ise doğrudan PCR, RNA'lı ise reverse transkriptaz PCR (RT-PCR) uygulanmakta, başka ifade ile RNA, DNA'ya dönüştürülmektedir. Bu nedenle RNA'ya sahip coronavirüs enfeksiyonlarının tanısında RT-PCR yapılmaktadır (Bilal, 2013 p.484). RT-PCR'in geçmişte coronavirüse maruz kalma durumundan ziyade direkt olarak devam eden enfeksiyonu gösterdiği için seroloji ile karşılaştırıldığında mutlak bir avantaj sağladığı belirtilmiştir (Hartmann 2005)

RT-PCR, özellikle real time RT-PCR'ın FCoV ile enfekte ve FİP'li kedilerin kan, efüzyon sıvısı, dışkı ve doku gibi farklı örneklerinde virüs RNA'sı saptayabilen hassas bir metot olduğu ancak patotipleri birbirinden ayıramadığı bildirilmiştir (Kipar ve Meli 2014)

Kandan yapılan RT-PCR, artan bir sıklıkla FİP için diagnostik bir araç olarak kullanılmaktadır. Ancak şimdiye kadar FİP'i kesin olarak tanımlayan bir PCR geliştirilmemiştir. Bu yöntemin DNA'nın çoğaltılmasından önce, viral RNA'nın DNA'ya ters transkripsiyonunu gerektirdiği ve RNA'nın azaltılması potansiyel bir sorun teşkil ettiğinden dolayı analizin yanlış negatif sonuç ve FCoV suşlarını birbirinden ve diğer türlerin coronavirüslerinden ayırt edemediğinden yanlış pozitif sonuç verme olasılığı olduğu belirtilmiştir (Hartmann 2010a p.714).

Vireminin yalnızca FİP'li kedilerde değil, sağlıklı taşıyıcılarda da görülebildiği bildirilmiştir (Hartmann 2010a p.714). Can-Şahna ve arkadaşları (2007) yaptıkları çalışmada RT-PCR ile belirledikleri FCoV'lerin klinik olarak FİP'li hayvanlarda olduğu kadar sağlıklı hayvanlarda da bulunabileceğini saptamışlardır. Bu nedenle FİP'in kesin tanısının konulması için, RT-PCR sonuçlarının diğer klinik bulgular ile bağlantılı olarak yorumlanması gerektiğini belirtilmiştir (Can-Şahna ve ark 2007; Sharif ve ark 2010). Simons ve arkadaşları (2005) da periferik kan hücresi örneklerindeki FCoV genomuna ait M geninin mesajcı RNA'sını (mRNA) belirleyen bir RT-PCR incelemesi yapmıştır. Bu incelemenin sonuçlarına göre klinik FİP vakaları, diğer hastalıklardan ve sağlıklı kedilerden yüksek bir doğruluk seviyesi ile ayırt edilebilmiştir.

Hartmann ve arkadaşları (2003) yaptıkları çalışmada FİP olduğu doğrulanan 6 kedi ve başka nedenlere bağlı asites oluşmuş bir kedinin efüzyon sıvısından RT-PCR ile yaptıkları analizde de 6 pozitif ve bir negatif sonuç elde etmişlerdir.

PCR'ın, kedilerin dışkılarında FCoV saçılımını belirlemede yararlı ve hassas bir yöntem olduğu ve dışkıdaki sinyal gücünün, bağırsaklardaki mevcut virüs miktarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Viral parçacıkların dışkının içinde en az 10 gün kadar sabit kaldığı, viral genomun saptanması için RT-PCR testleri kullanılarak dışkı saçılımının incelenebileceği ve kronik olarak virüs saçılımı yapan, çok kedili ortamlarda risk oluşturan kedilerin saptanmasında faydalı olabileceği belirtilmiştir (Dye ve ark 2008; Hartmann 2010a p.714). Ancak RT-PCR için toplanan örneklerin dikkatli muhafaza edilmesi, dondurulmuş olarak saklanması ve mümkün olduğunca kısa sürede incelenmesi gerektiği aksi taktirde yanlış negatiflik verme olasılığı olduğu bildirilmiştir (Hartmann 2005; Sharif ve ark. 2010).

2.1.6.2.6. Histopatoloji ve Immunohistokimyasal Boyama

FİP enfeksiyonunun tanısının çoğu vakada biyopsi ya da nekropsi örneklerinde yapılan histopatolojik inceleme ile doğrulandığı bildirilmiştir. Hemotoksilin ve eozin (H&E) boyama ile tipik olarak makrofajlar, nötrofiller, lenfositler ve plazma hücreleri ile birlikte lokalize yangının da görüldüğü belirtilmiştir (Hartmann 2005; Sharif ve ark. 2010).

Immunohistokimyasal boyamanın, dokudaki FCoV antijenini tespit etmek için, histopatolojik olarak net FİP tanısı konulamadığı zaman uygulandığı bildirilmiştir (Ramsey ve Tennant 2001). Enfekte makrofajlar içeren efüzyon ya da lezyonlardan

immunofloresan ya da immunoperoksidaz yöntemleriyle yapılan immunohistokimyasal boyamanın RT-PCR kadar güvenilir olduğu, fakat hassasiyetinin ayıraçların kalitesi ve örneklenen doku gibi etkenler yüzünden sınırlı olduğu belirtilmiştir (Hartmann 2005; Pedersen 2014). FİP’li efüzyon sıvısından yapılan koronavirüs tespitinin paraneşim dokudan yapılarına göre spesifitesinin daha fazla fakat hassasiyetinin daha az olduğu bildirilmiştir (Pedersen 2009). İmmunohistokimyasal boyamanın FECV ve FIPV’yi birbirinden ayıramadığı ancak FIPV’nin makrofajlar içinde daha aktif şekilde replike olmasından dolayı tespitinin daha kolay olduğu belirtilmiştir (Hartmann 2005; Sharif ve ark. 2010)

2.1.7. Tedavi

FECV enfeksiyonlarının, genellikle hafif ve kısa süreli ishal ile seyreden ya da semptom göstermeyen enfeksiyonlar olduğu ve vakaların bir kısmında nadiren kusma şekillenebildiği belirtilmiştir. Böyle durumlarda tedavinin endike olmadığı, ancak eğer kusma ve diare ciddi seyirli ise, sıvı-elektrolit takviyesi ile birkaç gün destekleyici tedavi uygulanabileceği bildirilmiştir (Pedersen 1995; Sharif ve ark. 2010). Laktuloz ve doğal yoğurt gibi intestinal florayı düzenleyici besin maddeleri tedaviye yardımcı olabilmektedir (Hartmann 2005).

Klinik semptomları gösteren FİP enfeksiyonları, klinik müdahalelere rağmen çoğu durumda ölümlerle sonuçlanabilmektedir. FİP immun kaynaklı bir hastalık olduğundan tedavinin, ya immun sistemin vücut dokularına saldırmasını baskılamayı ya da vücudu viral replikasyonu sınırlaması için desteklemeyi amaçlayacak şekilde planlanması gerektiği belirtilmektedir (Norris ve ark 2007; Hartmann ve Ritz 2008).

Prednizon ve siklofosfamid gibi immunsupresif ilaçların, hastalığın ilerleyişini azaltabildiği fakat bir tedavi oluşturmadığı; efüzyonlu kedilerde sıvının alınması ve abdominal ya da torasik bölgeye deksametazon (1 mg/kg) uygulanmasının yararlı olabileceği bildirilmiştir (Hartmann 2005).

FİP’li kedilere, rahat oldukları sürece geniş spektrumlu antibiyotik ve subkutan sıvı gibi destekleyici tedavi uygulanabileceği ve makrolit grubu gibi bağışıklık düzenleyici etkileri de olan antibiyotiklerden Taylosin’in tercih edilebileceği belirtilmiştir (Hartmann 2005; Hartmann ve Ritz 2008).

Watari ve arkadaşlarının (1998) yaptıkları çalışmada, trombosit kümeleşmesini engelleyen tromboksan sentetaz inhibitörleri iki kedide kullanılmış ve klinik semptomlarda gelişme sağlanmıştır.

İmmunomodülatörler ve interferon (IFN) uyarıcıları yaygın olarak kullanılmakta ve IFN'lerin ve diğer sitokinlerin sentezini tetiklemektedirler. Bu ajanların, risk altındaki bağışıklık işlevini onararak enfekte olmuş hayvanlara fayda sağlayacağı ve böylece hastanın viral yükünün kontrol altına alınıp, hastalığı atlatmasına yardımcı olacağı ortaya atılmıştır (Hartmann 2005).

2.1.8. Korunma

FCoV diğer virüslere nazaran daha hassas bir yapıya sahip olup oda sıcaklığında 24-48 saatte inaktive olup, evde kullanılan birçok dezenfektan ve deterjanlarla tahrip edilebilmektedirler. Ancak, enfeksiyöz FİPV, mevcut bulaşıcı virüs miktarının zamanla giderek azalması ile oda sıcaklığında 3-7 hafta süreyle kuru kontamine yüzeyde yeniden ortaya çıkabildiği ve aynı zamanda kıyafetler, oyuncaklar, tarama gereçleri yoluyla da bulaşabildiği bildirilmiştir (Scott 1999; Andrew 2000; Hartmann 2010a p.79).

Foley ve arkadaşları (1997b), barınaklarda FİPV enfeksiyonunun önlemindeki temel prensibin, FECV enfeksiyonunun kontrolü ve önlenmesi olduğunu belirtmişlerdir. Hurley (2005), bir hastalığın sonucunu çevre, konakçı ve ajanların arasındaki etkileşimin belirlediğini ve bunun da koruyucu hekimliğin planlanması açısından üç temel hedef meydana getirdiğini belirtmiştir:

1. Çevre: Hastalığın çevrede çoğalması ve yayılması engellenmelidir.
2. Konakçı: Konakçıların immun sistemleri desteklenmelidir.
3. Ajanlar: Özel patojenlerin kontrolü için patojen yaşam döngüsünü anlamak üzerine kurulu yazılı prosedürler geliştirilmelidir

Çevresel kontrollerin en yaygın olarak kullanılan yöntem olup iyi hijyen tekniklerinin de hayati önem taşıdığı bildirilmiştir. Bakım koşullarının, çevrenin fekal kontaminasyonu ve duyarlı hayvanların mama, su, kum, zemin gibi fekal kontaminasyona uğramış etmenlerle temasının engellenmesine yönelik olması gerektiği belirtilmiştir (Pedersen 1995; Dye ve ark. 2008).

İzolasyon ve uygun zamanda süttten kesme uygulamalarının da enfeksiyon riski yüksek olan kedi yavrularının hastalığa maruz kalma oranını azalttığı ve endemik FCoV enfeksiyonlu birden fazla kedinin yaşadığı evlerde, kedilerin dışkılama seviyelerine

göre ayrılmalarının, virüs yükünün azalma oranını hızlandırmaya yardımcı olduğu savunulmaktadır (Foley ve ark. 1997a; Addie ve Jarrett 2001; Lutz ve ark. 2002).

Fehr ve arkadaşlarının (1997) yaptıkları çalışmada, FİP'e karşı, modifiye edilmiş bir canlı virüs aşısı incelenmiştir. Aşının, aşılama sırasında feline koronavirüse (FCoV) karşı düşük antikor titresine sahip bir kedi popülasyonunda güvenli ve etkili olduğu görülmüştür. Aşılama sırasında klinik olarak sağlıklı olmasına rağmen, geriye dönük olarak bakıldığında, daha sonra FİP'e yakalanan bazı kedilerin plazmasında FCoV için RT-PCR testinin pozitif olduğu ve erken safha FİP'ye uygun olarak kan parametrelerinde değişiklik gösterdiği anlaşılmıştır. Aşılamanın FCoV barındırmayan veya düşük FCoV antikor titresine sahip kedileri koruyabileceği ve bazı kedilerdeki aşı hatalarının daha önceden var olan bir enfeksiyondan kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereç

3.1.1.Hayvan Materyali ve Çalışma Dizaynı

Çalışmanın materyalini, 2013 - 2014 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne halsizlik, iştahsızlık, ishal ve solunum güçlüğü gibi şikayetlerle getirilen, 2 yaş altı ve 2 -10 yaş arası, ırk ve cinsiyet farkı gözetilmeyen 50 kedi oluşturdu.

Grup I (FCoV saptanan kediler): Klinik bulgular, hemogram, biyokimyasal parametreler, hızlı test, ELİSA ve Real time RT-PCR sonuçlarına göre Coronavirüs saptanan 40 kedi çalışma grubunu oluşturdu.

Grup II (Kontrol grubu): Hayvan sahiplerinden alınan anamnez bilgisi doğrultusunda herhangi bir şikayeti olmayan, genel muayene ve laboratuvar sonuçlarına göre sağlıklı bulunan 10 kedi kontrol grubunu oluşturdu.

3.1.2.Kan Parametrelerinin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi

Sağlıklı ve hasta hayvanlardan V. Jugularis ya da V. Cephalica antebrachii'den hematolojik parametrelerin tayini için EDTA'lı tüplere 1 ml., biyokimyasal analizler için ise antikoagülansız jelli serum tüplerine 2 ml. kan örnekleri alındı.

Hematolojik parametrelerin (RBC, HGB, HCT, WBC, PLT, MCV, MCH, MCHC) tayini için İ.Ü. Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarında bulunan kan sayım cihazı (Mindray BC - 2800 VET) kullanıldı.

Biyokimyasal analizde böbrek ve karaciğer parametreleri olan Üre, Kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, Total Bilirubin, Total Protein, Albumin ve Globulin değerleri incelendi. Bunun için İ.Ü. Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarında bulunan TOKYO BOEKI TMS - 1024 (TOMAS) otoanalizatör cihazı ve SPINREACT ve CORMAY S.A. marka ticari kitler kullanıldı. Albumin-Globulin oranı (A/G) saptanan değerler birbirine bölünerek hesaplandı.

Serum örnekleri kullanılarak BIOPRONIX (AGROLABO) marka hızlı test kitleriyle coronavirüs antikor tespiti ticari firmanın belirttiği yöntemle yapıldı.

3.1.3. Coronavirus ve Coronavirus Antikorlarının Belirlenmesi

3.1.3.1. Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Kedilerden alınan serum örneklerinden antikor tespiti amacıyla ticari ELISA (DRG Feline Corona Virus Ab, kat. No: EIA-2468) kiti (antikor) kullanıldı. Serum tüplerine alınan kan örnekleri 1500 rpm’de 4°C’de santrifüj edildikten sonra elde edilen serum 1/30, 1/90 ve 1/270 oranlarında sulandırılarak ELISA ile incelendi. Testin yapılışı ve değerlendirmesi için kitin önerdiği protokol uygulandı.

3.1.3.2. RNA Ekstraksiyonu ve Reverse Transkriptaz

Kedilerden alınan rektal swablar, kan (buffy coat) ve periton sıvılarından viral RNA ekstraksiyonu için QIAamp Viral Mini Kit (Kat no: 52904, Qiagen) kullanıldı. Dışkı swabları 1ml taşıma vasatı ile sulandırıldı ve 1 dakika boyunca vortekslendi. EDTA’lı tüplerde bulunan kanlar 1500 rpm’de 10 dakika 4°C’de santrifüj edildikten sonra “buffy coat” ayrıştırılarak eppendorflara alındı. RNA ekstraksiyonu QIAamp Viral RNA Mini Kit’de belirtilen yöntemle yapıldı.

Reverse transkripsiyon işleminde RNA’dan komplementer DNA (cDNA) elde edilmesi aşamasında Improm II reverse transkriptase (Promega kat. No: A3803) kiti, deoxynucleotide triphosphat (dNTP) ve random hexamer (Promega kat. No: C1181) kullanıldı. Reverse transkripsiyon işlemi iki aşamalı olarak Yılmaz ve arkadaşları (2011) tarafından belirtilen yöntemle yapıldı.

3.1.3.3. RealTime RT-PCR

Real-time RT-PCR analizi için ticari olarak satılan Hotstartaq MasterMix Kit (Qiagen, kat. No:203445), MgCl₂ (25 nMol Promega kat. No: A351H), primer ve prob kullanıldı. Primer ve proplar ticari firma aracılığı ile DNA Technology (Danimarka) firmasına sentezletirildi. Real-time PCR’da virusun zarf ve nükleokapsit genlerinin birleşim yerini hedef alan primerler ve bu primerlere özgün Prob kullanılarak Dye ve arkadaşları (2008) tarafından bildirilen yöntemle yapıldı.

3.1.4. İstatistiksel Analizler

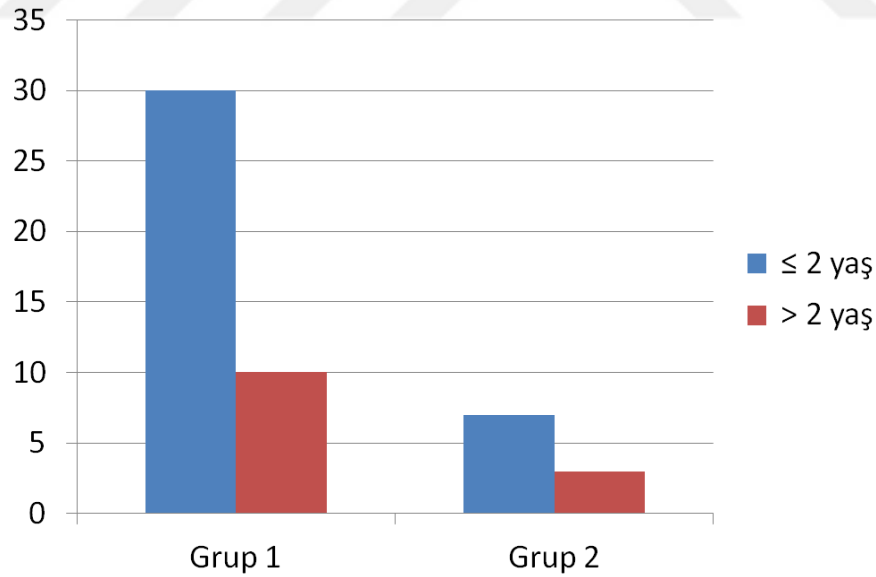
Hasta (n=40) ve kontrol grubunda (n=10) yer alan kedilerin hemogram, böbrek ve karaciğer parametrelerinin düzeylerini karşılaştırmak amacıyla SPSS 10.0 programı, Independent Student t-testi yapıldı. Çalışmaya ait istatistik veriler Tablo 4-2 ve Tablo 4-3’te verildi.

4. BULGULAR

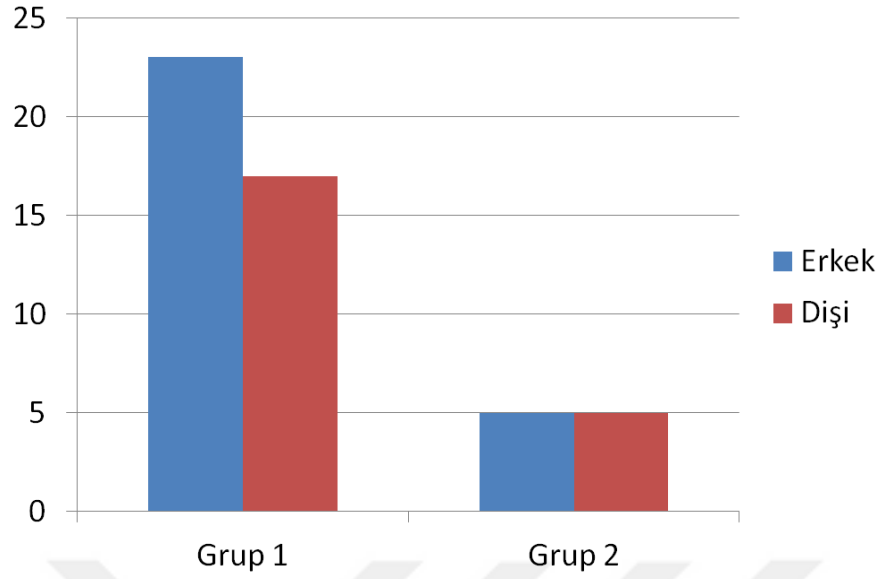
Çalışmada ırk ve cinsiyet farkı gözlemlenmeyen halsizlik, iştahsızlık, ishal ve solunum güçlüğü gibi şikayetlerle kliniğe getirilen, klinik ve laboratuvar muayeneleri sonucunda FCoV saptanan 40 (Grup I), sağlıklı bulunan ve kontrol grubunu oluşturan 10 (Grup II) olmak üzere toplam 50 kedi kullanıldı.

4.1. Olguların Dağılımı ve Klinik Bulgular

Grup I'i oluşturan 30 adedi 2 ve 2 yaşın altında, 10 adedi 2-10 yaş aralığında olan toplam 40 kedinin, 23'ünün erkek 17'sinin dişi olduğu; Grup II'yi oluşturan 7 adedi 2 ve 2 yaş altı, 3 adedi 2-10 yaş aralığında olan toplam 10 kedinin dişi erkek sayılarının eşit olduğu belirlendi. Ayrıca Grup I'i oluşturan kedilerin 29 (% 72,5) adetini sokağa çıkan ya da sokakta bakılan, 11 adetini (% 28,5) evde bakılan kediler oluşturdu. Gruplara ait yaş ve cinsiyet dağılımları Şekil 4-1 ve Şekil 4-2'de gösterilmiştir.

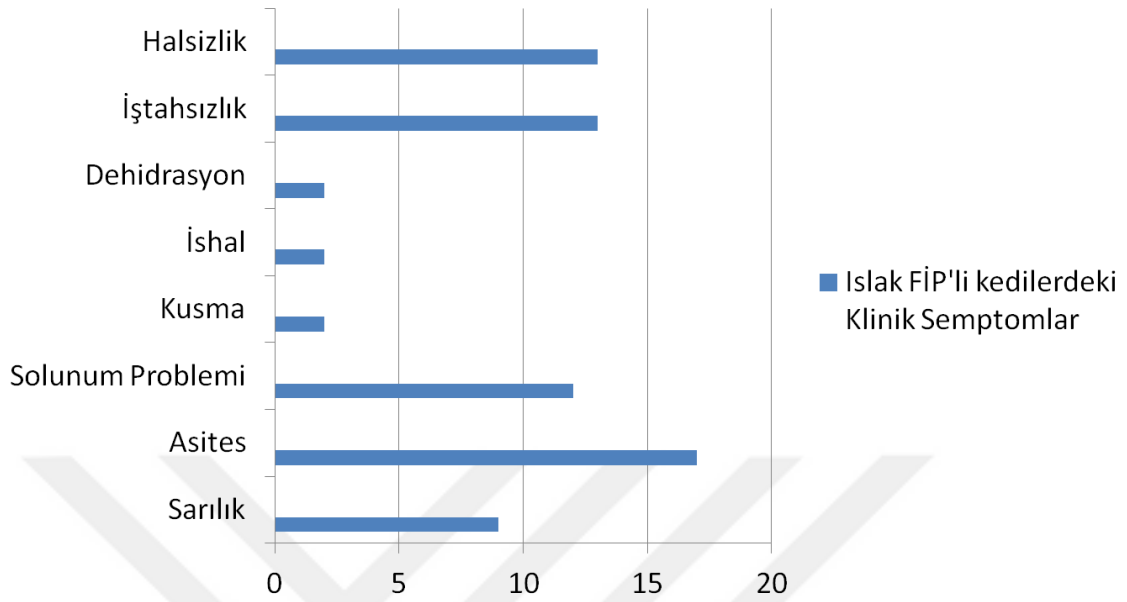


Şekil 4-1:FCoV saptanan kediler ile kontrol grubunu oluşturan kedilerin yaşlarına göre sayısal dağılımı

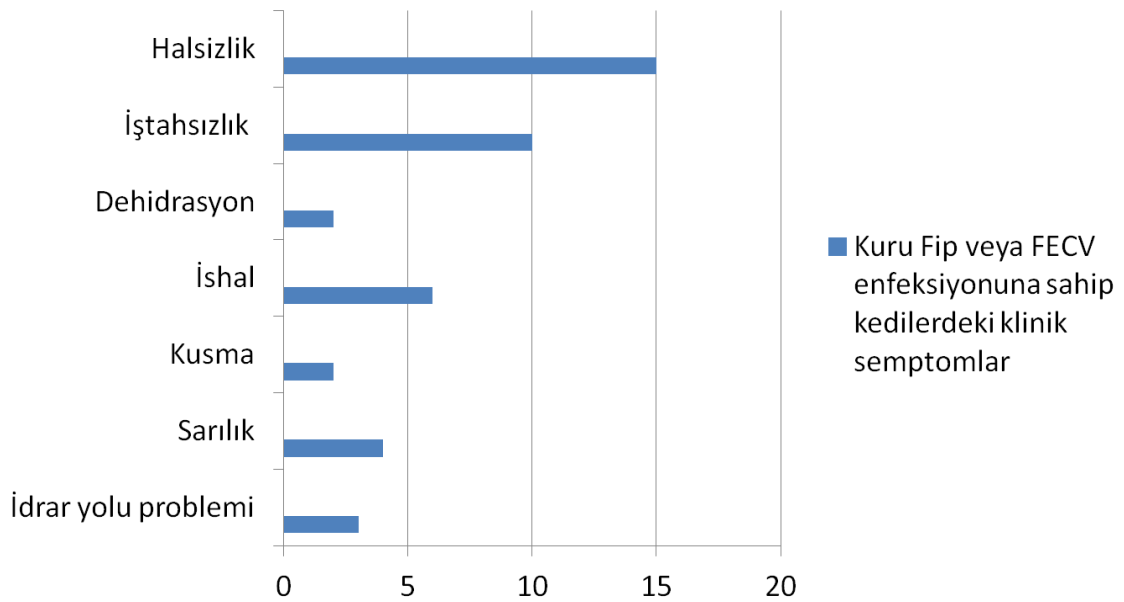


Şekil 4-2:FCoV saptanan kediler ile kontrol grubunu oluşturan kedilerin cinsiyetlerine göre sayısal dağılımı

Hasta grubunu oluşturan kedilerin 27 (% 67,5) adedinde halsizlik, 23 (%57,5)'ünde iştahsızlık, 8 (% 20)'inde ishal, 4 (% 10)'ünde kusma, 12 (% 30)'sinde solunum problemi, 14 (% 35)'ünde dehidrasyon, 3 (% 7,5)'ünde idrar yolu problemi, 13 (% 32,5)'ünde sarılık, 17 (% 42,5) adetinde ise asites ile ilişkili semptomlara rastladık. Bunlardan 23 adedinde halsizlik ve iştahsızlık birlikte seyrederken, bu bulgulara ek olarak 13 tanesinde asites, 11'inde solunum problemi, 9'unda sarılık, 4'ünde ishal, 2'sinde kusma şikayetleri mevcuttu. Bu klinik semptomlara göre, 40 kedinin 17'sinin FİP'in ıslak formuna, 23'ünün ise FİP'in kuru formuna ya da FECV enfeksiyonuna sahip olduğunu belirledik. Klinik muayenelerine ilişkin bulgular Şekil 4-3 ve Şekil 4-4'de gösterildi.



Şekil 4-3: Islak FİP'li kedilerdeki klinik semptomlar



Şekil 4-4: Kuru FİP veya FECV enfeksiyonuna sahip kedilerdeki klinik semptomlar

4.2. Hematoloji ve Biyokimya Kan Sonuçları

Yapılan hematolojik analizler sonucunda Grup I'de RBC, HGB ve HCT parametrelerinde, kontrol grubuna göre yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı, $p < 0,01$ düzeyinde düşüklük saptandı. WBC, PLT, MCH ve MCHC parametrelerinde kontrol grubuna göre yükseklik, MCV değerinde düşüklük görülse de gruplar arası istatistiksel fark yaratacak düzeyde önemlilik ($p > 0,05$) saptanmadı (Tablo 4-1).

Biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi sonucunda serum üre, kreatinin, AST, ALT, total bilirubin ve globulin değerlerinde kontrol grubuna göre artış; serum ALP, GGT, total protein değerlerinde kontrol grubuna göre azalma görülse de önem arz edecek farklılıklar ($p > 0,05$) saptanmadı. Ancak serum albümin düzeyinde kontrol grubuna kıyasla $p < 0,05$ düzeyinde önemli düşüklük tespit edildi. Ayrıca A/G oranında kontrol grubuna göre $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı düşüklük olduğu görüldü (Tablo 4-2).

Grup I ve Grup II'yi oluşturan kedilere ait hemogram (RBC, HGB, HCT, WBC, PLT, MCV, MCH, MCHC) ve biyokimyasal parametreler (üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, total protein, albumin, globulin ve A/G) Tablo 4-1 ve Tablo 4-2'de verilmiştir.

Tablo 4-1: FCoV enfeksiyonu saptanan (Grup I) ve kontrol grubunu (Grup II) oluşturan sağlıklı kedilerde hematolojik parametrelerin ortalama değerleri, standart hataları ve gruplar arasındaki farklılıkların önem kontrolleri

Parametre	Grup I (Hasta)	Grup II (Kontrol)	Önemlilik
	$\bar{X} \pm s_x$ (n:40)	$\bar{X} \pm s_x$ (n:10)	
RBC ($\times 10^6 \mu\text{l}$)	7,74 $\pm$ 0,29	9,62 $\pm$ 0,36	*
HGB (g/dl)	10,56 $\pm$ 0,45	13,05 $\pm$ 0,46	*
HCT (%)	31,88 $\pm$ 1,40	40,70 $\pm$ 1,13	*
WBC ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	17,16 $\pm$ 1,85	11,18 $\pm$ 1,47	Ö.D.
PLT ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	283,60 $\pm$ 35,84	206,70 $\pm$ 16,63	Ö.D.
MCV (fL)	41,15 $\pm$ 0,97	42,50 $\pm$ 1,00	Ö.D.
MCH (pg)	13,60 $\pm$ 0,32	13,50 $\pm$ 0,34	Ö.D.
MCHC (%)	32,98 $\pm$ 0,48	31,50 $\pm$ 0,22	Ö.D.

Ö.D. Önemli değil: $p > 0.05$

*: $p < 0.01$

Tablo 4-2: FCoV enfeksiyonu saptanan (Grup I) ve kontrol grubunu (Grup II) oluşturan sağlıklı kedilerde biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri, standart hataları ve gruplar arasındaki farklılıkların önem kontrolleri

Parametreler	Grup I (Hasta)	Grup II (Kontrol)	Önemlilik
	$\bar{X} \pm s_x$ (n:40)	$\bar{X} \pm s_x$ (n:10)	
Üre (mg/dl)	39,80 ± 7,72	27,40 ± 1,45	Ö.D.
Kreatinin (mg/dl)	1,31 ± 0,14	1,16 ± 0,13	Ö.D.
AST (IU/L)	71,60 ± 12,61	22,90 ± 3,24	Ö.D.
ALT (IU/L)	70,33 ± 7,74	39,40 ± 4,12	Ö.D.
ALP (IU/L)	48,98 ± 5,54	58,10 ± 6,31	Ö.D.
GGT (IU/L)	1,83 ± 0,31	2,30 ± 0,47	Ö.D.
Total Bilirubin (mg/dl)	0,67 ± 0,18	0,04 ± 0,03	Ö.D.
T.Protein (g/dl)	7,48 ± 0,20	7,78 ± 0,17	Ö.D.
Albumin (g/dl)	2,41 ± 0,12	2,96 ± 0,06	*
Globulin (g/dl)	5,16 ± 0,18	4,52 ± 0,16	Ö.D.
A/G	0,49 ± 0,003	0,66 ± 0,02	*

Ö.D. Önemli değil: $p > 0.05$

*: $p < 0.05$

4.3. Hızlı Test, ELISA ve Real time RT-PCR Sonuçları

Yapılan hızlı test, ELISA ve Realtime RT-PCR sonuçlarına göre % 62,5 (25/40) hızlı test, % 97,5 (39/40) ELISA, % 53,3 (8/15) real time RT-PCR'a göre pozitiflik saptanmıştır.

Örneklerden 24 tanesi hem hızlı test hem ELISA'da pozitiflik gösterirken, üç tanesi her üç testte de pozitif olarak belirlenmiştir. ELISA'nın negatiflik gösterdiği tek örnekte hızlı test ve real time RT-PCR pozitif sonuç vermiştir. Real time RT-PCR ile analiz edilen materyallerin ikisi kanda, altısı periton sıvısında, üçü dışkıda pozitif saptanırken, bunların birinde hem kan hem periton sıvısında, ikisinde hem periton sıvısı hem dışkıda pozitif olduğu tespit edilmiştir. RT-PCR ile periton sıvısında ve kanda pozitif sonuç elde ettiğimiz kedilerin hepsi FİP'in ıslak formundayken, dışkıda pozitif saptanan kedilerin 2'si FİP'in ıslak form semptomlarını göstermekteydi. Elde edilen sonuçlar Tablo 4-3, Tablo 4-4 ve Tablo 4-5'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Hızlı test, ELISA ve Real time RT-PCR sonuçları

ÖRNEK NO	HIZLI TEST SONUÇLARI	ELISA SONUÇLARI	RT-PCR SONUÇLARI
1	-	+	-
2	-	+	Çalışılmadı
3	-	+	-
4	+	-	+
5	-	+	+
6	-	+	+
7	-	+	+
8	+	+	Çalışılmadı
9	+	+	-
10	+	+	+
11	+	+	Çalışılmadı
12	+	+	Çalışılmadı
13	+	+	Çalışılmadı
14	+	+	Çalışılmadı
15	-	+	+
16	+	+	Çalışılmadı
17	+	+	+
18	+	+	-
19	+	+	+
20	+	+	-
21	-	+	-
22	-	+	Çalışılmadı
23	+	+	-
24	+	+	Çalışılmadı

ÖRNEK NO	HIZLI TEST SONUÇLARI	ELISA SONUÇLARI	RT-PCR SONUÇLARI
25	+	+	Çalışılmadı
26	-	+	Çalışılmadı
27	-	+	Çalışılmadı
28	-	+	Çalışılmadı
29	-	+	Çalışılmadı
30	+	+	Çalışılmadı
31	+	+	Çalışılmadı
32	+	+	Çalışılmadı
33	+	+	Çalışılmadı
34	+	+	Çalışılmadı
35	-	+	Çalışılmadı
36	+	+	Çalışılmadı
37	-	+	Çalışılmadı
38	+	+	Çalışılmadı
39	+	+	Çalışılmadı
40	+	+	Çalışılmadı

Tablo 4-2: Hızlı test ve ELISA sonuçlarının karşılaştırılması

	HIZLI TEST (+)	HIZLI TEST (-)
ELİSA (+)	24	15
ELİSA (-)	1	0

Tablo 4-3: Real Time RT- PCR sonuçları

ÖRNEK NO	KAN	PERİTON SIVISI	DIŞKI
4	-	+	+
5	+	-	-
6	-	+	+
7	-	+	-
10	-	+	-
15	+	+	-
17	-	+	-
19	-	-	+

5. TARTIŞMA

Feline coronavirus enfeksiyonu, aralarında Avustralya, İsrail, İsveç, Japonya, Kore, Malezya'nın da bulunduğu pek çok ülkede olduğu gibi (Baneth ve ark. 1999; Kiss ve ark. 2000; Muir den 2002; Bell ve ark. 2006a; Holst ve ark. 2006; Manasateinkij ve ark. 2009; Sharif ve ark. 2009; An ve ark. 2011; Taharaguchi ve ark. 2012) Türkiye'de de yapılan araştırmaların (Can-Şahna ve ark. 2007; Pratelli ve ark. 2009; Oğuzoğlu ve ark. 2010; Baydar ve ark. 2014; Tekelioğlu ve ark. 2015) belirttiği üzere yaygın olarak görülen ve çok bulaşıcı bir enfeksiyondur.

FCoV'nin patojenik potansiyeline göre, özellikle kedi yavrularında asemptomatik ya da hafif seyirli enterik enfeksiyona neden olan feline enterik coronavirus (FECV) ve letal, sistemik bir enfeksiyon olarak bilinen feline enfeksiyöz peritonitisi (FİP) meydana getiren feline enfeksiyöz peritonitis virüs (FİPV) olarak iki farklı patotipte olduğu bildirilmiştir (Herrewegh ve ark. 1995; Chang ve ark. 2010; Myrrha ve ark. 2011; Barker ve ark. 2013).

FCoV enfeksiyonu ve FİP gelişimi ile ilgili cinsiyet, yaş, çok kedili ortam ve stres gibi birçok risk faktörü rapor edilmiştir (Rohrbach ve ark. 2001; Pesteanu-Somogyi ve ark. 2006; Worthing ve ark. 2012; Pedersen 2014; Tekelioğlu ve ark. 2015).

Bell ve arkadaşları (2006b) yaptıkları çalışmada erkek ve dişi kediler arasında FCoV prevalansı açısından herhangi bir fark olmadığını belirtirken; Rohrbach ve arkadaşları (2001) ise kısırlaştırılmamış erkek kedilerin FİP enfeksiyonuna yakalanma riskinin kısırlaştırılmış dişilerden daha fazla olduğunu saptamışlardır. Buna rağmen Riemer ve arkadaşları (2015) genç erkek kedilerin FİP'e yakalanma oranının daha yüksek olduğunu ve kısırlaştırma durumunun etkili olmadığını belirtmişlerdir. Worthing ve arkadaşları da 2012 yılında yaptıkları çalışmada FİP saptadıkları kedilerin % 61'inin erkek olduğunu bildirmişlerdir. Az sayıda hayvanla çalışmamıza ve cinsiyet farkı gözetmememize rağmen coronavirus saptanan toplam 40 kedinin 23'ünün erkek 17'sinin dişi olmasının yapılan çalışmalarla (Rohrbach ve ark. 2001; Worthing ve ark. 2012) uyum gösterdiğini gözlemledik. Benetka ve arkadaşlarının (2004) da belirttiği üzere çalışmadaki kedilerin çoğunun sokak, dolayısıyla kısırlaştırılmamış erkek kedilerin olması ve pek çok kedi ile temas halinde olmasının bu oranı arttırdığını düşünmekteyiz.

Araştırmacılar (Foley ve ark. 1997a; Pedersen ve ark. 2004) yaptıkları çalışmalarda yavru kedilerin erişkin kedilerden daha fazla virus saçılımına sahip olduğunu saptamış, ayrıca virüs saçılımının sıklığı ile seviyesinin yaş ve bakım yeriyle alakalı olduğunu bildirmişlerdir. Coronavirüs ve FİP enfeksiyonuna sahip kedilerde yapılan araştırmalarda çalışma grubunu oluşturan kedilerin büyük çoğunluğunun iki yaş altı olduğu belirtilmiştir (Wolfe ve Griesemer 1966; Foley ve ark. 1998; Norris ve ark. 2005; Tsai ve ark. 2011). Çalışmamızda hasta grubunu oluşturan kedilerin % 62,5'ini 2 yaş altı, % 37,5'ini ise 2-10 yaş arası kedilerin oluşturduğunu saptayarak önceki çalışmalarla (Wolfe ve Griesemer 1966; Foley ve ark.1998; Norris ve ark.2005; Tsai ve ark. 2011) benzer sonuçlar elde ettik. Genç kedilerin bağışıklık sistemlerinin yeterli olmaması ve birçok stres faktörüne maruz kalmalarının bu durumun oluşmasında etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Drechsler ve arkadaşlarının (2011) daha önce de belirttiği gibi tek kedili evlerde FCoV enfeksiyonu riski çok düşüktür. Buna rağmen Tekelioğlu ve arkadaşlarının (2015) FCoV'li kedilerde yaptıkları araştırmada çalışma grubunu oluşturan kedilerin %57'sinin ev, %30'unun sokak kedisi olduğu belirtilmiştir. Değerlendirmeye aldığımız kedilerin % 72,5'ini sokak, % 28,5'ini ise sahipli kediler oluşturdu. Bunun nedeninin de üniversite hastanesine getirilen hayvanların büyük çoğunluğunun hasta sahipleri tarafından sokakta bakılan veya sokağa gidip gelen hayvanlar olmasıyla ilişkili olduğu görüşündeyiz.

FCoV enfeksiyonlarında klinik semptomların ortaya çıkmasının virulent mutasyonun gelişmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Akut FECV enfeksiyonlarının neredeyse her zaman asemptomatik seyrettiği ve düşük insidansta akut enterit semptomları gösterdiği; ciddi enfeksiyonlarda ise villusların uç kısımlarında çamurlaşma ve villöz atrofinin meydana gelebildiği ve letal FECV enfeksiyonlarının çok nadir görüldüğü belirtilmiştir. Etkilenen kedi yavruları genellikle ishal, bazen büyümede yavaşlık, nadiren de üst solunum yolu semptomları gösterebildiği bildirilmiştir (Pedersen ve ark. 1981; 1995; Hartmann 2005).

Non-efüziv FIP enfeksiyonunda genel durumda bozulma, iştahsızlık, kronik karakterli canlı ağırlık kaybı, sağaltıma rağmen düşmeyen ateş gibi atipik belirtiler görülebildiği belirtilmiştir. Hastalığın başlangıcında kedilerin burun akıntısı ve öksürük gibi solunum sistemi, kusma ve ishal gibi sindirim sistemi semptomları gösterebildiği; enfeksiyonun devam etmesi durumunda organlara bağlı semptomların geliştiği

bildirilmiştir. Asitesle birlikte görülen abdominal gerginlik, pleural efüzyona bağlı dispne, sarılık, hiperbilirubinüri, böbrek ve/veya mezenterik lenf yumrularında fark edilebilir kitleler, üveitis ve beyin ve/veya omurilik ile alakalı sinirsel semptomların ise hem efüziv hem non-efüziv formda görülebildiği belirtilmiştir (Drechsler ve ark. 2011; Bilal 2013 p.481; Pedersen 2014).

Araştırmacılar (Wolfe ve Griesemer 1966; Knotek ve ark. 2000; Norris ve ark. 2005; Tsai ve ark 2011) coronavirus saptanan kedilerde yaptıkları klinik muayeneler sonucunda iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, sarılık, asites, ishal gibi benzer bulgulara rastlamışlardır. Foley ve arkadaşları 1998 yılında 16 nörolojik semptom gösteren FİP'li kedide yaptıkları araştırmada en çok hiperestezi, hiperrefleksi, kaudal parezi ve serebellar-vestibular semptomlara rastladıklarını bildirirken yapılan olgu sunumlarında (Foster ve ark. 1996; Cannon ve ark. 2005; Degi ve Cristina 2007; Trotman ve ark. 2007; Baydar ve ark. 2014) sık gözlenen belirtilere ek olarak göz ve deri problemlerinin de görüldüğü belirtilmiştir.

Biz de halsizlik, iştahsızlık, asites, solunum problemi, sarılık, ishal, dehidrasyon, kusma, idrar yolu problemi gibi semptomların olduğunu gözlemleyerek daha önceki çalışmalarla benzer klinik muayene bulguları elde etmemize rağmen nörolojik, göz ya da deri problemleriyle hiçbir vakada karşılaşmadık. Özellikle halsizlik ve iştahsızlık gibi semptomların yüksek oranda görülmesinin, kedilerin büyük bir çoğunluğunun sokakta bakılması ve kolaylıkla gözlemlenememesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

FECV enfeksiyonu için karakteristik klinikopatolojik özelliğinin olmadığı ve hematolojik profilin genellikle FİP'li kedilerde farklı olduğu bildirilmiştir (Pedersen 1995; Addie ve ark. 2009). FİP'li kedilerin hematolojik parametreleri hastalığın formuna bakılmaksızın genellikle benzer anormallikler göstermektedir (Pedersen 2009). FİP'li kedilerin yaklaşık % 65'inde, genellikle sadece hematokrit değerinde orta derecede düşüşle birlikte anemi görülebildiği ve genellikle kronik yangı ile ilişkili olan aneminin, non-rejeneratif olduğu belirtilmiştir (Hartmann 2005; Addie ve ark. 2009).

Tsai ve arkadaşlarının 2011 yılında 33'ü efüziv, 12'si nonefüziv, 6'sı mix formu toplam 51 FİP teşhisi konmuş kedi ile hastalığın aşamasını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, ilk ve ölümden 0-3 gün öncesindeki ölçümler doğrultusunda, ilerleyerek devam eden anemi saptamışlardır. İlk muayenede kedilerin % 65'inde hafiften orta dereceliye değişen anemi görülürken; son muayenede anemi oranının %

100'e kadar çıktığı, özellikle HCT değerinin belirgin olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Wolfe ve Griesemer (1966), 16 FİP'li kedide yaptıkları hematolojik incelemelerde altı kedinin, dördünde anemi saptarken ikisinin HCT ve HGB değerleri normal sınırların altında bulmuş, benzer şekilde Norris ve arkadaşları (2005) ile Sparkes ve arkadaşları (1991) da yaptıkları retrospektif çalışmalarda inceledikleri kedilerin sırasıyla %54'ünde ve %37'sinde anemi tespit etmişlerdir. Çalışmamızda yapılan hematolojik analizler sonucunda hasta kedilerin sekizinde eritrosit düzeyinin, 12'sinde hemoglobin konsantrasyonunun ve 15'inde hematokrit değerini referans değerlerinin altında olduğunu gözlemleyerek benzer sonuçlar elde ettiğimizi gördük. Aynı zamanda dört kedide RBC, bir kedide ise HCT değeri referans değerlerinin üzerinde saptadık.

Paltrinieri ve arkadaşları da (2001) 55'i FİP'li, 50'si kontrol olmak üzere toplam 105 kedi üzerinde yaptıkları çalışmada RBC, HGB ve HCT değerlerini kontrol grubuna göre $p < 0,001$ önemlilikte düşük bulmuşlardır. Kedilerimizin büyük bir çoğunluğunda değerler normal sınırlarda olsa da RBC, HGB ve HCT parametrelerinde, kontrol grubuna göre yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı, $p < 0,01$ düzeyinde düşüklük saptayarak yapılan çalışmalarla (Wolfe ve Griesemer 1966; Sparkes ve ark. 1991; Paltrinieri ve ark. 2001; Norris ve ark. 2005; Tsai ve ark. 2011) paralel sonuçlar elde ettik. Bu sonuçların ortaya çıkmasında hasta grubunu oluşturan kedilerin önemli bir kısmının 1 yaş altında olması (12/40) ve ıslak FİP semptomları gösteren kedi sayısının (17/40) yüksek olmasının etkili olduğu kanısına vardık.

Coronavirus enfeksiyonlarında lökosit sayısında artma ya da azalma olabileceği belirtilmiştir (Hartmann 2005). Tekelioğlu ve arkadaşları (2015) viral hastalık semptomu gösteren 169 kedinin 63 adedinde FCoV saptamış ve WBC değerinin 63 kedinin 41'inde yüksek, üçünde düşük olduğunu bildirmişlerdir. Pedersen ve arkadaşları (2015) ise deneysel olarak FİP enfeksiyonu oluşturdıkları 20 kedinin 19 adedinde, 2-6 haftalık gözlem sonucunda WBC sayısının azaldığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda hasta kedilerimizin dördünde WBC değerini referans değerlerin altında, 12 kedide referans değerlerinin üzerinde, 24 kedide ise normal sınırlarda olduğu belirledik. WBC parametresinde kontrol grubuna göre artış görülse de gruplar arası istatistiksel fark yaratacak düzeyde önemlilik ($p > 0,05$) saptamadık. Bu durumun kediler arasındaki bağışıklığa bağlı bireysel farklılıktan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Feline enfeksiyöz peritonitiste karaciğer enzimleri, üre, kreatinin, bilirubin gibi diğer laboratuvar parametrelerinin organlarda meydana gelen hasarın derecesine ve

lokalizasyonuna göre değişkenlik gösterebildiği, fakat bu parametrelerin etiyolojik tanı koymakta çok yardımcı olmadığı bildirilmiştir (Addie ve ark. 2009; Hartmann 2010a; Kipar ve Meli 2014). Norris ve arkadaşları 2005 yılında 42 FİP'li kedi üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada, enfeksiyondan böbreklerin de etkilendiği 16 kedide azotemi bulgusuna rastlanmadığını, karaciğere bulaşmanın görüldüğü 11 kedide sarılık ve hiperbilirubinemi meydana gelmesine karşın AST ve ALT değerlerinin etkilendiği kedi sayısının az olduğunu belirtmişlerdir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda (Knotek ve ark. 2000; Tsai ve ark. 2011) ise serum AST ve bilirubin değerlerinin hastalığın derecelendirilmesinde ve hayatta kalma süresinin belirlenmesinde önemli parametreler olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuçlarımıza göre kedilerin %25'inde üre, %22,5'inde ALT, %32,5inde AST ve total bilirubin değerlerinde kontrol grubuna göre artış görülse de önem arz edecek farklılıklar ($p > 0,05$) saptanmadı. FİP'li kedilerde yapılan olgu sunumlarında (Cannon ve ark. 2005; Degi ve Cristina 2007; Trotman ve ark. 2007; Baydar ve ark. 2014) AST, ALT ve bilirubin değerlerindeki değişimlerin farklı seviyelerde olduğunu bildirilmesi, bireysel farklılığın olabildiğini ortaya koyarak sonuçlarımızı desteklemektedir.

Serum albümin seviyesindeki düşmenin anemi ile orantılı olduğu ve karaciğer hasarına bağlı üretimin azalması ya da protein kaybına bağlı olarak gerçekleşebileceği bildirilmiştir. Protein kaybının ise immün kompleks birikiminin neden olduğu glomerülofropatilerde, bağırsaklarda meydana gelen eksudatif enteropatilerde, proteinden zengin sıvı kaybının olduğu vaskülitislerde meydana gelebileceği belirtilmiştir (Pedersen 1995; Hartmann 2005; 2010b p.940).

Paltrinieri ve arkadaşları (2001) 55 FİP'li kedide yaptıkları araştırmada, serum total protein konsantrasyonunda herhangi bir önemlilik saptamalarına karşın albümin konsantrasyonunu kontrol grubuna göre $p < 0,001$ önemlilikte düşük saptamış, aynı şekilde Tsai ve arkadaşları da (2011) yaptıkları çalışmada, ilk ve ölümden 0-3 gün öncesindeki ölçümler doğrultusunda; ilk muayenede kedilerin % 8,9'unda hipoalbüminemi belirlerken; son muayenede bu oranın % 43,3'e kadar çıktığı görülmüştür. Sonuç olarak albümin konsantrasyonunda $p < 0,01$ oranında önemlilik elde etmişlerdir. Önceki çalışmalarla paralel şekilde serum albümin düzeyinde kontrol grubuna kıyasla $p < 0,05$ düzeyinde önemli düşüklük tespit ettik. Bu durumun çalışma grubunu oluşturan kedilerin kuru ya da ıslak FİP ve FECV enfeksiyonu gibi hastalığın farklı formlarına sahip olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda biyokimyasal parametreleri incelenen 40 kedinin sadece birinde albümin, 32'sinde globülin değerinin referans değerlerinin üzerinde ve 16'sında albuminin ve üçünde globulin değerinin normal sınırların altında olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda (Paltrinieri ve ark. 2001; Hartmann ve ark. 2003; Tsai ve ark. 2011) serum albumin-globulin oranının FİP'in tanısında serum total protein ve γ -globulin konsantrasyonundan daha güvenilir olduğu belirtilmiştir. Riemer ve arkadaşları (2015) retrospektif olarak inceledikleri 231 FİP'li kedinin yaklaşık %85'inin 0,8'den, %67,8'inin 0,6'dan düşük A/G oranına sahip olduğunu belirterek, bu oranın daha yüksek tanı değerine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Tekelioğlu ve arkadaşları (2015) inceledikleri 63 FCoV saptanan kedinin 43'ünde A/G oranını düşük saptamışlardır. Biz de çalışmamızda A/G oranında kontrol grubuna göre $p < 0,05$ oranında önemli düşüklük olduğu belirleyerek benzer sonuçlar elde ettik. Çalışma grubunun FİP veya FECV enfeksiyonuna sahip coronavirüs saptanan kedilerin beraber değerlendirilmesinin bu durumun nedeni olduğunu düşünmekteyiz.

Çok kedili ortamlardaki FCoV antikorlarını saptamak için az maliyetli, kesin ve hızlı test metotlarının uygulanmasının, enfeksiyonun salgın hale gelmesini önlemek gerekli olduğu ve bunun için en uygun yöntemin hızlı testler olduğu belirtilmiştir (Takano ve ark. 2014). Meli ve arkadaşları (2012) yaptıkları çalışmada hızlı testlerin reaktivitesinin IFA ve ELISA'dan daha düşük olduğunu belirtirken, Addie ve arkadaşları (2015) da çabuk sonuç elde etmek için hızlı testlerin kullanılabilir olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki hızlı test sonuçlarının yüksek oranda pozitiflik vermesi (%62,5) de bu testlerin kullanılabilir olduğunu göstermektedir. Uyguladığımız hızlı testlerdeki yanlış negatifliğin mikro boyuttaki pıhtıların membranı tıkaması sonucu oluşabileceğini düşünmekteyiz.

FCoV'nin enfeksiyonunun saptanmasında kullanılan serolojik testlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda (Pratelli 2008; Addie ve ark. 2015) ELİSA'nın en hızlı, hassas ve güvenilir yöntem olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ELİSA testi yapılan 40 örneğin 39 adedinde pozitiflik saptandı. Yapılan araştırmalar ve bulgularımızın sonucunda biz de ELİSA'nın coronavirüs saptanmasında hassas ve güvenilir bir yöntem olduğu görüşündeyiz.

Negatif sonuç veren tek örneğin hızlı test ve real time RT-PCR sonuçları hastanın coronavirüs taşıyıcısı olduğunu klinik semptom ve kan sonuçları da FİP'in ıslak formunda olduğunu göstermekteydi. Meli ve arkadaşları (2012) hızlı test, ELİSA,

real time RT-PCR ve IFA kullanıp, bu analizleri karşılaştırarak yaptıkları çalışmada FCoV antikor testlerinin virüsten zengin olan numunelerde düşük titrede veya negatif sonuç verebileceğini bildirmişlerdir. Biz de ELİSA’da elde ettiğimiz negatif sonucun virüsten zengin örneklerle çalışılmasıyla ilişkili olduğu görüşündeyiz.

RT-PCR analizlerinde primerler kullanılarak pek çok FCoV suşu saptanabilir ve bu kedi popülasyonlarındaki virüs taramaları için önemli bir araçtır. RT-PCR’in sensitivite ve spesifitesi real time RT-PCR kullanılarak artırılabilir (Sharif ve ark. 2010). Dye ve arkadaşları (2008) yaptıkları araştırmada real-time RT-PCR’in viral saçılımı saptamada en iyi metot olduğunu belirtmişlerdir. RT-PCR, özellikle real time RT-PCR dışkı, kan, efüzyon sıvısı ve FCoV ile enfekte doku gibi farklı örneklerde virüs RNA’sını saptamak için hassas bir yöntemdir (Kipar ve Meli 2014). Biz de çalışmamızda kan, periton sıvısı ve dışkı örneklerinde real time RT-PCR ile virüs taraması yaptık. İncelediğimiz 15 örneğin 8 adedinde pozitif sonuç elde ettik. Pozitif örneklerin altısı periton sıvısında, ikisi kanda üçü dışkıda saptandı. Örneklerin uzun süre saklanması RNA’ya zarar vermiş olabileceği ya da içinde bulunan yabancı maddelerin hassas RNA’yı yok etmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Dye ve arkadaşları da (2008) özellikle dışkı örneklerindeki enzim inhibitörlerinin real time RT-PCR için problem olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç olarak kedilerde hematolojik olarak RBC, HCT, HGB parametreleri, biyokimyasal olarak serum albümin konsantrasyonu ve A/G oranında azalmanın FCoV enfeksiyonunun tanısında kesinlik sağlamasa da, özellikle ıslak FİP enfeksiyonuna sahip olan kedilerde, klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın prognozu ve tedaviye yön vermesi açısından kullanılabiliyor olduğu ve hastalığın diğer formları için araştırmalara devam edilmesi gerektiği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

Addie, D.D. ve Jarrett, O. (2001). Use of reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. *Veterinary Record*, **148**, 649-653.

Addie, D.D., Mclachlan, S.A., Golder, M. , Ramsey, I. ve Jarrett, O. (2004). Evaluation of an in-practice test for feline coronavirus antibodies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **6**, 63-67.

Addie, D.D., Belak, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T. Ve ark. (2009). Feline infectious peritonitis ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **11**, 594-604.

Addie, D.D. (2012). Feline coronavirus infections. İçinde C.E. Greene (Ed.), *Infectious Diseases of The Dog and Cat* (4th ed) Missouri, Elsevier Health Sciences, 92-108.

Addie, D.D., Le Poder, S., Burr, P., Decaro, N., Graham, E., Hofmann-Lehmann, R. ve ark (2015). Utility of feline coronavirus antibody tests. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **17**, 152-162.

Amer, A., Suri, A.S., Rahman, O.A., Mohd, H.B. , Faruku, B. , Saeed, S. ve ark. (2012). Isolation and molecular characterization of type I and type II feline coronavirus in Malaysia. *Virology Journal*, **9**, 278- 283.

An, D.J., Jeoung, H.Y., Jeong, W., Park, J.Y. , Lee, M.H. ve Park, B.K. (2011). Prevalence of Korean cats with natural feline coronavirus infections. *Virology Journal*, **8**, 455-460.

Andrew, S.E. (2000). Feline infectious peritonitis. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, **30**, 987-1000.

Aytuğ, N., Yavuz, H.M., Soylu, M.K. (1997). Sindirim Sistemi. İçinde *Köpek ve Kedi İç Hastalıkları, Reprodüksiyon, Beslenme, Bakım ve Eğitim*. Bursa: F.Özsan Matbaacılık Ltd. Şti. ; 45.

Aytuğ, N. (2011). Sindirim Sistemi. *Köpek ve Kedilerin İç Hastalıkları Klinik El Kitabı*. Bursa: F.Özsan Matbaacılık Ltd. Şti. ; 91-97.

Baneth, G., Kass, P.H., Steinfeld, D. ve Besser, M. (1999). A seroepidemiological study of feline coronavirus, feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus among cats in Israel. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, **54**, 39-43.

Barker, E.N., Tasker, S., Gruffydd-Jones, T.J., Tuplin, C.K., Burton, K., Porter, E. ve ark. (2013). Phylogenetic analysis of feline coronavirus strains in an epizootic outbreak of feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **27**, 445–450.

Baydar, E., Eröksüz, Y., Timurkan, Ö. ve Eröksüz, H. (2014). Feline infectious peritonitis with distinct ocular involvement in a cat in Turkey. Erişim tarihi: 28.08.2014 Erişim site adı: <http://vetdergi.kafkas.edu.tr/inpress/ersoyb.pdf>

Bell, E.T., Toribio, J., White, J.D., Malik, R. ve Norris, J.M. (2006a). Seroprevalence study of feline coronavirus in owned and feral cats in Sydney, Australia. *Australian Veterinary Journal*, **84**, 74-81.

Bell, E.T., Malik, R. ve Norris, J.M. (2006b). The relationship between the feline coronavirus antibody titre and the age, breed, gender and health status of Australian cats. *Australian Veterinary Journal*, **84**, 2-7.

Benetka, V., Kübber-Heiss, A., Kolodziejek, J., Nowotny, N., Hofmann-Parisot, M. ve Möstl, K. (2004). Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology*, **99**, 31–42.

Bilal, T. (2013). Köpek ve Kedi Yavrularının İç Hastalıkları. İçinde *Yeni Doğanların İç Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti; 478-486.

Boettcher, I.C., Steinberg, T., Matiassek, K., Greene, C.E., Hartmann, K., Fischer, A. (2007). Use of anti-coronavirus antibody testing of cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis involving the central nervous system in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **230**, 199-205.

Bradshaw, J.M., Pearson, G.R. ve Gruffydd-Jones, T.J. (2004). A retrospective study of 286 cases of neurological disorders of the cat. *Journal of Comparative Pathology*, **131**, 112–120.

Brown, M.A., Troyer, J.L., Pecon-Slaterry, J., Roelke, M.E. ve O'Brien, S.J. (2009). Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. *Emerging Infectious Diseases*, **15**.

Can-Şahna, K., Ataseven, V.S., Pinar, D., Oğuzoğlu, T.Ç. (2007). The detection of feline coronaviruses in blood samples from cats by mRNA RT-PCR. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **9**, 369-372.

Cannon, M.J., Silkstone, M.A. ve Kipar, A.M. (2005). Cutaneous lesions associated with coronavirus-induced vasculitis in a cat with feline infectious peritonitis and concurrent feline immunodeficiency virus infection . *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **7**, 233-236.

Chang, H., Groot, R.J., Egberink H.F. ve Rottier, P.J.M. (2010). Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *Journal of General Virology*, **91**, 415–420.

Chang, H.W., Egberink, H.F. ve Rottier P.J.M. (2011). *Sequence analysis of feline coronaviruses and the circulating virulent/avirulent theory*. Erişim Tarihi:25.03.2014. Erişim site adı: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1704.102027>.

Cornelissen, E. (2009). Immune evasion of feline infectious peritonitis virus-infected monocytes, Bölüm 1. Laboratory of Virology, Ghent University, Belgium.

Degi, J. ve Cristina R.T. (2007). Clinical and anatomopathologically signs in feline infectious peritonitis (FIP). *Lucrari Stiintifice Medicina Veterinara*, **40**, 357-358.

Diaz, J.V. ve Poma, R. (2009). Diagnosis and clinical signs of feline infectious peritonitis in the central nervous system. *Canadian Veterinary Journal*, **50**, 1091-1093.

Doenges, S.J., Weber, K., Dorsch, R., Fux, R., Fischer, A., Matiassek, L.A. ve ark. (2015). Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1-6.

Drechsler, Y., Alcaraz, A., Bossong, F.J., Collisson, E.W., Diniz, P.P.V.P. (2011). Feline Coronavirus in Multicat Environments. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, **41**, 1133–1169.

Dye, C., Helps, C.R. ve Siddell, S.G. (2008). Evaluation of real-time RT-PCR for the quantification of FCoV shedding in the faeces of domestic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **10**, 167-174.

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

Fischer, Y., Sauter-Louis, C. ve Hartmann, K. (2012). Diagnostic accuracy of the Rivalta test for feline infectious peritonitis. *Veterinary Clinical Pathology*, **41**, 558–567.

Fiscus, S.A., Teramoto, Y.A., Mildbrand, M.M., Knisley, C.V., Winston, S.E. ve Pedersen, N.C. (1985). Competitive enzyme immunoassays for the rapid detection of antibodies to feline infectious peritonitis virus polypeptides. *Journal of Clinical Microbiology*, **22**, 395-401.

Foley, J.E., Poland, A., Carlson, J. ve Pedersen, N.C. (1997a). Patterns of feline coronavirus infection and fecal shedding from cats in multiple-cat environments. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **210**.

Foley, J.E., Poland, A., Carlson, J. ve Pedersen, N.C. (1997b). Risk factors for feline infectious peritonitis among cats in multiple-cat environments with endemic feline enteric coronavirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **210**.

Foley, J.E., Lapointe, J.M., Koblik, P., Poland, A. ve Pedersen, N.C. (1998). Diagnostic features of clinical neurologic feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **12**, 415-23.

Foster, A.R., Caswell, J.L. ve Rinkardt, N. (1996). Chronic fibrinous and necrotic orchitis in a cat. *The Canadian Veterinary Journal*, **37**, 681-682.

Gaskell, C.J. ve Gaskell, R.M. (1997). Some other virus infections of cats. *The Veterinary Quarterly*, **19**, 49-50.

German, A. (2012). Update on feline infectious peritonitis. *In Practice*, **34**, 282–291.

Giordano, A., Spagnolo, V., Colombo, A. ve Paltrinieri, S. (2004). Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline

infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *The Veterinary Journal*, **167**, 38–44.

Giordano, A., Paltrinieri, S., Bertazzolo, W., Milesi, E. ve Parodi, M. (2005). Sensitivity of Tru-cut and fine-needle aspiration biopsies of liver and kidney for diagnosis of feline infectious peritonitis. *Veterinary Clinical Pathology*, **34**, 368–374.

Gonon, V., Duquesne, V., Klonjowski, B., Monteil, M., Aubert, A. ve Eloit, M. (1999). Clearance of infection in cats naturally infected with feline coronaviruses is associated with an anti-S glycoprotein antibody response. *Journal of General Virology*, **80**, 2315–2317.

Goodson, T.L., Randell, S.C. ve Moore, L.E. (2009). Feline Infectious peritonitis. *Compendium: Continuing Education For Veterinarians*, **31**, 1-9.

Gunn-Moore, D.A., Gruffydd-Jones, T.J. ve Harbour, D.A. (1998). Detection of feline coronaviruses by culture and reverse transcriptase-polymerase chain reaction of blood samples from healthy cats and cats with clinical feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology*, **62**, 193-205.

Haijema, B.J., Volders, H. ve Rottier, P.J.M. (2004). Live, Attenuated Coronavirus Vaccines through the Directed Deletion of Group-Specific Genes Provide Protection against Feline Infectious Peritonitis. *Journal of Virology*, **78**, 3863–3871.

Hartmann, K., Binder, C., Hirschberger, J., Cole, D., Reinacher, M., Schroo, S. ve ark. (2003). Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **17**, 781–790.

Hartmann, K. (2005). Feline infectious peritonitis. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, **35**, 39–79.

Hartmann, K. ve Ritz, S. (2008). Treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **123**, 172-175.

Hartmann, K. (2010a). Feline infectious peritonitis. İçinde S. A. Aiello (Ed.), *Merck Veterinary Manual* (10th ed). Pennsylvania, The Merck Publishing Group , 707-718.

Hartmann, K. (2010b). Feline infectious peritonitis. İçinde S. J. Ettinger ve E. C. Feldman (Ed.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7th ed). Philadelphia, Elsevier, 940-945.

Herrewegh, A.A.P.M., De Groot, R.J., Cepica, A., Egberink, H.F., Horzinek, M.C. ve Rottier, P.J.M. (1995). Detection of feline coronavirus RNA in feces, tissues, and body fluids of naturally infected cats by reverse transcriptase PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, **33**, 684–689.

Herrewegh, A.A.P.M., Mahler, M., Hedrich, H.J., Haagmans, B.L., Egberink, H.F. , Horzinek, M.C., Rottier, P.J.M. ve De Groot, R.J. (1997). Persistence and evolution of feline coronavirus in a closed cat-breeding colony, *Virology*, **234**, 349–363.

Holst, B.S., Englund, L., Palacios, S., Renstrom, L. ve Berndtsson, L.T. (2006). Prevalence of antibodies against feline coronavirus and *Chlamydophila felis* in Swedish cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **8**, 207-211.

Horzinek, M.C. ve Lutz, H. (2000). An update on feline infectious peritonitis. *Veterinary Sciences Tomorrow*, Nr.0

Hurley, K.F. (2005). Feline infectious disease control in shelters. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* **35**, 21–37.

Ishida,T., Shibanaia, A., Tanakab, S., Uchidac, K. ve Mochizukid, M. (2004). Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **6**, 107–109.

İmren, H.Y. (1998). Enfeksiyöz Hastalıklar. İçinde *Kedi ve Köpek Hastalıkları*. Ankara: Medisan Yayın Serisi; 373-374.

Jordan, H.L., Grindem, C.B. ve Breitschwerdt, E.B. (1993). Thrombocytopenia in Cats: A Retrospective Study of 41 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **7**, 261-265.

Johann, J.M., Caetano, C.F., Hass, R., Guim, T.N., Fischer, G., Vargas, G.D. ve ark. (2009). Serum survey for antibodies to coronavirus, herpesvirus, calicivirus, and parvovirus in domestics cats from Rio Grande do Sul, Brazil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, **61**, 752-754.

Kennedy, M.A., Brenneman, K., Millsaps, R.K., Black, J. ve Potgieter, L.N.D. (1998). Correlation of genomic detection of feline coronavirus with various diagnostic assays for feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **10**, 93–97.

Kiss, I., Kecskemeti, S., Tanyi, J., Klingeborn, B. ve Belak, S. (2000). Prevalence and genetic pattern of feline Coronaviruses in urban cat populations. *The Veterinary Journal*, **159**, 64–70.

Knotek, Z., Toman, M. ve Faldyna, M. (2000). Clinical and immunological characteristics of cats affected by feline infectious peritonitis. *Acta Veterinaria Brno*, **69**, 51-60.

Kipar, A., Koehler, K., Bellmann, S. ve Reinacher (1999). Feline infectious peritonitis presenting as a tumour in the abdominal cavity. *Veterinary Record*, **144**, 118-122.

Kipar, A., Baptiste, K., Barth, A. ve Reinacher, M. (2006). Natural FCoV infection cats with FIP exhibit significantly higher viral loads than healthy infected cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **8**, 69-72.

Kipar, A., Meli, M.L., Baptiste, K.E., Bowker, L.J. ve Lutz, H. (2010). Sites of feline coronavirus persistence in healthy cats. *Journal of General Virology*. **91**, 1698-1707.

Kipar, A., Meli, M.L. (2014). Feline infectious peritonitis: still an enigma? *Veterinary Pathology*, **51**, 505-526.

Kummrow, M., Meli, M.L., Haessig, M., Goenczi, E., Poland, A., Pedersen, N.C. ve ark. (2005). Feline coronavirus serotypes 1 and 2: seroprevalence and association with disease in Switzerland. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, **12**, 1209–1215.

Le Poder, S. (2011). Feline and Canine Coronaviruses: Common Genetic and Pathobiological Features. *Advances in Virology*, **2011**, 1-11.

Lin, C.N., Su, B.L., Wanga, C.H., Hsieh M.W., Chueh, T.J. ve Chueh, L.L. (2009). Genetic diversity and correlation with feline infectious peritonitis of feline coronavirus type I and II: A 5-year study in Taiwan. *Veterinary Microbiology*, **136**, 233–239.

Lutz, H., Machler, M.R., Gut, M., Leutengger, C. ve Meli, M. (2002). FCoV shedding pattern of privately owned cats under field conditions. İçinde: *Second International FCoV/FIP Symposium*. Glasgow, 23.

Manasateinkij, W., Nilkumhang, P., Jaroensong, T., Noosud, J., Lekcharoensuk, C. ve Lekcharoensuk, P. (2009). Occurrence of feline coronavirus and feline infectious peritonitis virus in Thailand. *Kasetsart Journal : Natural Science*, **43**, 720 – 726.

Meli, M., Kipar, A., Müller, C., Jenal, K., Gönczi, E., Borel, N. E ark. (2004). High viral loads despite absence of clinical and pathological findings in cats experimentally infected with feline coronavirus (FCoV) type I and in naturally FCoV-infected cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **6**, 69–81.

Meli, M.L., Burr, P., Decaro, N., Graham, E., Jarrett, O., Lutz, H. Ve ark. (2012). Samples with high virus load cause a trend toward lower signal in feline coronavirus antibody tests. *Journal of Feline Medicine and Surgery*.

Muirden, A. (2002). Prevalence of feline leukaemia virus and antibodies to feline immunodeficiency virus and feline coronavirus in stray cats sent to an RSPCA hospital. *Veterinary Record*, **150**, 621-625.

Myrrha, L. M., Silva, F.M.F., Peternelli, E.F.O., Junior, A. S., Resende, M. ve Almeida, M.R. (2011). The paradox of feline coronavirus pathogenesis: A review. *Advances in Virology*. **2011**, 1-8.

Norris, J.M., Bosward, K.L., White, J.D., Baral, R.M., Catt, M.J. ve Malik, R. (2005). Clinicopathological findings associated with feline infectious peritonitis in Sydney, Australia: 42 cases (1990-2002), *Australian Veterinary Journal*, **83**, 666-673.

Norris, J. (2007a). Feline infectious peritonitis (FIP): update 2007. Faculty of Veterinary Science University of Sydney, Australia. Erişim tarihi: 08.06.2014 Erişim site adı: <http://www.docstoc.com/docs/72636520/FELINE-INFECTIOUS-PERITONITIS-FIP-Update>

Norris, J. (2007b). Updates in FIP: Pathogenesis, diagnosis and treatment. World Small Animal Veterinary Association Congress, Sydney, Australia.

Oğuzoğlu, T.Ç., Can Şahna, K., Ataseven, V.S., Muz, D. (2010). Prevalence of feline coronavirus (FCoV) and feline leukemia virus (FeLV) in Turkish cats. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **57**, 271-274.

Paltrinieri, S., Grieco, V., Comazzi, S. ve Cammarata Parodi, M. (2001). Laboratory profiles in cats with different pathological and immunohistochemical findings due to feline infectious peritonitis (FIP). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **3**, 149–159.

Paltrinieri, S., Comazzi, S., Spagnolo, V. ve Giordano, A. (2002). Laboratory changes consistent with feline infectious peritonitis in cats from multicat environments. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, **49**, 503–510.

Paltrinieri, S., Giordano, A., Tranquillo, V. ve Guazzetti, S. (2007). Critical assessment of the diagnostic value of feline α 1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using the likelihood ratios approach. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **19**, 266-272.

Pedersen, N.C., Boyle, J.F., Floyd, K., Fudge, A. ve Barker, J. (1981). An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *American Journal of Veterinary Research*, **42**, 368-377.

Pedersen, N.C. (1995). An overview of feline enteric coronavirus and infectious peritonitis virus infections. Erişim tarihi: 16.04.2014 Erişim site adı: <http://pawpeds.com/pawacademy/health/fip/>

Pedersen, N.C., Sato, R., Foley, J. E. ve Poland, A.M. (2004). Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **6**, 83–88.

Pedersen, N.C., Allen, C.E. ve Lyons, L.A. (2008). Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **10**, 529-541.

Pedersen, N. C. (2009). A review of feline infectious peritonitis virus infection:1963-2008. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **11**, 225-258.

Pedersen, N.C., Liu, H., Dodd, K.A. ve Pesavento, P A. (2009). Significance of coronavirus mutants in feces and diseased tissues of cats suffering from feline infectious peritonitis. *Viruses*, **1**, 166-184.

Pedersen, N.C. (2014). An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. *The Veterinary Journal*, **201**, 133–141.

Pedersen, N.C., Eckstrand, C., Liu, H., Leutenegger, C. ve Murphy, B. (2015). Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, effusions, and various tissues and the role of lymphopenia in disease outcome following experimental infection. *Veterinary Microbiology*, **175**, 157–166.

Pesteanu-Somogyi, L.D., Radzai, C. ve Pressler, B.M. (2006). Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **8**, 1-5.

Pratelli, A. (2008). Comparison of serologic techniques for the detection of antibodies against feline coronaviruses. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **20**, 45–50.

Pratelli, A., Yeşilbağ, K., Marcello S., Yalçın, E. ve Yılmaz, Z. (2009). Prevalence of feline coronavirus antibodies in cats in Bursa province, Turkey, by an enzyme-linked immunosorbent assay, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **11**, 881-884.

Ramsey, I.K., Tennant, B.J. (2001). *Manual of Canine and Feline Infectious*. Hampshire, UK : British Small Animal Veterinary Association; 158-166.

Riemer, F., Kuehner, K.A., Ritz, S., Sauter-Louis, C. ve Hartmann, K. (2015). Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis – a retrospective study of 231 confirmed cases (2000–2010). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1-9.

Rohrbach, B.W., Legendre, A.M., Baldwin, C.A., Lein, D.H., Reed, W.M. ve Wilson, R.B. (2001). Epidemiology of feline infectious peritonitis among cats examined at veterinary medical teaching hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **218**, 1111-1115.

Rota, A., Paltrinieri, S., Jussich, S., Ubertalli, G., Appino, S. (2008). Priapism in a castrated cat associated with feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **10**, 181-184.

Rottier, P.J.M. (1999). The molecular dynamics of feline coronaviruses. *Veterinary Microbiology*, **69**, 117-125.

Saverio, P., Alessia, G., Vito, T. ve Stefano G. (2007). Critical assessment of the diagnostic value of feline a1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using the likelihood ratios approach. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **19**, 266–272.

Scott, F.W. (1999). Evaluation of risks and benefits associated with vaccination against coronavirus infections in cats, *Advances in Veterinary Medicine*, **41**, 347-358.

Scherk, M.A., Ford, R.B., Gaskell, R.M., Hartmann, K., Hurley, K.F., Lappin, M.R. ve ark. (2013). Feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* , **15**, Supplementary File.

Sharif, S., Arshad, S.S., Hair-Bejo, M., Omar, A.R., Zeenathul, N.A. ve Hafidz, M. A. (2009). Prevalence of feline coronavirus in two cat populations in Malaysia. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **11**, 1031-1034.

Sharif, S., Arshad, S.S., Hair-Bejo, M., Omar, A.R., Zeenathul, N.A. ve Alazawy, A. (2010). Diagnostik methods for feline coronavirus: Review, *Veterinary Medicine International*, **2010**, 1-7.

Shiba, N., Maeda, K., Kato, H., Mochizuki, M. ve Iwata, H. (2007). Differentiation of feline coronavirus type I and II infections by neutralization test. *Veterinary Microbiology*, **124**, 348-352.

Simons, F.A., Vennema, H., Rofina, J.E., Pold, J.M., Horzinek, M.C., Rottier, P.J.M. ve ark. (2005). A mRNA PCR for the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of Virological Methods*, **124**, 111–116.

Sparkes, A.H., Gruffydd-Jones, T.J. ve Harbour, D.A. (1991). Feline infectious peritonitis: a review of clinicopathological changes in 65 cases, and a critical assessment of their diagnostic value. *Veterinary Record*, **129**, 209-12.

Stranieri, A., Lauzi, S., Giudice, C., Cannito, V., Giordano, A., & Paltrinieri, S. (2015). Comparison between the diagnostic accuracy of clinico-pathological and molecular tests for feline infectious peritonitis (FIP). *International Journal of Health, Animal Science and Food Safety*, **2**.

Tanaka, Y., Sato, Y., Osawa, S., Inoue, M., Tanaka, S. ve Sasaki, T. (2012). Suppression of feline coronavirus replication in vitro by cyclosporin A. *Veterinary Research*, **43**, 41-48.

Taharaguchi, S., Soma, T. ve Hara, M. (2012). Prevalence of feline coronavirus antibodies in Japanese domestic cats during the past decade. *Journal of Veterinary Medical Science*, **74**, 1355-1358.

Takano, T., Ishihara, Y., Matsuoka, M., Yokota, S., Matsuoka-Kobayashi, Y. Doki, T. ve ark. (2014). Use of recombinant nucleocapsid proteins for serological diagnosis offeline coronavirus infection by three immunochromatographic tests. *Journal of Virological Methods*, **196**, 1– 6.

Tekelioğlu, B.K., Berriatua, E., Turan, N., Helps, C.R., Kocak, M. ve Yılmaz, H. (2015). A retrospective clinical and epidemiological study on feline coronavirus (FCoV) in cats in Istanbul, Turkey. *Preventive Veterinary Medicine*, **119**, 41–47.

The Ugent FIP Study Group (2008). Erişim tarihi: 04.06.2014 Erişim site adı: <http://www.fipv.ugent.be/page2/page2.html>

Trotman, T.K., Mauldin, E., Hoffmann, V., Del Piero, F. ve Hess, R.S. (2007). Skin fragility syndrome in a cat with feline infectious peritonitis and hepatic lipidosis. *The Authors Journal compilation*, **18**, 365–369.

Tsai, H. Y., Chueh, L.L., Lin, C.N. ve Su, B.L. (2011). Clinicopathological findings and disease staging of feline infectious peritonitis: 51 cases from 2003 to 2009 in Taiwan. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **13**, 74-80.

Turgut, K. ve Ok, M. (2001). *Kedi ve Köpek Gastroenterolojisi*. Konya: Bahçıvanlar Basım Sanayi A.ř. ; 323.

Vite C.H. (2005). Inflammatory diseases of the central nervous system. Erişim tarihi: 28.08.2014 Erişim site adı: www.ivis.org

Vogel, L., Van Der Lubren, M., Te Lintelo, E.G., Bekker, C.P.J., Geerts, T., Schuijff, L.S. ve ark. (2010). Pathogenic characteristics of persistent feline enteric coronavirus infection in cats. *Veterinary Research*, **41**, 71-83.

Watari, T., Kaneshima, T., Tsujimoto, H., Ono, K. ve Hasegawa, A. (1998). Effect of tromboxane synthetase inhibitor on feline infectious peritonitis in cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, **60**, 657-659.

Worthing, K.A., Wigney, D. I., Dhand, N. K., Fawcett, A., McDonagh, P., Richard Malik ve ark. (2012). Risk factors for feline infectious peritonitis in Australian cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **14**, 405-412.

Wolfe, L.G. ve Griesemer, R.A. (1966). Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Pathology*, **3**, 255-270.

Yılmaz, H., Turan, N., Altan, E., Bostan, K., Yılmaz, A., Helps, C.R ve ark.(2011). First report on the phylogeny of bovine norovirus in Turkey. *Archives of Virology*, **156**,143-147.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2013/ 02

31/01/2013

Sn: Prof. Dr. Abdulkadir UYSAL
İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Karar No :2013/ 02

Başvuru :25.01.2013

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen Veteriner Hekim Yüksek Lisans Öğrencisi **Ezgi YURDAARMAĞAN**'a ait "Coronavirus Saptanan Kedilerde Hemogram, Karaciğer ve Böbrek Parametrelerinin Değerlendirilmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Kedi
	Cinsiyeti	Erkek/Dişi
	Sayısı	50
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		Şubat/2013-Şubat/2014

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İ.Ü.HADYЕК Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
İ.Ü.HADYЕК Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK
Üye

Uzm.Vet.Hek.Fatma TEKELİ
Üye

Mak.Yük.Müh. Yard.Doç.Dr.Burak OLGUN
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	EZGİ	Soyadı	YURDAARMAĞAN
Doğ.Yeri	TRABZON	Doğ.Tar.	30.10.1988
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	11484020606
Email	ezgi.yur@gmail.com	Tel	0506 728 36 49

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2011
Lise	İzmir Konak Anadolu Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Veteriner Hekim	Anipoli Veteriner Kliniği	2014-
2.	Veteriner Hekim	SİMAR Sarıyer Marketleri A.Ş.	2013-2014
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		94

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	63	58	48
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Sinema, Tiyatro, Koleksiyon, Puzzle, Seyahat