



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

**FELİNE PARVOVİRÜS (FPV) HASTALARINDA TEDAVİYE EK
KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR KULLANIMININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

BOTAN KIZILKAYA

İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi ERDAL KARA**

KIRIKKALE-2024



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

**FELİNE PARVOVİRÜS (FPV) HASTALARINDA TEDAVİYE EK
KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR KULLANIMININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

BOTAN KIZILKAYA

İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi ERDAL KARA**

KIRIKKALE-2024

ETİK BEYANI

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Botan KIZILKAYA

...../...../2024

ÖZET

FELİNE PARVOVİRÜS (FPV) HASTALARINDA TEDAVİYE EK KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR KULLANIMININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Kırıkkale Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Erdal KARA

Ocak 2024, 32 sayfa

Bu çalışmada Feline Parvovirus Hastalarında tedaviye ek koloni stimüle edici faktör kullanımının prognostik öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmanın materyali Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi kliniklerine ve Ankara'daki özel bir kliniğe getirilen FPV hastası 48 kediden oluşmuştur. Klinik olarak FPV ile uyumlu olan hastalardan tam kan alınarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Laboratuvar ve klinik muayene bulguları uyumlu olan hastalara ticari olarak üretilen FPV hızlı tanı kiti uygulanmıştır. Pozitif sonuç veren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda, 17 hastadan oluşan semptomatik tedavi (kontrol) grubu ve 31 hastadan oluşan filgrastim uygulanan grup olarak iki grup mevcuttur. Gruplarda tedavi sonucu sağ kalım oranları incelendiğinde semptomatik tedaviye ek filgrastim uygulanan grupta %72,41 sağ kalım oranı izlenmiştir. Kontrol grubunda ise bu oran %58,82 olmuştur. Gruplardaki sağ kalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,3364$). Kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrasındaki hemogram sonuçları incelendiğinde WBC, LYM ve NEU değerlerindeki fark anlamsız bulunurken filgrastim grubunda tedavi sonrası bu değerlerin değişimi anlamlı görülmüştür ($p<0,001$).

Sonuç olarak, koloni stimüle edici faktör kullanımını FPV tedavisinde prognozda anlamlı bir etki göstermemiş ancak kan değerlerinde ciddi bir etki yaratmıştır.

Anahtar Kelimeler: Feline parvovirüs, Filgrastim, Lökopeni, Koloni stimüle edici faktör, Tedavi.

ABSTRACT

THE EFFECT OF GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR USE ON PROGNOSIS AND BLOOD VALUES IN ADDITION TO CLASSICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH FELINE PANLEUKOPENIA

Kırıkkale University

Health Sciences Institute

Department of Internal Medicine, Master Thesis

Supervisor: Assistant Professor Erdal KARA

January 2024, 32 pages

This study aimed to investigate the prognostic importance of using colony stimulating factors addition to treatment in Feline Parvovirus Patients.

The material of the study consisted of 48 cats with FPV brought to Kırıkkale University Veterinary Faculty Animal Hospital clinics and a private clinic in Ankara. The results were evaluated by taking whole blood from patients who were clinically compatible with FPV. The commercially produced FPV rapid diagnostic kit was applied to patients whose laboratory and clinical examination findings were compatible. Patients with positive results were included in the study. In our study, there are two groups: the symptomatic treatment (control) group consisting of 17 patients and the filgrastim applied group consisting of 31 patients. When the survival rates as a result of treatment in the groups were examined, a survival rate of 72.41% was observed in the group that received filgrastim in addition to symptomatic treatment. In the control group, this rate was 58.82%. The difference between the survival rates between the groups was found to be statistically insignificant ($p = 0.3364$). When the hemogram results pre- and post treatment in the control group were examined, the difference in WBC, LYM and NEU values was found to be insignificant, while the change in these values post treatment was found to be significant in the filgrastim group ($p < 0.001$).

As a result, the use of colony-stimulating factor did not have a significant effect on the prognosis in FPV treatment, but it had a serious effect on blood values.

Keyword: Feline parvovirus, Filgrastim, Leukopenia, Colony stimulating factor, Treatment.

TEŞEKKÜR

Bu alıŐmayı planlamamı sağlayan, alıŐma sırasında bana her tÜrlÜ destekte bulunan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Erdal KARA'ya, bilgi birikimleri ve tecrübeleriyle lisans üstü eğitimim boyunca bana sayısız katkısı olan Kırıkkale Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli hocaları Prof. Dr. Naci ÖCAL, Prof. Dr. Buđrahan Bekir YAĐCI, Prof. Dr. Serkal GAZYAĐCI, Prof. Dr. Sibel YASA DURU, Dr. Öğr. Üyesi Yasin PARLATIR, Dr. Öğr. Üyesi Yasin ŐENEL'e, tez çalıŐmamın istatistik analizlerini yapmamda yardımcı olan Ankara Üniversitesi Veteriner Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli hocalarından Dr. Öğr. Üyesi Osman Safa TERZİ'ye, çalışma sırasında bana katkılarını esirgemeyen tüm meslektaŐlarım, fakólte arkadaşlarıma, bu günlere gelmemi sağlayan değerli aileme ve desteğini veren değerli eŐime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ÇİZELGELER	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Kedilerin Panleukopenia Hastalığı (Kedi Gençlik Hastalığı).....	1
1.1.1. Etiyoloji.....	1
1.1.2. Epidemiyoloji.....	2
1.1.3. Patogenez	3
1.1.4. Klinik Bulgular	3
1.1.5. Tanı	4
1.1.6. Tedavi	5
1.1.7. Koruma ve Kontrol	6
1.1.8. Nekropsi.....	6
1.2. Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF)	7
2. GEREÇ VE YÖNTEM	13
2.1. Hayvan Materyali.....	13
2.2. Yöntem.....	14
2.3. Numunelerin Alınması.....	16
2.4. İstatistiksel Analizler	16
3. BULGULAR	17
4. TARTIŞMA	21
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	25
KAYNAKLAR	26
ÖZGEÇMİŞ	32

SİMGELER VE KISALTMALAR

CSF	: Colony Stimulating Factor (Koloni Uyarıcı Faktör)
CPV-2	: Canine Parvovirus-2
DNA	: Deoksiriboz Nükleik Asit
E.coli	: Escherichia coli
ELISA	: Enzyme- Linked İmmunoSorbent Assay
FPV	: Feline Panleukopenia (Parvovirus) Virus
G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GM-CSF	: Granülosit ve Makrofaj Uyarıcı Faktör
HCT	: Hematokrit
IL	: İnterlökin
kDa	: Kilo Dalton
Kg	: Kilogram
LYM	: Lenfosit
M-CSF	: Monosit ve Makrofaj Uyarıcı Faktör
Mm	: Milimetre
Meg-CSF	: Megakaryosit Uyarıcı Faktör
NEU	: Nötrofil
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PEG	: polietilenglikol
pH	: power of hydrogen (asitlik derecesi)
RBC	: Kırmızı kan hücreleri
RhG-CSF	: Rekombinant human grnülosit uyarıcı faktör (filgrastim)
S-CSF	: Kök hücre faktörü
WBC	: Beyaz kan hücreleri

ÇİZELGELER

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Filgrastim ve Lenograstim farkı (Samanthi., 2021).	12
3.1. FPV tanısı alan hastaların ilk muayenelerinde karşılaşılan klinik semptomlar..	17
3.2. Farklı yaş gruplarından kedilerin filgrastim kullanım durumuna göre hayatta kalma oranları	18
3.3. Filgrastim kullanılan grup ve kontrol gruplarında bazı kan değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması.....	19



ŞEKİLLER

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Hematopoitik hücreler (Metcalf, 2013).	8
1.2. Filgrastime dahil edilen PEG (polietilenglikol) molekülü (Scaramuzza vd., 2012).	9
1.3. Moleküllerin G-CSF reseptörüne bağlanma ilişkisi (Bolis vd., 2013).	10
1.4. Lenograstim molekülü (Dunn ve Goa, 2000).	11
2.1. Pozitif olarak sonuçlanan FPV hızlı tanı kiti.	13
3.1. Filgrastim kullanılan grup ve kontrol gruplarının prognostik yönden değerlendirilmesi	19

1. GİRİŞ

Kedilerin en önemli hastalıklarından biri özellikle yüksek morbidite ve mortalite ile seyredabilen daha çok aşısız ve genç yavru kedilerde gözlemlenen Feline Parvovirus Hastalığı (FPV)'dir. Kedilerde FPV hastalığında en önemli korunma yöntemi birçok viral hastalıkta olduğu gibi aşılama (Truyen vd., 2009; Kruse, Unterer, Horlacher, Sauter-Louis ve Hartmann, 2010). Aşılamanın yetersiz olduğu bölgelerde özellikle bahar ve yaz aylarında ortaya çıkan hastalık semptomatik tedaviyle ve koloni uyarıcı faktörlerin de kullanımıyla son yıllarda tedavi edilebilir duruma gelmiştir. Ancak bu tedavilerin maliyeti kedi sahiplerini zorlayabilmektedir. Aşılama bu nedenle hem maliyet hem de etkinlik açısından bu hastalıktan korunmada ön plana çıkmaktadır (Rice, 2017).

1.1. Kedilerin Panleukopenia Hastalığı (Kedi Gençlik Hastalığı)

Kedi Gençlik Hastalığı (Feline Panlökopeni), kedilerde sıklıkla karşılaşılan viral hastalıklardan biridir (Barker, Povey ve Voigt, 1983; Scott, 1987; Steinel, Parrish, Bloom ve Truyen, 2001). Hastalık, kedi distemper, kedi enfeksiyöz enterit, kedi parvoviral enterit, psödomembranoz enterit, laringoenterit, kedi agranüloitozu gibi birçok farklı isimle de bilinir (Tuzio, 2021). FPV, özellikle genç ve aşısız kedileri tehdit eder. Evcil kedilerin yanı sıra vahşi doğada yaşayan kediler de hastalığa yakalanabilir (Barrs, 2019).

1.1.1. Etiyoloji

Etken, Parvoviridae familyasının, Parvovirinae alt familyasında, Protoparvovirus cinsinde, Carnivore protoparvovirus 1 sınıfı içerisinde yer alır (Truyen vd., 1994). Virus, tek DNA sarmalına sahip olup zarfsız, 18-22 nm çaplı, 5 kb uzunlukta genoma sahip, küçük, ikozahedral simetrik bir DNA virusudur (Miranda vd., 2017). Dış ortamlara karşı oldukça dirençli olan virus alkol, iyot, fenolik bileşikler ve kloroform gibi çeşitli kimyasal maddelere karşı dirençlidir. Ancak sodyum hipoklorit çözeltisi

virusu kısa sürede etkisiz hale getirebilir (Schultz ve Scott, 1973; Rehme, Hartmann, Truyen, Zablotski ve Bergmann, 2022). Feline Parvovirus, oda şartlarında yaklaşık 1 yıl canlı kalabilme özelliğine sahiptir. Ayrıca düşük ve yüksek ortam sıcaklıklarına karşı dirençlidir (Poole, 1972). Bu nedenle virus hayvan barınaklarında ve çok kedili evlerde hayvanlar arasında rahatlıkla bulaşma özelliğine sahiptir (Decaro vd., 2008). Virus, Canine parvovirüs type-2'ye (CPV-2) antijenik olarak %98 oranında benzerlik gösterir. Canine Parvovirus hem kedileri hem köpekleri enfekte ederken FPV yalnızca evcil ve yabani kedilerde hastalık oluşturur (Mende vd., 2014).

CPV-2 ve FPV 5. ve 7. aminoasitlerdeki farklılıklar sayesinde birbirinden ayırt edilebilmektedir. Ayrıcı hemaglutinasyon inhibisyon testleri ve nötralizasyonla da ayırım mümkündür (Truyen, 1999; Decaro vd., 2008; Shin, Lee, Kim ve Kang, 2012; Brindhalakshmi vd., 2016).

1.1.2. Epidemiyoloji

Feline panlökopeni ya da feline parvovirus, ölümcül gastroenteritise neden olabilir. Bu durumda virus genellikle ishal ve lenfopeniye neden olurken ilk birkaç gün dışkıda yüksek titrede bulunur (Zhang vd., 2019). Virus, enfekte hayvanların salyası, dışkısı ve idrarıyla saçılır. Kontamine mama ve su kapları, kum kapları, direkt temas bulaşmada rol oynarken damlacık enfeksiyonu da mümkündür. Hastalığı atlatan kediler klinik olarak iyileşse de virusu 6 haftadan fazla süreyle saçabilmektedir (Awad, Khalil ve Attallah, 2018; Zhang vd., 2019). Saçılım miktarı iyileşmenin üzerinden geçen süreye bağlı olarak değişebilmektedir (Agbandje, Mckenna, Rosmann, Strassheim ve Parrish, 1993; Stuetzer ve Hartmann, 2014).

Hastalığın bulaşmasında, vücudun sekret ve ekskretleriyle doğrudan temas büyük rol oynayabilir. Özellikle akut dönemde tüm vücut sıvılarıyla temas hastalığa neden olabilir. Virus, çevre şartlarına ve çoğu kimyasal maddeye karşı dirençli olması nedeniyle mekanik yollarla (veteriner hekimler, hasta sahipleri, diğer personeller) da rahatça yayılım gösterir. Aşılama çalışmaları her ne kadar etkin olsa da sokak hayvanı popülasyonu yoğun yerlerde virusun bulaşması maalesef engellenememektedir. Aşılamanın yaygın yapılması bu açıdan önemlidir. Buna ek olarak çapraz kontaminasyonun engellenmesi, hastalığın akut formundaki hayvanların vücut sıvılarıyla direk temastan kaçınmak koruyucu önlemler arasındadır. Aşılamaya yeterli

maternal antikora sahip hayvanlarda 2 aylıktan itibaren başlanmalıdır (Mochizuki vd., 1996; Litster ve Benjanirut, 2014).

1.1.3. Patogenez

Virus, oral yolla alındıktan sonra lenf düğümlerinde çoğalır. Daha sonra viremi aşamasına geçerek dolaşım sistemi ile tüm vücuda ve organlara yayılır. (Csiza, De Lahunta, Scott ve Gillespie, 1971). Özellikle mitotik aktivitesi yüksek olan dokularda (bağırsak, kemik iliği, nöronlar) mitoz bölünme sırasında hücrelere yerleşir. Kemik iliği, dalak ve timusta lökositlerin parçalanması sonucu tüm lökositlerin sayısında düşüş anlamına gelen ‘panlökopeni’ oluşur (Parrish, 1995; Garigliany vd., 2016; Fei-Fei vd., 2017). Kemik iliğinde replikasyon sonucu immunosupresyon gerçekleşir (Clegg vd., 2012). Bağırsak epitellerine ve kriptlerine yerleşen etken, nekroza neden olarak malabsorpsiyona sebep olur. Emilim ve sindirim bozularak enteritis ve bununla beraber diyare gerçekleşir. Nihayetinde su emiliminin de bozulması sonucu dehidrasyon gelişir (Parrish, 1995; Fei-Fei vd., 2017).

Feline Parvovirus, diğer parvoviruslar gibi enfekte ettikleri hücreleri bölünme sırasında S fazında yakalar. Bu nedenle parvovirusların yüksek mitotik aktiviteye sahip hücrelere yönelimleri olduğu düşünülür (Deleu, Pujol, Faisst ve Rommelaere, 1999). Karnivorların sinir sistemi doğumdan sonra da gelişime devam ettiği için bu virusla perinatal dönemde karşılaşan kedilerde serebellar hipoplazi ve beyin hücrelerinde virusa rastlanılabilir (Garigliany vd., 2016). Virus gebelik süresince plasentayı geçerek fötusun serebellumundaki ekstragranüler tabakasında nekroza sebep olarak serebellar hipoplaziye neden olur. Buna ek olarak serebellumdaki purkinje hücrelerinde de virus tespit edilebilir ve enfekte fötuslarda hafif derecede renal hipoplazi şekillenebilir (Parrish., 1995). FPV ile enfekte olan yavru kedilerde kifozis de görülmüş olup bu vertebral defektin virus enfeksiyonu ile ilgili olup olmadığı bilinmemektedir (Maxie, 2015).

1.1.4. Klinik Bulgular

Her yaşta gözlenebilen hastalık kedilerin özellikle hayatlarının ilk dönemlerini etkiler. Çoğunlukla fetal dönem, neonatal ve adolesan dönemde mortaliteye neden olabilmektedir (Barrs, 2019). Hastalığın inkubasyon süresi 2-10 gün arasında olmak üzere ortalama 5 gündür. İlk belirti lökopenidir. Özellikle hemogram analizinde hastada nötrofil sayısının mililitrede 1000’in altında olması prognostik açıdan

olumsuzdur. 100'ün altındaki değerlerde genellikle ölüm görölmektedir. Hipertermi sıklıkla görölebilir ve 40 °C üzerindeki ateşlerin kontrol altına alınmaması ölüme neden olabilir (Litster ve Benjanirut, 2014). Ateşin şekillendiği dönemde lökopeni görölr. Ateşte dalgalanmalar görölse de lökopeni sıklıkla devam eder. Lökopeninin nedeni çoğunlukla nötropenidir. İlerleyen aşamalarda olgunlaşmamış nötrofillerin dolaşıma katılması nedeniyle lökopeni düzelebilir (Decaro vd., 2010; Barrs, 2019).

Panlökopeni hastalarında yüksek ateş ile beraber anoreksi, durgunluk ve depresyon durumu görölr. Bu belirtileri yaklaşık 24-48 saat sonra çoğunlukla kusma ile birlikte bazen ishal takip eder. Tedavi edilmeyen hastalarda ölüm kaçınılmazdır (Greene, 2012).

FPV; erken embriyonik dönemde intrauterin enfeksiyon, abortus, ölüm ve fetal absorpsiyona neden olabilirken geç gebelikte fetal maserasyon ve mumifikasyona neden olabilir. Geç gebelik safhalarında serebellar hipoplazi ve ataksi şekillenebilir (Buergelt, 2012; Cırone vd., 2012).

Yavru kedilerde çoğunlukla perakut seyreder. Semptomlar tam olarak görölmeden durgunluk başlar ve ölüm görölr. İnauterin dönemde virusla karşılaşan kedilerde serebellar ataksi şekillenir. Akut formda hastalığın prognozu hastanın genel durumu, anne sütünden yararlanma miktarı ve tedavi süreci gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir (Jacobson, Janke, Giacinti ve Weese, 2021).

Şiddetli enfeksiyonlarda hızlı kilo kaybı ve hipotermi görölrken koma durumu gözlemlenir. Bu durumda ölüm görölebilir. Şiddetli gelişen dehidrasyon, bakteriyemi, septisemi ve intravasküler koagülopati ölüme yol açar. Hastalıkta nadiren de olsa ikterus, ülseratif ya da nekrotik stomatitis ve rhinitis görölebilir. İlerleyen yaşlarda hastalık subklinik olarak seyreder. Bu tabloda 1-3 gün süren iştahsızlık dışında önemli bir klinik belirti görölmez (Lappın, Veir ve Hawley, 2009).

FPV'de genellikle mortalite %50'dir. (Truyen vd., 2009; Kruse vd., 2010). Hayatta kalan kediler genellikle bir hafta içinde iyileşir (Greene, 2012).

1.1.5. Tanı

Hastalığın tanısında, anamnez bilgileri, klinik semptomlar, laboratuvar bulguları, hematolojik analizler ve postmortem bulgular önem taşır. Bunlara ek olarak doku kültüründe virus izolasyonu yapılabilir. Ayrıcı tanıda hemaglutinasyon inhibisyon

testi kullanılabilir. PCR, ELISA, İmmunofloresan teknikleri ve immunokromatografik hızlı test kitleri kullanılabilir (Kruse vd., 2010).

FPV hastalığında tanıda WBC değeri kritik önem taşır. Hastalarda ishal ve kusma ile beraber azotemi de görülür. İkterus nadiren görülse de bilirubin düzeyinde yükseliş söz konusu olabilir (Dall'Ara vd., 2019).

Virus, farengeal ve rektal swaplarda rahatlıkla saptanabilir. Elektron mikroskopunda alınan örnekler incelendiğinde parvovirus partikülleri görülebilir. FPV, diğer viral enteritiser, bakteriyel orjinli enteritiser (salmonellosis, campylobacteriosis, toxoplasmosis, cryptosporidiosis), toksikozis, yabancı cisimler ve pankreatitis'ten ayırt edilmelidir (Csiza vd., 1971).

1.1.6. Tedavi

Sağaltımda temel prensip immun sistemi uyararak aktif bağışıklığı sağlamaktır. Akut vakaların mortalitesi yüksektir. Akut panlökopeni hastaları ilk bir hafta yaşatılabilirse aktif bağışıklık yeterli bir şekilde sağlanmış demektir. Genellikle semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Semptomlar ortadan kaldırılarak hastanın iyileşmesi sağlanır. İshal ve kusma sonucu meydana gelen dehidrasyon ve malabsorpsiyona hızlı bir şekilde müdahale edilmelidir. Bu nedenle hastalarda öncelikli olarak intravenöz sıvı sağaltımı uygulanır. Böylece dehidrasyon düzeltilir, dolaşım tekrar normale döndürülür. Anemik ve hipoproteinemik hastalarda kan transfüzyonu yapılabilir. Kusmalar tamamen kesilene kadar oral gıda alımı durdurulmalıdır (Awad, Hassan ve Marets, 2019).

Sıvı sağaltımı hastalarda hayati önem taşımaktadır. Canlı ağırlık kaybı, göz küresinin çökmesi ve dehidrasyon derecesi saptanarak hastanın alması gereken sıvı miktarı hesaplanmalıdır. % 5'in altındaki dehidrasyon derecesi klinik olarak belirlenemez. Deri elastikiyetinin hafif bozulmasında ise dehidrasyon derecesi % 5-6 olarak değerlendirilir. Göz küresinin hafif çökmesi, mukozaların kapillar dolum süresinin uzaması, kuru mukoza görünümü ve deri elastikiyetinin belirgin bozulduğu durumlarda dehidrasyon derecesi % 6-8 olarak kabul edilir. Deri elastikiyetinin daha fazla bozulduğu durumlarda deri kıvrımı eski haline dönmez. Buna ek olarak kapillar dolum süresinin 3 saniyenin üzerinde olduğu, mukozaların kuru, ekstremiteler uçlarının soğuk olduğu, zayıf nabız ve taşikardinin olduğu durumlarda dehidrasyon derecesi % 8-10 olarak kabul edilir. % 10'un üzerinde koma, % 12'nin üzerinde ise ölüm

gerçekleşir. Dehidrasyonlu hastalarda metabolik asidoz görülebilir. Bikarbonat kaybı yüksektir. (DiBartola ve Bateman, 2006).

Sekonder enfeksiyonlara karşı antibiyotikler kullanılır. Gentamisin 5 gün süreyle gram (-) bakterilere ve endotoksemiye karşı kullanılabilir. Çünkü bu bakteriler ve endotoksemi sepsise neden olabilir. Hipotermiye karşı önlem alınmalıdır. Hastalarda kusmalar tamamen kesilinceye kadar antiemetikler kullanılmalıdır. Kusmalar bittiği takdirde oral gıda alımına başlanabilir (Rice, 2017).

1.1.7. Koruma ve Kontrol

Hastalıktan korunmada en önemli faktör aşılamaadır. Anneden gelen maternal antikolar yavru kedileri 9-12. haftalığa kadar korur. Ancak yavrularda 8-10. haftalarda aşılama başlamalıdır. 12-14. Haftalarda ise aşılama tekrarlanmalıdır. Bu aşılama takiben yıllık tekrarlanmalıdır. Aşılamaadan sonraki 15. günde antikolar oluşmaya başlar. İnaktif ve attenüe aşılar tercih edilmelidir. Bu tip aşılar gebe ve immun sistemi baskılanan hastalarda kullanılmamalıdır. Türkiye’de ticari olarak zayıflatılmış feline rhinotracheitis virüs ve calicivirus içeren Felocell (Zoetis), Johnson Snow Leopard FPV ve zayıflatılmış feline rhinotracheitis virüs kapsayan Purevax PCP (Merial) yaygın olarak kullanılmaktadır (Muz, Oğuzoğlu, Timurkan ve Akın, 2012).

Özellikle akut dönemde yüksek miktarda virus saçılımı mevcuttur. Bu nedenle FPV hastalarının karantinaya alınarak virus saçılımının engellenmesi hastalığa duyarlı kedilerin enfekte olmaması için önemlidir. Kontamine olan ekipmanlar steril edilmelidir. Hastaların bulunduğu yerler dezenfekte edilmelidir. Bu amaçla sodyum hipoklorid ve iyotlu solüsyonlar kullanılabilir. Hastalarla teması olan hekim ve personeller biyogüvenlik tedbirlerine dikkat etmelidir (Jacobson vd., 2021).

1.1.8. Nekropsi

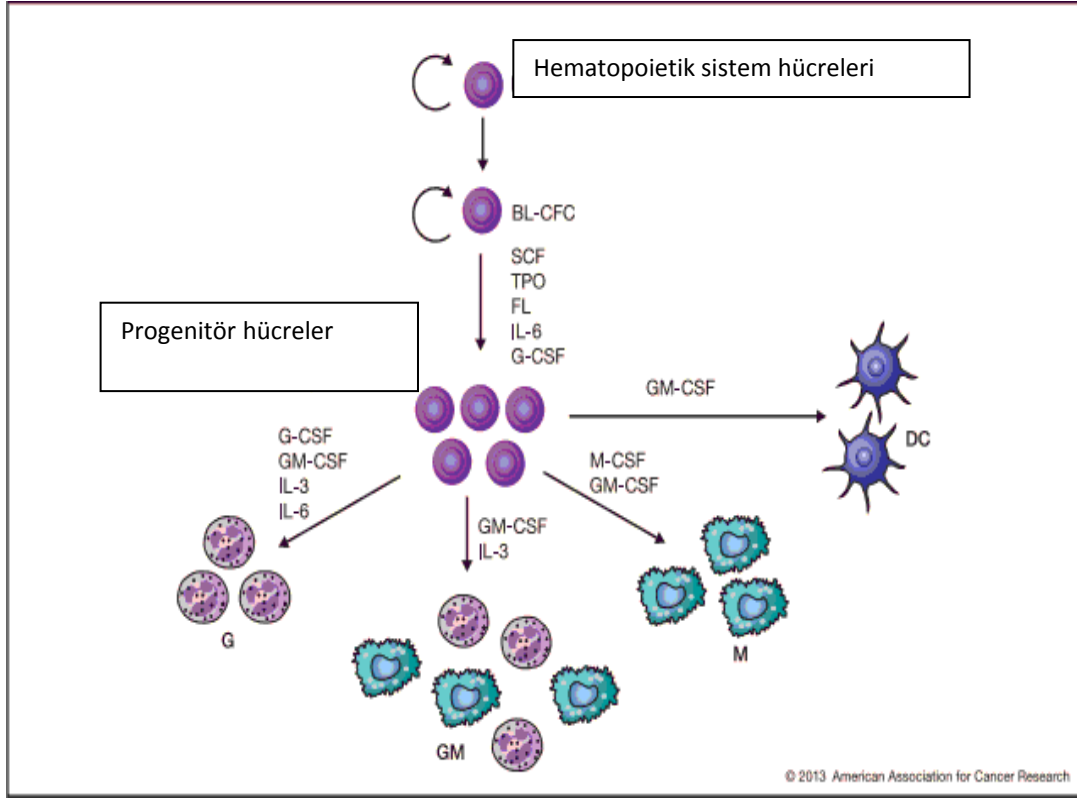
Nekropside lenfoid organların büyüklüklerinde artış ve ödem fark edilir. Kalın bağırsaklar hiperemik olup bağırsak duvarları kalınlaşmıştır. Bağırsaklar gazlıdır (Greene, 2012). Perakut ve akut hastalarda ölen hayvanların seröz zarlarında diffuz ekimotik ve peteşiyel kanamalar görülebilir. Böbrek, karaciğer, dalak gibi organlar büyümüş olup bağırsak kripleri genişlemiş ve nekrotik odaklar içerir (Garigliany vd., 2016).

Histopatolojide karaciğer ve böbreklerde dejenere olmuş epitel hücreleri görülebilir. Özellikle mitotik aktivitesi yüksek organlarda virus replikasyonu mevcuttur. Bu organlarda eozinofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri ile karşılaşılabilir (Reinacher, 1987).

1.2. Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF)

Koloni uyarıcı faktörler, kemik iliğinde bulunan progenitör hücrelerin üremesini sağlayan ve bu hücrelerden oluşan kan hücrelerinin işlevini uyaran sitokinlerdir. CSF'ler vücudun immun sisteminde büyük rol oynayan maddelerdendir (Akan, 1991). G-CSF (Granülosit Uyarıcı Faktör), monosit, makrofaj, fibroblastlar ve endotelial hücreler tarafından üretilmektedir. Bir diğer faktör M-CSF (Monosit ve Makrofaj Uyarıcı Faktör)'dir. GM-CSF (Granülosit ve Makrofaj Uyarıcı Faktör) ise T Lenfositler tarafından da üretilebilir (Grolewska, Mroczko ve Szmikowski, 2004). Diğer önemli CSF'ler arasında Meg-CSF (megakaryosit Uyarıcı Faktör) ve S-CSF (kök hücre faktörü) bulunur. IL-2 (İnterlökin 2), IL-3 (İnterlökin 3); IL-5 (İnterlökin 5), IL-7 (İnterlökin 7) ve IL-11 (İnterlökin 11) gibi başlıca sitokinler de koloni uyarıcı faktörler arasında gösterilebilir. IL-2, T hücreleri gibi etki gösterir. IL-3 ise çoklu CSF'dir (Akan, 1991).

CSF'ler, kemik iliğinin stromal hücreleri, endotelial hücreler, fibroblastlar, makrofajlar, T ve B lenfositleri gibi farklı hücre tiplerinden oluşurlar (Grolewska vd., 2004; Bolis vd., 2013). Otokrin sekresyon yoluyla üretilirler (Akan, 1991). Çözünür maddelerdir. İlgili dizileri homolog değildir. Diğer büyüme faktörleri ile ardışık homoloji içermezler. Karşılıklı zar reseptörleri beraber ifade edilmesine karşın birbirinden farklıdır. Glikoprotein yapısındadırlar (Grolewska vd., 2004; Bolis vd., 2013).

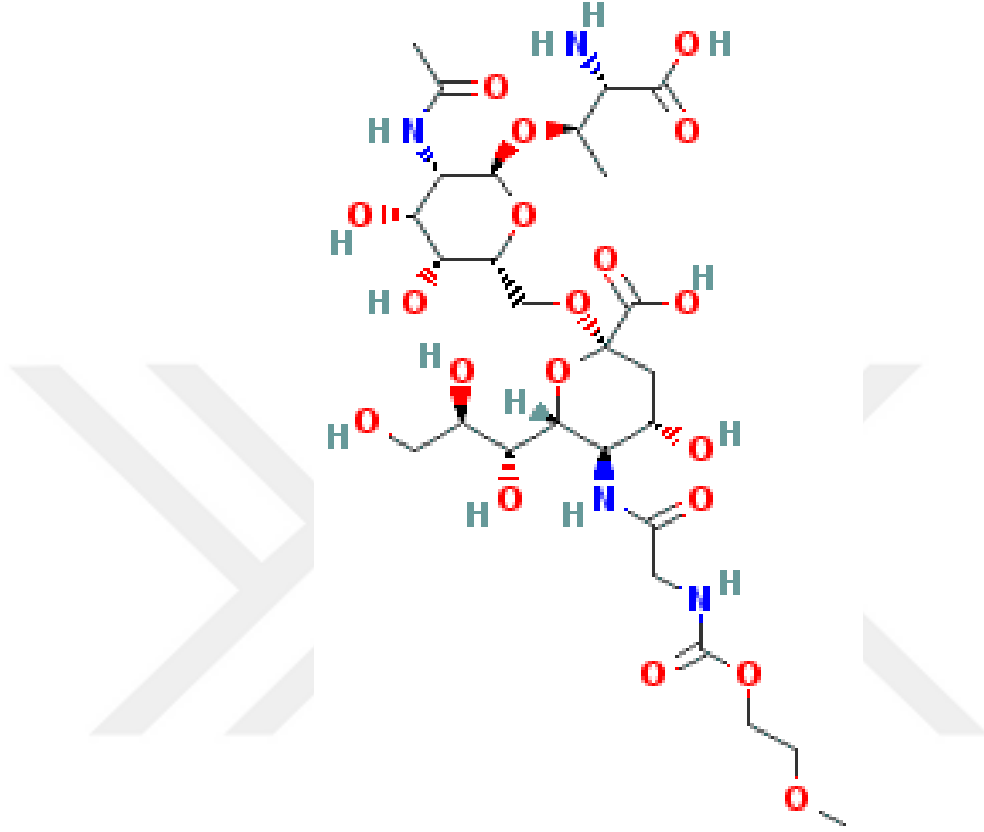


Şekil 1.1. Hematopoietik hücreler (Metcalf, 2013).

Koloni Uyarıcı Faktör'ler etkilerini; henüz olgunlaşmayan hücrelerin olgunlaşmasını sağlayarak, hücrelerin olgunlaşma sırasında farklılaşmasını sağlayarak ve olgunlaşmış hücrelerin ise işlevini artırarak gösterir. Günümüzde CSF bir ilaç olarak tasarlanmıştır. Kemoterapi ve radyasyon tedavisinde CSF, hematopoietik sistemin rejenerasyonunu desteklemektedir. Örneğin G-CSF, tedavi sonrası gelişen nötropeninin çözümünde pozitif bir etkiye sahiptir. Promegapoietin ise kan hücrelerinin daha hızlı yenilenmesini sağlamak amacıyla kemoterapide eş zamanlı olarak kullanılmaktadır (Akan, 1991; Groblewska vd., 2004; Bolis vd., 2013).

Filgrastim, geliştirilen ilk granülosit koloni uyarıcı faktördür. (Groblewska vd., 2004; Bolis vd., 2013). Rekombinant insan granülosit uyarıcı faktör (rhG-CSF) olarak bilinen filgrastim, E.coli bakteri hücrelerinde rekombinant insan DNA'sının çoğaltılması ve güçlendirilmesi ile sentezlenmiştir (Bolis vd., 2013). 18.8 kDa molekül ağırlığına sahip olan filgrastim, 175 aminoasitten oluşan bir proteindir. Ek olarak glikosilasyona uğramamıştır. Filgrastim, uygulandıktan sonraki 24 saat içinde kemik iliğinden fonksiyonel nötrofillerin üretimini ve salınımını sağlar (Areshkumar vd.,

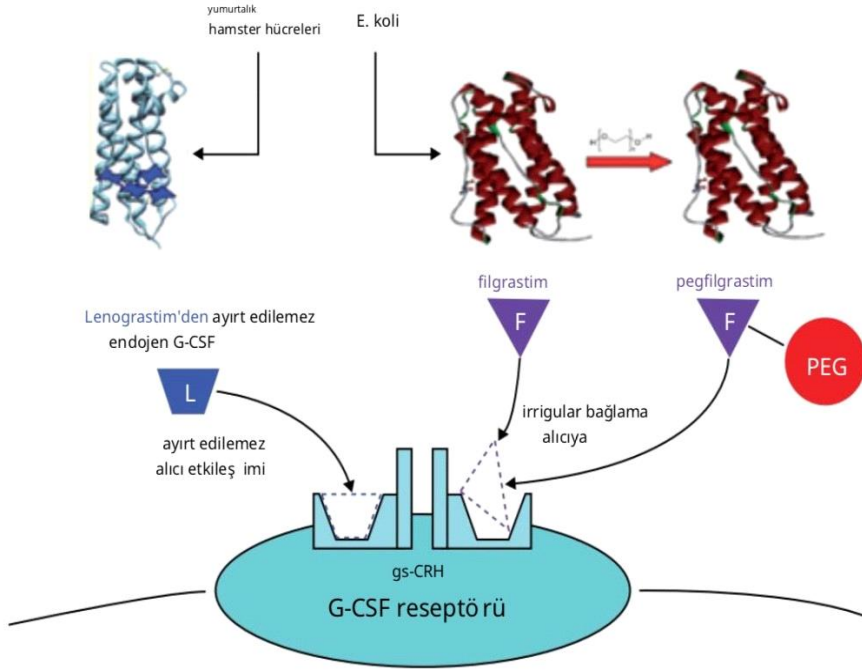
2017). Daha sonra yapılan çalışmalarda filgrastim molekülüne polietilenglikol (PEG) zinciri dahil edilmiştir. Böylece Pegfilgrastim adlı molekül meydana gelmiştir. Pegfilgrastim, uygulama sonrası kan dolaşımında 16. güne kadar kalıcılık sağlamıştır (Bolis vd., 2013).



Şekil 1.2. Filgrastime dahil edilen PEG (polietilenglikol) molekülü (Scaramuzza vd., 2012).

Pegfilgrastim molekülü, normal filgrastim molekülüne göre enzimatik olarak daha avantajlıdır. Polietilenglikol molekülü sayesinde filgrastim, kemoterapi uygulanan hastalarda nötropeninin uzun süreli tedavisinin geliştirilmesinde umut verici olmuştur (Scaramuzza vd., 2012). Daha sonra yapılan çalışmalarda yine benzer bir teknikle rekombinant insan DNA'sı memeli hücrelerine eklenmiştir. Böylece insan G-CSF'sine kimyasal olarak çok benzer bir molekül olan lenograstim oluşturulmuştur. Bu molekül glikosilasyon sayesinde bazı farmakodinamik özellikler kazanmıştır. Lenograstim, proteolize karşı daha dirençli olup pH ve sıcaklık değişimlerinde daha karardır. Lenograstim, 30 °C'ye kadar saklanıp iletilebilirken filgrastim soğuk zincir altında saklanmalıdır. Filgrastim ve pegfilgrastim oda koşullarında ve fizyolojik pH

seviyelerinde kararsız moleküllerdir. Bu nedenle diğer G-CSF'ler 2-8 °C arasındaki sıcaklıklarda ve asidik pH'da saklanır. Bunlara ek olarak glikosilasyon, G-CSF'ye daha dayanıklı insan serum proteinleri kazandırmıştır. Lenograstim ve endojen G-CSF'ler, G-CSF reseptörlerine uygun affinite sağlarken, filgrastim molekülleri G-CSF reseptörlerine düzensiz bağlanır. Bu nedenle iki molekülün reseptör uyarımları birbirinden farklıdır. G-CSF reseptörleri, hematopoetik sistemde çeşitli adımlarda büyük rol oynamaktadır (Bolis vd., 2013).



Şekil 1.3. Moleküllerin G-CSF reseptörüne bağlanma ilişkisi (Bolis vd., 2013).

G-CSF'ler çoğunlukla nötrofillerin olgunlaşma evresini etkiler. Filgrastim ile indüklenen nötrofiller düzensiz reseptör etkileşimi sonucu kusurlu nötrofillere dönüşebilmektedir. Yapılan çalışmalarda da bu nötrofillerin azalmış inflamatuvar yanıtına neden olduğuna dikkat çekilmiştir. Lenograstim de yine filgrastim ve diğer G-CSF'ler gibi nötropeni tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Frampton, Yarker ve Goa, 1995). Lenograstim ile uyarılma, fizyolojik nötrofillere benzer bir nötrofil üretimini sağlar (Azzara vd, 2001). Filgrastim ile uyarılma ise nötrofillerde yapısal ve anormalliklere ve özellikle aktin ve sitoplazmik ekstrüzyonların yapısal farklılıklarına neden olur (Mattii vd., 2005; Zucca vd, 2006). Aksine lenograstim ile uyarılma daha fizyolojik bir süreci sağlar (Azzara vd., 2001; Zucca vd., 2006).

Çizelge 1.1. Filgrastim ve Lenograstim farkı (Samanthi., 2021).

	FİLGRASTİM	LENOGRASTİM
Tanım	Filgrastim, E.coli ekspresyon sisteminde üretilen bir rekombinant insan G-CSF'sidir	Lenograstim, bir memeli ekspresyon sisteminden üretilen rekombinant glikosile edilmiş bir insan G-CSF'sidir
Ekspresyon Sistemi	Bakteriyel ekspresyon	Memeli ekspresyon (Çin hamsteri hücresi)
Glikosilasyon	Glikosilasyona uğramamıştır.	Glikosilasyona uğramıştır
Ticari İsim	Neupogen	Granocyte

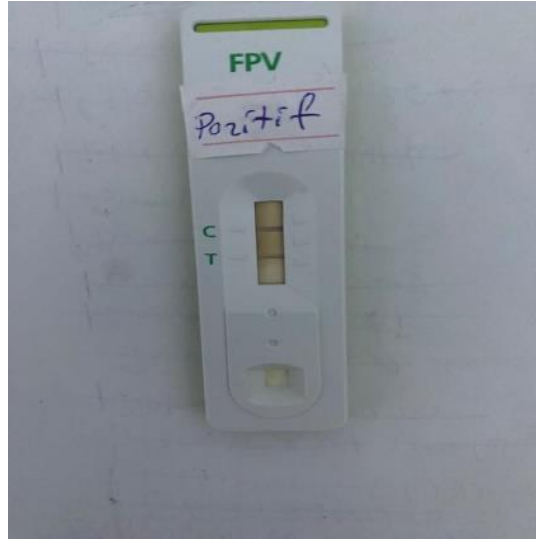
Lenograstim, subkutan uygulamadan sonra plazma doruk seviyesine 4 ile 8 saat arasında ulaşır. Artan dozlarla biyoyararlanım azalmış ve önerilen günlük 5 mikrogram/kg dozundan sonra % 30 olmuştur. Deri altı ve damar içi uygulamalarda lenograstimin doruk plazma konsantrasyonları 5 gün boyunca doz artışına bağlı olarak artmış olup belirli bir dozda ilk ve son günler arasında zamana bağlı olarak azalmıştır. İlacın metabolize edildiği ve atıldığı mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Lenograstimin eliminasyon yarı ömrü ise 3- 6 saat arasında değişmektedir. İlacın enfeksiyona bağlı ölüm oranı üzerindeki etkisi henüz kesin olarak belirlenememiştir (Frampton vd., 1994; Frampton vd., 1995).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun, 28.12.2022 tarihli 2022/07 sayılı ve 42 numaralı kararı ile izin alınarak yapılmıştır.

2.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne ve Ankara'da özel bir kliniğe getirilen farklı ırk ve cinsiyetlerden 2 - 26 aylık yaş aralığındaki toplam 48 FPV hastası kedi oluşturmuştur. Kusma, diyare, depresyon, letarji, iştahsızlık, yüksek ateş gibi klinik bulgularla kliniklere gelen hastaların genel muayeneleri yapılmış olup şüphelenilen hastalara FPV hızlı tanı kiti (Asan Easy Test® FPV Ag, ASAN PHARM. CO. LTD., Gyeonggi-do, KORE) uygulanmıştır. Pozitif çıkan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kapsamına alınan hastaların 31'i semptomatik tedaviye ek filgrastim uygulanan grupta yer almıştır. 17 FPV hastası ise kontrol grubunu oluşturmuştur.



Şekil 2.1. Pozitif olarak sonuçlanan FPV hızlı tanı kiti.

2.2. Yöntem

Hastalığın sağaltımında standart tedavi olan antibiyotikler, intravenöz sıvılar (%0,9 NaCl, laktatlı ringer solüsyonu, dekstroz), antiemetikler, mide koruyucular kullanılmış olup kabul eden hasta sahiplerine çalışma kapsamında bu tedaviye ek 6 µg/kg filgrastim (FRAVEN® 30MIU/0,5 mL, ARVEN İlaç, Kırklareli, TÜRKİYE) eklenmiştir. İlacın kullanıp kullanılmamasının nedenleri arasında majör faktör ilacın maliyeti olmuştur. Maliyeti karşılayamayan hasta sahiplerinin kedilerine klasik tedavi uygulanmıştır. Filgrastim tedavisine onay veren ve maliyeti karşılayabilen hasta sahiplerinin kedilerine ise klasik tedaviye ek filgrastim tedavisi uygulanmıştır.

Filgrastim uygulaması 6µg/kg dozunda, 1. 2. ve 3. gün deri altı olarak uygulandıktan sonra 4.gün hasta kediden kontrol amaçlı otomatik cihaz (Abacus Junior Vet 5, Hungary) ile hemogram analizi yapılmış, kan değerleri normal sınırlar arasına yükselen kedilerde tedavi sonlandırılırken kan değeri normal sınırlar arasına yükselmeyen kedilere ise 5. ve 6.gün olmak üzere 2 doz daha uygulanmıştır.

Tüm hastalardan ilk gün kan alınarak tam kan sayımı yapılmıştır. Yalnızca kontrol grubunda yer alan ve agonide gelen 1 kediden ileri dehidrasyon sebebiyle kan alınamamıştır. Bu hastanın tedavisine doğrudan başlanmıştır. Benzer şekilde grup farketmeksizin yaşayan tüm kedilerden 4.gün kan alınarak kan sayımı yapılmıştır. Tedaviler sonrasında tedavi öncesi ve sonrası kan değerleri ile yaşama oranları gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm kedilerin klinik muayene bulguları, laboratuvar test sonuçları ve hasta bilgileri kaydedilmiştir.



Şekil 2.2. Filgrastim uygulanan bir FPV hastası

2.3. Numunelerin Alınması

Klinik muayeneleri sonucu FPV hastalığı yönünden şüpheli görülen kedilerden EDTA'lı kan tüplerine kan alınmıştır. Kan, V. cephalica antebrachii veya V. saphena magnadan alınmıştır. Daha sonra otomatik cihaz (Abacus Junior Vet 5, Hungary) aracılığıyla tam kan sayımı yapılmıştır. Dışkı, ticari test kitinin paketinden çıkan swap ile rektumdan alınmıştır.

2.4. İstatistiksel Analizler

Sonuçların değerlendirilmesi, FPV'li hastalarda klinik muayenede gözlenen semptomlar ve filgrastim kullanımının sağkalıma etkisi açısından yüzde hesaplamaları ile karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. Filgrastim ve kontrol grubunun hayatta kalma oranları arasındaki istatistiksel farkın kontrolü ki-kare testleri ile yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası kan değerleri arasındaki fark ise bağımsız t-testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler GraphPad Prism version 8.4.2. (GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 48 hastadan 26'sının aşı bilgilerine ulaşılmış, 26 hastadan 24 (%92,3)'ü aşısız, 2 (%7,7)'sinin aşı olduğu belirlenmiştir. Irk bilgisine ulaşılan 42 kedinin ırk dağılımları incelendiğinde; hastalardan 22 (%52,38)'sinin melez, 11 (%26,19)'inin tekir, 3(%7,14)'ünün sarman, 1(%2,38)'inin bombay, 1(%2,38)'inin syphnx, 3(%7,14)'ünün British ve 1(%2,38)'inin de scottish olduğu saptanmıştır. Cinsiyet bilgisi kayıt edilen 39 hastanın 21(%53,84)'i dişi, 18(%46,15)'i erkektir.

FPV teşhisi konulan ve ayrıntılı klinik muayeneleri yapılarak muayene formlarına eksiksiz ulaşılan 33 kedinin 24 (% 72,72)'ünde kusma, 15 (%45,45)'inde ishal, 31 (%93,93)'inde halsizlik ve iştahsızlık, 12 (% 36,36)'sinde dehidrasyon ve 1 (% 3,03)'inde konjunktivitis gözlenmiştir. 26 hastanın ilk muayene sonucunda vücut ısısı bilgisine ulaşılmış olup bu hastaların yarısında vücut ısısı 39,2 °C nin üstündedir. Toplam 47 hastanın kliniğe ilk başvurduklarındaki tam kan sayımına ulaşılmış olup hastaların %93,61'sinde lökopeni, %82,97'sinde nötropeni tespit edilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. FPV tanısı alan hastaların ilk muayenelerinde karşılaşılan klinik semptomlar

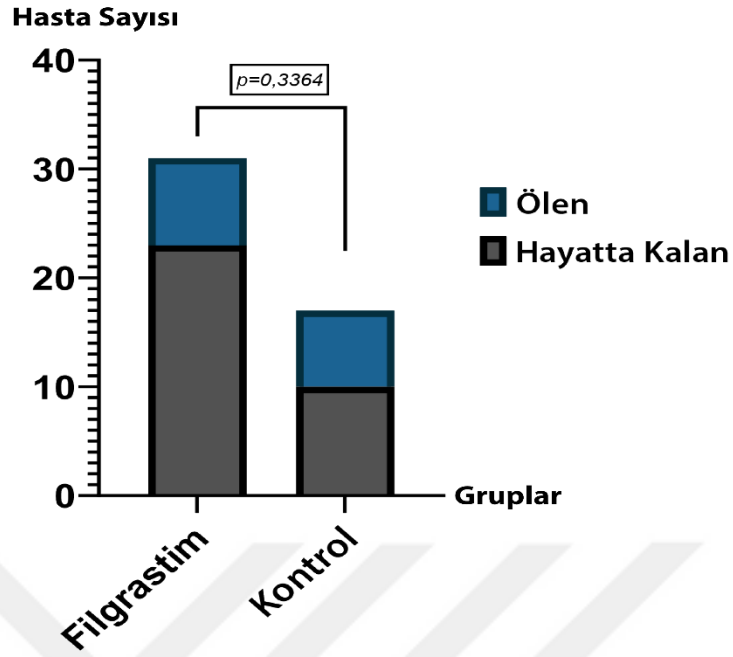
Klinik semptom	Toplam hasta sayısı	Klinik semptomu gösteren hasta sayısı	Klinik semptomun görülme oranı
Kusma	33	24	% 72,72
İshal	33	15	% 45,45
Ateş	26	13	% 50,00
Halsizlik	33	31	% 93,93
İştahsızlık	33	31	% 93,93
Dehidrasyon	33	12	% 36,36
Konjunktivit	33	1	% 3,03
Lökopeni	47	44	% 93,61
Nötropeni	47	39	% 82,97

Filgrastim kullanılan kediler yaşlarına göre; 3 aylıktan küçük, 3-12 aylık arası ve 12 aylıktan büyük olmak üzere 3 ayrı gruba ayrılmıştır. 3 aylık yaşın altındaki 3 kediden 2'sinin, 3-12 aylık yaştaki 23 kediden 16'sının, 12 aylıktan büyük 5 kedinin tamamının hayatta kaldığı görülmüştür. Aynı yaş gruplandırması ile kontrol grubu incelendiğinde; 3 aylıktan küçük 4 kediden 2'si, 3-12 aylık 11 kediden 7'si ve 12 aylıktan büyük 2 kediden 1 tanesinin hayatta kaldığı görülmüştür. Filgrastim kullanılan ve kullanılmayan gruplar (kontrol grubu) karşılaştırıldığında; filgrastim kullanılan kedilerde sağkalım %74,19, kullanılmayan grupta ise %58,82 olarak hesaplanmıştır (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Farklı yaş gruplarından kedilerin filgrastim kullanım durumuna göre hayatta kalma oranları

		Filgrastim uygulanan grup		
Yaş	Toplam sağkalım	Toplam ölüm	Sağkalım oranı (%)	
<3 ay	2	1	66	
3-12 ay	16	7	69	
>12 ay	5	0	100	
		Kontrol grubu		
Yaş	Toplam sağkalım	Toplam ölüm	Sağkalım oranı (%)	
<3 ay	2	2	50	
3-12 ay	7	4	63	
>12 aylık	1	1	50	

Filgrastim kullanılan ve kullanılmayan hastaların sağ kalım oranları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,3364$) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Filgrastim kullanılan grup ve kontrol gruplarının prognostik yönden değerlendirilmesi

Çizelge 3.3. Filgrastim kullanılan grup ve kontrol gruplarında bazı kan değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması

	Filgrastim grubu								
	Tedavi Öncesi				Tedavi Sonrası				<i>p</i>
	<i>n</i>	Ortalama	Anlam	Standart Sapma	<i>n</i>	Ortalama	Anlam	Standart Sapma	
WBC (10 ⁹ /L)	31	1,43	1,766129	1,696781	25	13,56	24,4284	24,72811	0,000005
LYM (10 ⁹ /L)		0,59	0,666129	0,539065		2,82	3,8588	4,502287	0,00025
NEU (10 ⁹ /L)		0,35	0,963548	1,421751		9,64	15,2796	15,194	0,000003
RBC (10 ¹² /L)		8,96	8,716129	3,192261		8,66	8,024	2,663145	0,389617
HCT (%)		33,9	34,19226	10,8136		32,08	31,754	9,892831	0,387628

Çizelge 3.3. Filgrastim kullanılan grup ve kontrol gruplarında bazı kan değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması (devamı)

	Kontrol grubu								<i>p</i>
	Tedavi Öncesi				Tedavi Sonrası				
	<i>n</i>	Ortalama	Anlam	Standart Sapma.	<i>n</i>	Ortalama	Anlam	Standart Sapma	
WBC (10 ⁹ /L)	16	1,665	6,69875	13,70496	10	11,165	11,327	7,518401	0,339153
LYM (10 ⁹ /L)		0,575	1,43125	2,306067		2,04	2,721	2,59193	0,198102
NEU (10 ⁹ /L)		0,525	4,517125	10,34071		6,045	6,9271	6,437099	0,516346
RBC (10 ¹² /L)		7,955	7,628125	3,934362		8,13	7,859	1,602577	0,86208
HCT (%)		28,8	23,06125	20,35124		31,75	30,1881	12,39642	0,33024

Tedavi sürecinde filgrastim kullanılan ve kullanılmayan (kontrol grubu) gruplar tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazı kan değerlerine göre kıyaslandığında; filgrastim grubunda tedavi öncesi ve sonrası WBC, NEU ve LYM değerlerindeki yükselme anlamlı ($p < 0,001$) bulunmuş olup, RBC ve HCT değerlerindeki değişim ise anlamsız bulunmuştur ($p > 0,001$). Kontrol grubunda ise bu değerlerin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki değişimlerinin tamamı anlamsız bulunmuştur ($p > 0,001$) (Çizelge 3.3).

4. TARTIŞMA

Kedi Gençlik Hastalığı (Kedi Panlökopeni'si) kedilerin en önemli ve tehlikeli hastalıklarındandır. Hastalık dünyanın neredeyse her yerinde yaygın olarak görülmekte olup yüksek morbidite ve mortalite ile seyrederek FPV; hipertermi, lökopeni, anoreksi, depresyon, kusma, hemorajik veya hemorajik olmayan enteritis gibi klinik belirtilerle seyrederek (Jakel vd., 2012; Barrs, 2019).

FPV, genel olarak tüm yaşlarda görülebilir. Ancak daha sıklıkla genç ve yavru kedilerde görülmekte olup bu hastalarda şiddetli mortalite ile seyredebilmektedir (Barrs, 2019). Kuluçka süresi genel olarak 2-10 gün sürer. Gözlemlenen ilk bulgu çoğunlukla lökopeni olup ateş sıklıkla 40 °C üstünde seyrederek. Ateşin düşürülemediği durumlarda hasta hayatını hızlıca kaybedebilir (Litster ve Benjanirut, 2014). Tedavi ile beraber hastalığın ilerleyen dönemlerinde olgunlaşmamış lökositlerin de dolaşıma katılımıyla lökosit sayısı artar (Decaro vd, 2010; Barrs, 2019).

Virus, vücuda oral yolla girdikten 18-24 saat sonra nazofarengeal lenf düğümlerinde çoğalır. Ardından viremi dönemi başlar. Etken dolaşım sistemi aracılığıyla doku ve organlara yerleşir (Csiza vd., 1971). Özellikle mitotik aktivitesi yüksek organ ve dokularda mitoz bölünme sırasında hücrelere yerleşir (Parrish., 1995; Garigliany vd., 2016). Kemik iliği, dalak ve timus gibi organlarda lökositler parçalanır ve sonuç olarak panlökopeni oluşur. Bağırsak epitelleri ve kriptleri nekroze olarak malabsorpsiyon şekillenir. Bu nedenle ishal ve dehidrasyon görülür (Parrish, 1995; Fei-Fei vd., 2017).

20. Yüzyılın başından beri bilinen ve araştırılan hastalık daha çok aşılınmamış yavru kedileri etkiler (Miranda vd., 2017). Etkili bir aşılama için genç yavrulara 8-9. haftalarda ilk doz, bu dozdan 3-4 hafta sonra ikinci doz uygulanmalıdır. Yüksek risk altındaki kedilere 16-20. haftalar arasında üçüncü doz aşılama yapılabilir. Bu aşılama yılı yapılacak aşılama takip eder (Truyen vd., 2009).

Kruse vd., (2010) yayınladıkları çalışmada 244 FPV'li kedinin verilerini paylaşmıştır. Bu kedilerin %39,7'si aşısızdır. Ancak bu hastaların hiçbirisinin Truyen vd., (2009) tarafından yayınlanan çalışmadaki aşılama kriterlerini sağlamadığı görülmüştür. Kruse

vd., (2010) tarafından yayınlanan çalışmaya kıyasla yaptığımız bu çalışmada da hastaların büyük çoğunluğu (%92,3) aşısızdır. Bu çalışmanın sonucu ve incelenen literatürler düşünüldüğünde FPV hastalığının ortaya çıkmasında aşılama programlarının hiç uygulanmaması veya uygun şekilde uygulanmaması çok önemli bir faktördür. Doğru protokoller ile aşıları yapılan kedilerin hastalanma oranlarının çok daha düşük olması hastalığa karşı uygun aşılama yapılmasının bu hastalığın önlenmesinde büyük bir öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Sunulan bu çalışmada FPV hastalığına yakalanan kedilerin çoğunluğunun melez ve yerli kısa tüylü ırkı kedilerden oluştuğu egzotik ırkların ise yaklaşık olarak %15'ler seviyesinde kaldığı görülmüştür. Kruse vd., (2010) yaptıkları çalışmada da yine benzer şekilde hastaların %90'dan fazlasının yerli kısa tüylü ve melez ırk kedilerden oluştuğunu bildirmişlerdir. Citarova, Mojziso, Vojtek, Zakutna ve Drazovska, (2022) 9 kedi ile yayınladıkları çalışmada kedilerin tamamının yerli kısa tüylü olduklarını ve bu kedilerin 6'sının dışarı ile teması olduğunu, 3'ünün ise barınak hayvanı olduğunu bildirmişlerdir. Bu noktada sunulan bu çalışma literatürle uyumlu bulunmuştur. Buna ek olarak çalışmamızda egzotik ırkların diğer ırklara göre çok daha az bulunması bu kedilerin hastalığa karşı dirençli oldukları gibi bir sonuç doğurmamalıdır. Bu durumun nedenleri, kliniklerimize gelen FPV hastalarının çoğunluğunun dışarı ile teması olan kedilerden veya sokakta yaşayan kedilerden oluşmuş olması ve egzotik ırkların çoğunlukla evde yaşamalarıdır.

Juma, (2023) yaptığı çalışmada, FPV hastalarının %40'ının erkek, %60'ının dişi olduğunu bildirmiştir. Kruse vd., (2010) ise hastalarının %59,5'inin erkek, 40,5'inin dişi olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada cinsiyet bilgilerinin yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

FPV hastalığında görülen ilk belirtiler genellikle şiddetli gastroenteritis ve lökopenidir (Barrs, 2019). Enfekte kedilerde görülen ilk bulgu nütropeniye bağlı lökopenidir. Buna ek olarak ateş, anoreksia, durgunluk, depresyon gözlemlenir. Genellikle kusma görülmektedir. Ancak ishal vakaların çoğunda görülmeyebilir (Addie, Jarrett, Simpson ve Thompson, 1996; Greene, 2012; Litster ve Benjanirut, 2013). Bu çalışmada da hastaların % 93,61'inde lökopeni tespit edilmiş olup nütropeni tespit edilen hastaların oranı % 82,97 olmuştur. Vakaların %93'ünde anoreksi ve durgunluk ile karşılaşılmıştır. Vakaların % 72,72'sinde kusma, %45,55'inde ise ishal ile karşılaşılmıştır. Vücut ısısı ölçülen 26 hastanın yarısında vücut ısısı 39,2 °C'nin

üzerinde seyretmiştir. Citarova vd., (2022)'nin 9 kedi ile yaptıkları çalışmada ise klinik belirtiler şu şekilde izlenmiştir; 5 hastada lökopeni, 7 hastada hafif apati, vakaların 8'inde ise anoreksi ve aralıklı kusma görülmüştür. Ayrıca bu hastaların tamamında yüksek ateş görülmüş olup hiçbir hastada erken evrede ishal görülmemiştir. Sunulan bu çalışmada özetlenen literatürlerden farklı olarak hastaların yalnızca 1'inde konjunktivit görülmüş olup bu klinik semptomun FPV ile beraber seyreden farklı bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Panlökopeni hastalığında çoğunlukla iyileşen hastalar ilk bir hafta içinde klinik olarak iyileşir (Greene, 2012; Avad vd, 2019). 6-8 haftalıktan büyük FPV hastalarında yaşama şansı, virus yüküne, kedinin bağışıklık sistemine ve yaşına, hastalıkla beraber seyreden enfeksiyöz nedenlere bağlı olarak değişebilir (Foley, Orgad, Hirsh, Poland ve Pedersen, 1999). Ölüm genel olarak dehidratasyon, septisemi ve DIC (disemine intravasküler koagülopati) sebebi ile gelişir (Litster ve Benjanirut, 2013). Akut formda ölüm oranı % 25-90 iken, perakut formda %100'e çıkabilmektedir (Addie, Toth, Thompson, Greenwood ve Jarrett, 1998; Cave, Thompson, Reid, Hodgson ve Addie, 2002). Ölümcül seyredebilen FPV hastalığında yaşama oranları klasik tedavilerle yapılan çalışmalarda %11,2 ile %57,1 arasında değişkenlik göstermiştir (Kruse vd., 2010; Litster ve Benjanirut 2014; Porporato vd., 2018; Barrs, 2019; Isaya vd., 2021; Citarova vd., 2022).

Yapılan bir çalışmada, FPV hastalığının tedavisinde klasik semptomatik tedaviye ek olarak Filgrastim (Neupogen) kullanılması klasik tedavi uygulanan kontrol grubuna oranla 3 kat (%33'e %91) daha fazla iyileşme sağlamıştır (Rice, 2017). Bunun nedeni ise Rice, (2017)'ye göre agresif semptomatik tedaviye ek filgrastim uygulaması ve hastalığın erken teşhisi olmuştur. Bu çalışmaya kıyasla yapmış olduğumuz çalışmada ise semptomatik tedaviye ek filgrastim kullanılmasının hastalık prognozunda belirgin bir fark oluşturmadığı gözlenmiştir. Filgrastim uygulanan grupta sağ kalım oranı %72,41 iken, bu oran klasik tedavi grubunda %58,82 olmuştur. Kontrol grubunda ortaya çıkan sağ kalım oranı literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olmuştur. Filgrastim uygulanan grupta ise sağ kalım oranı Rice, (2017)'nin yaptığı çalışmanın sonuçlarına kıyasla daha düşük kalmıştır. Bunun nedeni ise Rice, (2017) agonide gelip filgrastim kullanılan hastaları hesaplama dışında bırakmıştır. Yaptığımız çalışmada ise filgrastim kullanımına rağmen tam kür tamamlanmadan (3 doz) ölen ve tedavi protokolü tamamlanamayan hastalar dahil hiç bir kedi hesaplama dışında

tutulmamıştır. Hastaların filgrastim uygulanan gruptan çıkarılarak kontrol grubuna eklenmesi gruplar arasındaki sağkalım oranlarının değişmesine ve tedavi etkinlik bulgularını istatistiksel olarak değişmesine neden olabilir. Ancak bu durumda da ölen hayvanların tamamının kontrol grubuna dahil edilmesi sonucu fark anlam kazanırken hangi hayvanlarda filgrastim kullanılmasına rağmen ölüm şekillendiği bilinemeyebilir. Planlanacak daha büyük popülasyonlu çalışmalarda ilaca rağmen kür bitmeden ölen hayvanlar ayrı bir grup yapılırsa hangi kriterlerde (örneğin agonide kliniğe gelmesi) ilacın etkisiz kaldığı ve kullanımının faydasız olduğu bilinebilecektir.

Filgrastim uygulanan grup kendi içinde değerlendirildiğinde 3 aylıktan küçük ve 3 aylıktan büyük hastalarda sağ kalım oranları aynı olup %50'dir. Ancak yine aynı grupta 3-12 aylık yaşlar arasındaki FPV hastalarında bu oran % 70'dir. Rice, (2017) ise 3 aylıktan küçük kedilerde iyileşme oranını % 100 olarak bildirmiştir. 3 aylıktan büyük ve filgrastim kullanılan hastalardan ise yalnızca biri ölmüştür. Bu hastanın ise agonide geldiği ve bu sebeple öldüğü kaydedilmiştir (Rice, 2017). Yapılan diğer çalışmalarda da yaşa bağlı klinik belirtilerin şiddeti ve buna bağlı olarak prognoz üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (Kruse vd., 2010). Sonuç olarak her iki çalışmada da yaş grupları arasındaki sağ kalım oranları yakın izlenmiş olup sonuçlar önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu izlenmiştir.

Kuffer ve Frank, (1999) tedaviye ek filgrastim kullanımının FPV hastalarında WBC sayısında olumlu etki yarattığını bildirmiştir. Aynı şekilde bu çalışmada da her iki grup arasında istatistiksel olarak prognostik bir fark olmamasına karşın ($p>0,999$) tedavi öncesi ve sonrasındaki hemogram değerleri karşılaştırıldığında CSF uygulanan grupta WBC, LYM ve NEU değerleri arasında oluşan fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Feline Panlökopeni hastalığı, farklı ırk, yaş ve cinsiyetteki kedileri etkileyen önemli bir hastalıktır. Hastalıkta herhangi bir ırk veya cinsiyet predispozisyonu ile karşılaşılması ancak bunun için daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir. Daha çok 1 yaşın altındaki genç ve yavru kedilerde karşılaştığımız FPV hastalığına yaptığımız çalışmada 2 yaştan büyük kedilerde de karşılaşılmıştır. Bu sebeple 1 yaşından büyük kedilerin de hastalığa karşı risk grubunda olduğu düşünülmekte olup bu kedilere de aşılama programlarının uygulanması hastalıktan korunmada büyük rol oynamaktadır.

Kan tablosunda lökopeni ve nötropeni ile dikkat çeken hastalıkta yalnızca klasik semptomatik tedavilerin uygulanması bile yaptığımız çalışma sonucunda % 60'a yakın bir sağkalım oranı sağlamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla kontrol grubumuzda daha yüksek bir tedavi başarı oranı elde edilmiştir. Ancak tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan tablolarında dikkat çekici bir artış olmamıştır. Klasik tedaviye ek filgrastim (rekombinant insan granülosit koloni uyarıcı faktör) kullanılan grupta ise ilk gruba yakın bir sağkalım oranı izlenmiş olup tedavi öncesi ve tedavi sonrası tam kan tablosunda WBC, LYM ve NEU değerleri açısından önemli ve istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş görülmüştür.

Sonuç olarak yapılan bu çalışmada filgrastim uygulamasının FPV tedavisinde prognoza anlamlı bir etki etmediği ancak kan değerlerinde ciddi bir etki sağladığı görülmüştür. Ancak yapılan önceki çalışmalar ve sunulan bu çalışma sonucunda FPV hastalığında koloni uyarıcı faktörlerin etkinliğinin daha kapsamlı ve daha büyük popülasyonlarla yapılacak çalışmalar ile değerlendirilmesinin önemli olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Addie, D. D., Jarrett, O., Simpson, J., Thompson, H. (1996). Feline Parvovirus in Pedigree Kittens. *Veterinary Record*, 138, 119.
- Addie, D. D., Toth, S., Thompson, H., Greenwood, N., Jarrett, J. O. (1998). Detection of Feline Parvovirus in Dying Pedigree Kittens. *Veterinary Record*, 142, 353-356.
- Agbandje, M., Mckenna, R., Rossmann, M. G., Strassheim, M. L., Parrish, C. R., (1993). Structure determination of feline panleukopenia virus empty particles. *Proteins: Structure Function, and Bioinformatics*, 16(2), 155-171.
- Akan, Ö. A. (1991). Koloni Stimüle Edici Faktörler. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 25, 285-293.
- Areshkumar, M., Vijayalakshmi, P., Perumal, S. V., Selvi, D. (2017). Effect of Filgrastim Severe Leucopenia associated Parvoviral Enteritis in Rottweiler. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 6(4), 1060-1065.
- Awad, R. A., Khalil, W. K., Attallah, A. G. (2018). Feline panleukopenia viral infection in cats: Application of some molecular methods used for its diagnosis. *J Genetic Eng. Biotech*, 16(2), 491-497.
- Awad, R. A., Hassan, S. A., Marets, B. (2019). Treatment of Feline panleukopenia virus infection in naturally infected cats and its assessment. *J Biol. Sci.*, 19(2), 155-160.
- Azzarà, A., Carulli G., Rizzuti-Gullaci A., et al. (2001). Lenograstim and filgrastim effects on neutrophil motility in patients undergoing chemotherapy: evaluation by computer-assisted image analysis. *Am J Hematol*, 66(4), 306-307.
- Barker, I. K., Povey, R. C., Voigt, D. R., (1983). Responce of Mink, Skunk, Red fox and Raccoon to İnoculation with Mink Virus Enteritis, Feline Panleukopenia and Canine Parvovirus and Prevalence of Antibody to Parvovirus in Wild Carnivores in Ontario. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 47, 188-197.
- Barrs, V. R., (2019). Feline panleukopenia: a re-emergent disease. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 49(4), 651-670.
- Bolis, S., Cocorocchio, E., Corti, C., Ferreri, A. J. M., Frungillo, N., Grillo, G., Omodeo, E. S., Tedeschi, L., Zilioli, V. R. (2013). Clinical implications, safety, efficacy of recombinant human Granulocyte Colony-Stimulating Factors and pegylated equivalent. *Epidemiology Biostatistics and Public Health*, 10(4).
- Brindhalakshmi, B., Mukhopadhyay, H. K., Antony, P. X., Thanislass, J., Vijayalakshmi, P., Mangadevi, N., (2016). Isolation and molecular characterization of

canine and feline parvovirus strains-an updated review. *J Dairy Vet Anim Res*, 3(5), 164-169.

Buergelt, C. D., (2012). Disorders of dogs and cats. In: *Kirkbride's Diagnosis of Abortion and Neonatal Loss in Animals*, Wiley Blackwell, USA, 173-200.

Cave, T. A., Thompson, H., Reid, S. W., Hodgson, D. R., Addie, D. D. (2002). Kitten Mortality in the United Kingdom: A Retrospective Analysis of 274 Histopathological Examinations (1986 to 2000). *Veterinary Record* 151, 497-501.

Cirone, F., Colaianni, M. L., Amorisco, F., Losurdo, M., Decaro, N., Desario, C., Buonavoglia, C. (2012). Three cases of feline panleukopenia associated to canine parvovirus variants. *Veterinaria (Cremona)*, 26(1), 53-60.

Citarova, A., Mojzisova, J., Vojtek, B., Zakutna, L., Drazovska, M. (2022). Nachweis von FPV, CPV-2a, CPV-2b und FCoV bei Katzen mit Symptomen der feline Panleukopenie. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 135, 1–6.

Clegg, S. R., Coyne, K. P., Dawson, S., Spibey, N., Gaskell, R. M., Radford, A. D. (2012). Canine parvovirus in asymptomatic feline carriers. *Vet Microbiol*, 157(1-2), 78-85.

Csiza, C. K., De Lahunta, A., Scott, F. W., Gillespie, J. H., (1971). Pathogenesis of feline panleukopenia virus in susceptible newborn kittens II. Pathology and immunofluorescence. *Infection and Immunity*, 3(6), 838-846.

Dall'ara, P., Labriola, C., Sala, E., Spada, E., Magistrelli, S., Lauzi, S. (2019). Prevalence of serum antibody titres against feline panleukopenia, herpesvirus and calicivirus infections in stray cats of Milan, Italy. *Preventive Vet Med*, 167, 32-38.

Decaro, N., Buonavoglia, D., Desario, C., Amorisco, F., Colaianni, M. L., Parisi, A., Buonavoglia, C. (2010). Characterization of canine parvovirus strains isolated from cats with feline panleukopenia. *Res. Vet. Sci*, 89(2), 275-278.

Decaro, N., Desario, C., Lucente, M. S., Amorisco, F., Campolo, M., Elia, G., Buonavoglia, C. (2008). Specific identification of feline panleukopenia virus and its rapid differentiation from canine parvoviruses using minor groove binder probes. *J Virol Methods*, 147(1):67-71.

Deleu, L., Pujol, A., Faisst, S., Rommelaere, J. (1999). Activation of promoter P4 of the autonomous parvovirus minute virus of mice at early S phase is required for productive infection. *J Virol.*, 73, 3877–3885.

Dibartola, S. P., Bateman, S. (2006). Introduction to fluid therapy. In: *Fluid Therapy in Small Animal Practice*, 2, 265-280.

Dunn, C. J., Goa, K. L. (2000). An Update of its Pharmacological Properties and Use in Chemotherapy-Induced Neutropenia and Related Clinical Settings. *Drugs*, 59, 681-717.

Fei-Fei, D., Yong-Feng, Z., Jian-Li, W., Xue-Hua, W., Kai, C., Chuan-Yi, L., Zhi-Jing, X. (2017). Molecular characterization of feline panleukopenia virus isolated from mink and its pathogenesis in mink. *Vet. Microbiol*, 205, 92-98.

Foley, J. E., Orgad, U., Hirsh, D. C., Poland, A., Pedersen, N. C. (1999). Outbreak of Fatal Salmonellosis in Cats Following Use of A High-Titer Modified-live Panleucopenia Virus Vaccine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214, 67-70, 43-64.

Frampton, J. E., Lee, C. R., Faulds, D. (1994). *Drugs* 48, 731-760.

Frampton, J. E., Yarker, Y. E., Goa, K. L. (1995). A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Neutropenia and Related Clinical Settings. *Drugs* 49, 767-793.

Garigliany, M., Gilliaux, G., Jolly, S., Casanova, T., Bayrou, C., Gommeren, K., Fett, T., Mauroy, A., Levy, E., Cassart, D., Peeters, D., Poncelet, L., Desmecht, D. (2016). Feline panleukopenia virus in cerebral neurons of young and adult cats. *BMC Vet Res*, 12(1), 1-9.

Greene, C. E., (2012). Feline enteric viral infections. In: *Infectious diseases of the dog and cat*, 4, 80-91.

Groblewska, M., Mroczko, B., Szmitkowski, M. (2004). Czynniki stymulujące tworzenie kolonii makrofagowych (M-CSF) i jego zastosowanie w praktyce klinicznej. *Pol. Arch. Med. Wewn* 111, 355-365.

Isaya, R., Ciccarelli, S., Enache, D., Specchi, S., Pesaresi, M., Ferri, F., Porporato, F., Auriemma, E. B., Coppola, L. M., Zini, E. (2021). Correction to: Gastrointestinal ultrasonographic findings in cats with Feline panleukopenia: a case series. *BMC Vet Res*, 17(1), 143.

Jacobson, L. S., Janke, K. J., Giancinti, J., Weese, J. S. (2021). Diagnostic testing for feline panleukopenia in a shelter setting: a prospective, observational study. *J Feline Med Surg*, 23(12), 1192-1199.

Jakel, V., Cussler, K., Hanschmann, K. M., Truyen, U., König Kamphuis, E., Duchow, K. (2012). Vaccination against feline panleukopenia: implications from a field study in kittens. *BMC Vet Res*, 8(1), 1-8.

Jumaa, M. A. (2023). Feline Panlökopenide Tiyol Disülfid Dengesi Ve İskemi Modifiye Albümin (İma) Seviyelerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Kuffer-Frank, M., Jung, H., Kraft, W. (1999). Use of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (r-metHuG-CSF) in neutropenic cats. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere – Heimtiere* 27, 136-143.

Kruse, B. D., Unterer, S., Horlacher, K., Sauter-Louis, C., Hartmann, K. (2010). Prognostic Factors in Cats with Feline Panleucopenia. *J Vet Intern Med*, 24, 1271-1276.

Lappin, M. R., Veir, J., Hawley, J. (2009). Feline panleukopenia virus, feline herpesvirus-1, and feline calicivirus antibody responses in seronegative specific pathogen-free cats after a single administration of two different modified live FVRCP vaccines. *J Feline Med Surg*, 11(2), 159-62.

Litster, A., Benjanirut, C. (2013). Case Series of Feline Panleukopenia Virus in An Animal Shelter. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16, 346-353.

Litster, A., Benjanirut, C. (2014). Case series of feline panleukopenia virus in an animal shelter. *J Feline Med Surg*, 16(4), 346-353.

Löwenberg, B., van Putten, W., Theobald, M., et al. (2003). Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 349(8), 743-52.

Mattii, L., Azzarà, A., Fazzi, R., et al. (2005). Glycosilated or nonglycosilated G-CSF differently influence human granulocyte functions through RhoA. *Leuk Res*, 11, 1285-1292.

Maxie, M. G. (2015). *Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals* (6. Baskı). Ontario, 3, 283-432.

Mende, K., Stuetzer, B., Sauter-Louis, C., Homeier, T., Truyen, U., Hartmann, K. (2014). Prevalence of antibodies against feline panleukopenia virus in client-owned cats in Southern Germany. *Vet J*, 199(3), 419-423.

Metcalf, D. (2013). *The Colony-Stimulating Factors and Cancer*. American Association for Cancer Research, *Cancer Immunology Research*, 1(6), 351-366.

Miranda, C., Viera, M. J., Silva, E., Carvalheira, J., Parrish, C. R., Thompson, G. (2017). Genetic Analysis of Feline Panleukopenia Virus Full-length VP 2 Gene in Domestic Cats Between 2006-2008 and 2012-2014, Portugal. *Transboundary and Emerging Diseases*, 64(4), 1178-1183.

Mochizuki, M., Horuchi, M., Hiragi, H., San Gabriel, M. C., Yasuda, N., Uno, T., (1996). Isolation of canine parvovirus from a cat manifesting clinical signs of feline panleukopenia. *J Clin Microbiol*, 34(9), 2101-2105.

Muz, D., Oğuzoğlu, T. Ç., Timurkan, M. Ö., Akın, H. (2012). Characterization of the partial VP2 gene region of canine parvoviruses in domestic cats from Turkey. *Virus Genes*, 44(2), 301-308.

Parrish, C. R. (1995). Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. *Bailliere's Clinical Haematology*, 8(1), 57-71.

Poole, G. M. (1972). Stability of A Modified, Live Panleukopenia Virus Stored in Liquid Phase. *Applied Microbiology*, 24, 663-664.

Porporato, F., Horzinek, M. C., Hofmann-Lehmann, R., Ferri, F., Gerardi, G., Contiero, B., Vezzosi, T., Rocchi, P., Auriemma, E., Lutz, H., Zini, E. (2018). Survival

estimates and outcome predictors for shelter cats with feline panleukopenia virus infection. *J Am Vet Med Assoc*, 253(2), 188-195.

Rehme, T., Hartmann, K., Truyen, U., Zabłotski, Y., Bergmann, M. (2022). Feline Panleukopenia Outbreaks and Risk Factors in Cats in Animal Shelters. *Viruses*, 14(6), 1248.

Reinacher, M. (1987). Feline leukemia virus-associated enteritis-a condition with features of feline panleukopenia. *Vet Pathol*, 24(1), 1-4.

Ribeiro, D., Veldwijk, M. R., Benner, A., et al. (2007). Differences in functional activity and antigen expression of granulocytes primed in vivo with filgrastim, lenograstim, or pegfilgrastim. *Transfusion*, 47(6), 969-80.

Rice, J. K. (2017). Successful Treatment of Feline Panleukopenia: A guideline for rescuers and veterinarians. Part I. *J Vet Sci Med Diagn*, 6(2).

Samanthi, U. (2021). <https://www.google.com.tr/amp/s/www.differencebetween.com/difference-between-filgrastim-and-lenograstim/amp/> Erişim Tarihi: 25.04.2022.

Scaramuzza, S., Tonon, G., Olianias, A., Messana, I., Schrepfer, R., Orsini, G., Caliceti, P. (2012). A new site-specific monoPEGylated filgrastim derivative prepared by enzymatic conjugation: Production and physicochemical characterization. *Journal of Controlled Release*, 164, 355-363.

Schultz, R. D., Scott, F. W. (1973). Absence of an immune response after oral administration of attenuated feline panleukopenia virus. *Infection and Immunity*, 7(4), 547-549.

Scott, F. W. (1987). Viral Diseases: Panleukopenia. In: Holzworth, J. (Ed.), *Diseases of the Cat: Medicine and Surgery*, WB Saunders Co, Philadelphia, PA, USA, 182-193.

Shin, A., Lee, M., Kim, S., Kang, S. H. (2012). On-line capillary electrophoresis for enhanced detection sensitivity of feline panleukopenia virus. *J Chromatography B*, 909, 22-25.

Steinel, A., Parrish, C. R., Bloom, M. E., Truyen, U. (2001). Parvovirus Infections in Wild Carnivores. *Journal of Wildlife Diseases*, 37, 594-607.

Stuetzer, B., Hartmann, K. (2014). Feline parvovirus infection and associated diseases. *Vet J*, 201(2), 150-155.

Truyen, U., Agbanddje, M., Parrish, C. R. (1994). Characterization of the feline host range and a specific epitope of feline panleukopenia virus. *Virology*, 200(2), 494-503.

Truyen, U. (1999). Emergence and recent evolution of canine parvovirus. *Vet Microbiol*, 69(1-2), 47-50.

Truyen, U., Addie, D., Belak, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartman, K., Hosie, M. J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Rodford, A. D., Thiry, E., Horzinek M. C. (2009). Feline

panleukopenia. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 11(7), 538-546.

Tuzio, H. (2021). Feline Panleukopenia. *Infectious Disease Management in Animal Shelters*, 337-366.

Zucca, A., Brizzi, S., Riccioni, R., et.al. (2006). Glycosylated and nonglycosylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor differently modifies actin polymerization in neutrophils. *CLIN Ter*, 157(1), 19-24.

Zhang, Q., Niu, J., Yi, S., Dong, G., Yu, D., Guo, Y., Huang, H., Hu, G. (2019). Development and application of a multiplex PCR method for the simultaneous detection and differentiation of feline panleukopenia virus, feline bocavirus, and feline astrovirus. *Archives of Virology*, 164(11), 2761-2768.

